

# ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

*научно-практический журнал*

# VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

*scientific and practical journal*

Том 95  
№ 5  
2019



# Акнекутан®

## ИЗОТРЕТИНОИН ДЛЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ С УВЕЛИЧЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

### ИЗОТРЕТИНОИН:

- международный стандарт лечения тяжелых и резистентных форм акне\*
- обеспечивает наименьшую частоту развития рецидивов\*



### ТЕХНОЛОГИЯ «LIDOSE®»:

- Увеличение биодоступности изотретиноина\*\*
- Сокращение суточной и курсовой доз\*\*
- Снижение зависимости от приема с пищей\*\*\*

ООО «ЯДРАН», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. VII.  
Тел.: +7 (499) 143-3371, jadran@jgl.ru.

[www.jgl.ru](http://www.jgl.ru)



Реклама

\*Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. EuropeanDermatologyForum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. JEurAcadDermatolVenereol 2012; 26: 1: 1–29.  
\*\* Регистрационное досье на препарат «Акнекутан» от производителя СМБ Технолджи С.А.  
\*\*\* Отчет от производителя СМБ Технолджи С.А. по исследованию ISOPK 03.04 Version 1. 2003.

# ВЕСТНИК

## ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал

Т. 95, № 5, 2019



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 за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС77-60448 от 30.12.2014 г.

#### Адрес редакции

107076, Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6,  
ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России  
тел.: (499) 785-20-96  
e-mail: vestnik@cnikvi.ru  
www.vestnikdv.ru

#### Менеджер по рекламе

Ершова Е. А.  
тел.: (499) 785-20-21  
e-mail: ershova@cnikvi.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

Цена свободная.

Тираж 4600 экз.

Отпечатано в типографии «БЕАН»

Индекс для подписчиков — 72082

### Главный редактор

Кубанов А. А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва)

### Заместитель главного редактора

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

### Ответственный секретарь

Карамова А. Э., к.м.н. (Москва)

### Научные редакторы

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

### Члены редакционной коллегии

Аравийская Е. А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)  
Бакулев А. Л., д.м.н., профессор (Саратов)  
Белоусова И. Э., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)  
Дерябин Д. Г., д.б.н., профессор (Москва)  
Дубенский В. В., д.м.н., профессор (Тверь)  
Знаменская Л. Ф., д.м.н., профессор (Москва)  
Мартынов А. А., д.м.н., профессор (Москва)  
Олисова О. Ю., д.м.н., профессор (Москва)  
Перламутров Ю. Н., д.м.н., профессор (Москва)  
Плахова К. И., д.м.н. (Москва)  
Рукша Т. Г., д.м.н., профессор (Красноярск)  
Соломка В. С., д.б.н. (Москва)  
Хайрутдинов В. Р., д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Lasse R. Braathen (Швейцария)  
Jana Hercogova (Чехия)  
Torello Lotti (Италия)  
Jacek Szepietowski (Польша)  
А. Я. Рубинс (Латвия)

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](http://www.vestnikdv.ru) и сайте Научной электронной библиотеки [www.elibrary.ru](http://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.

# VESTNIK

## DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Scientific and Practical Peer-Reviewed Journal

V. 95, No. 5, 2019



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



ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION  
«RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEROLOGISTS AND  
COSMETOLOGISTS»

### VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal.

Established in 1924.

The journal is registered with the Federal Service for Media Law Compliance and Cultural Heritage.

Certificate of Mass Media Registration PI No. ФС77-60448 dated December 30, 2014.

#### Editorial Address

Korolenko str. 3, bldg 6, 107076, Moscow

tel.: (499) 785-20-96

e-mail: [vestnik@cnikvi.ru](mailto:vestnik@cnikvi.ru)

[www.vestnikdv.ru](http://www.vestnikdv.ru)

#### Advertising Manager

Ershova E. A.

tel.: (499) 785-20-21

e-mail: [ershova@cnikvi.ru](mailto:ershova@cnikvi.ru)

Materials or their fragments may be reprinted only as agreed upon with the Editorial Office in writing.

Free price.

Run: 4600 copies

Printed by "BEAN"

CODE FOR SUBSCRIBERS: 72082.

#### Editor-in-Chief

Kubanov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)

#### Deputy Editors-in-Chief

Samtsov A. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)

#### Executive Editor

Karamova A. E., Cand. Sci. (Med.) (Moscow)

#### Science Editors

Zaslavsky D. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)

Sokolovskiy E. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)

#### Editorial Board

Araviyskaya E. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)

Bakulev A. L., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saratov)

Belousova I. E., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)

Deryabin D. G., Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow)

Dubensky V. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Tver)

Znamenskaya L. F., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)

Martynov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)

Olisova O. Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)

Perlamutrov Yu. N., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)

Plakhova K. I., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)

Ruksha T. G., Dr. Sci. (Med.), Professor (Krasnoyarsk)

Solomka V. S., Dr. Sci. (Biol.) (Moscow)

Khairutdinov V. R., Dr. Sci. (Med.) (St. Petersburg)

Lasse R. Braathen (Switzerland)

Jana Hercogova (Czech Republic)

Torello Lotti (Italy)

Jacek Szepietowski (Poland)

A. Ya. Rubins (Latvia)

The journal is on the List of the leading peer-reviewed scientific journals and editions recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles, Russian Ministry of Education and Science.

The online version of VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII is published on the website [www.vestnikdv.ru](http://www.vestnikdv.ru) and on the website of the Scientific Online Library. Please visit [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru) to learn how to get access to the journal.

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.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ЛЕПЕХОВА А. А., ТЕПЛЮК Н. П., БОЛОТОВА И. М.  
Современные методы диагностики паранеопластической  
пузырчатки

## НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЖУКОВ А. С., ХАЙРУТДИНОВ В. Р., БЕЛОУСОВА И. Э.,  
САМЦОВ А. В.  
Распределение меланоцитов в коже больных псориазом

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

КАРАМОВА А. Э., ЧИКИН В. В., ЗНАМЕНСКАЯ Л. Ф.,  
ВОРОНЦОВА А. А.  
Т-клеточные лимфомы кожи: дифференциальная диагностика  
эритродермических состояний

## НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

СОКОЛОВСКИЙ Е. В., МИХЕЕВ Г. Н.,  
ЛОНШАКОВА-МЕДВЕДЕВА А. Ю., БУРЦЕВА Н. Ю.,  
ГЕРАЩЕНКО А. С., НИКОЛАЕВА М. Ю.  
Розацеаподобная красная волчанка

МАРЕЕВА А. Н., СМОЛЪЯННИКОВА В. А.  
Метастазы рака молочной железы в кожу волосистой части  
головы

ФАРМАКОТЕРАПИЯ  
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

КУБАНОВ А. А., БАКУЛЕВ А. Л., ГЛУЗМИН М. И.,  
КОХАН М. М., КРУГЛОВА Л. С., РУДНЕВА Н. С., ОЛИСОВА О. Ю.,  
СОКОЛОВСКИЙ Е. В., ХОБЕЙШ М. М.  
Цертолизумаба пэгол: новые возможности терапии  
среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза

СНАРСКАЯ Е. С.  
Антибактериальная терапия вульгарных акне

## LITERATURE REVIEW

ANFISA A. LEPEKHOVA, NATALIA P. TEPLYUK, IRINA M. BOLOTOVA  
Modern diagnostic methods of paraneoplastic pemphigus

## SCIENTIFIC RESEARCHES

ALEKSANDER S. ZHUKOV, VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV,  
IRENA E. BELOUSOVA, ALEKSEY V. SAMTSOV  
Distribution of melanocytes in the skin of psoriasis patients

## GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

ARFENYA E. KARAMOVA, VADIM V. CHIKIN,  
LYUDMILA F. ZNAMENSKAYA, ANASTASIA A. VORONTSOVA  
Cutaneous T-cell lymphoma: Differential diagnostics of erythrodermic  
conditions

## CLINICAL CASES

EVGENY V. SOKOLOVSKIY, GEORGY N. MIKHEEV, ANASTASIA YU.  
LONSHAKOVA-MEDVEDEVA, NATALIA YU. BURTSEVA,  
ALEKSANDRA S. GERASHCHENKO, MARINA YU. NIKOLAEVA  
Rosacea-like cutaneous lupus erythematosus

ANASTASIA N. MAREEVA, VERA A. SMOLYANNIKOVA  
Scalp metastases in breast cancer

DRUG TREATMENT  
IN DERMATOVENEROLOGY

ALEXEY A. KUBANOV, ANDREY L. BAKULEV, MIKHAIL I. GLUZMIN,  
MUZA M. KOKHAN, LARISA S. KRUGLOVA, NATALIA S. RUDNEVA,  
OLGA YU. OLISOVA, EVGENY V. SOKOLOVSKY,  
MARIANNA M. KHOBEISH  
Certolizumab pegol: new opportunities for treatment of moderate to  
severe plaque psoriasis

ELENA S. SNARSKAYA  
Antibacterial therapy of vulgar acne

# МИНОЦИКЛИН

# Минолексин®

## АНТИБИОТИК ИЗ ГРУППЫ ТЕТРАЦИКЛИНОВ

- Широкий спектр действия (включает *P. acnes*)<sup>1</sup>
- Высокая тропность к дерме и липофильность<sup>1-4</sup>
- Оказывает противовоспалительное действие<sup>5</sup>
- Низкий уровень резистентности<sup>6</sup>
- Минимальная фоточувствительность среди тетрациклинов<sup>7-8</sup>
- Разрешен к применению с 8 лет<sup>1</sup>
- Одобрен FDA и включен в рекомендации<sup>9-10</sup>
- Удобный прием: по 1 капс. (50 мг) 1 раз в день<sup>1</sup>



Пер. уд. № ЛП-001666

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Минолексин
2. Torok H.M. Extended-release formulation of minocycline in the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris in patients over the age of 12 years. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2013; 6(7): 19–22.
3. Leyden J.J., Del Rosso J.Q. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2011; 4(2): 40–7.
4. Jung G.W., Tse J.E., Guiha I., Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *J. Cutan. Med. Surg.* 2013; 17(2): 114–22.
5. N Garrido-Mesa, A Zarzuelo, and J G lvez, Minocycline: far beyond an antibiotic, *Br J Pharmacol.* 2013 May; 169(2): 337–352.
6. A.D. Katsambas, T.M. Lotti (Eds.) *European Handbook of Dermatologic Treatments. Second Edition.* Москва «МЕД пресс-ин форм», 2014
7. Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acnevulgaris. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2006; 4(10): 828–41.
8. Leyden J.J., Del Rosso J.Q. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2011; 4(2): 40–7.
9. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm/> Дата доступа 27.09.2016 <https://www.mdedge.com/dermatology/clinical-edge/summary/acne/aad-guidelines-systemic-antibiotics-acn>
10. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-3083.2011.04374.x>

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ  
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



АО «АВВА РУС», Россия, 121614,  
г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, стр. 9  
Тел.: +7 (495) 956-75-54; факс: +7 (495) 956-75-59  
[avva-rus.ru](http://avva-rus.ru)

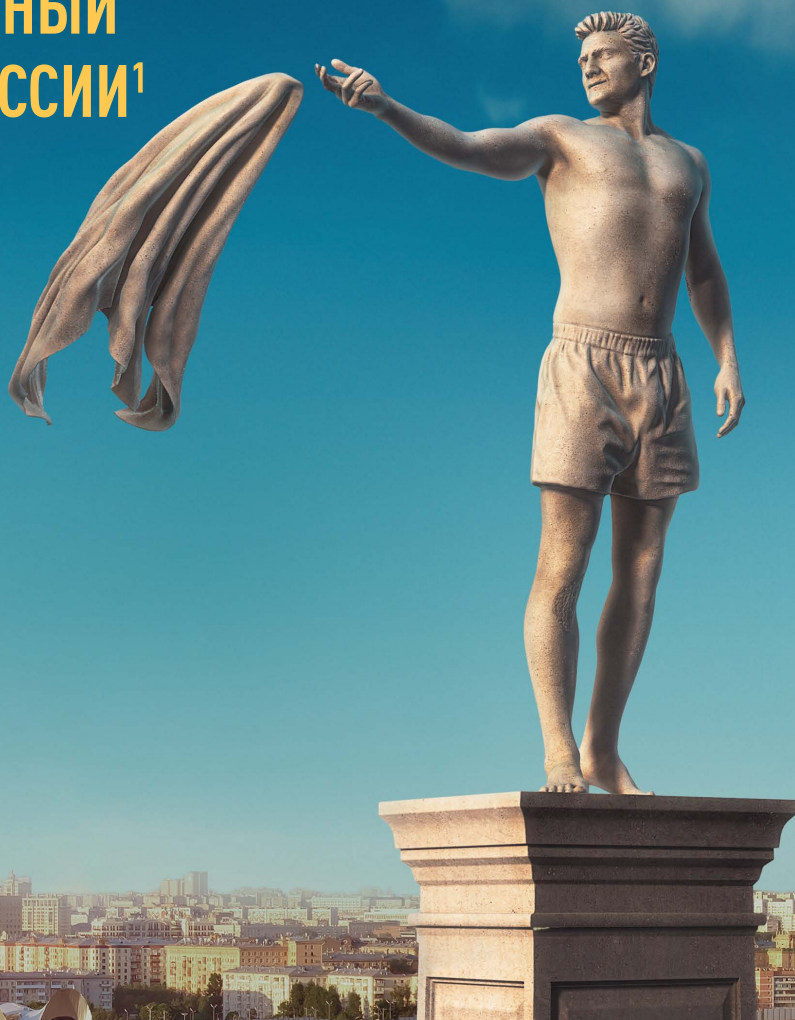


**sPASIbo**  
**ЗА ДОВЕРИЕ**  
**ВМЕСТЕ ЗА ЧИСТУЮ КОЖУ**

## ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ23 В РОССИИ<sup>1</sup>

**14%** преимущество  
препарата Тремфея  
в сравнении с секукинумабом  
по доле пациентов  
с достижением PASI 90  
к неделе 48<sup>2</sup>

**28%** преимущество  
препарата Тремфея  
в сравнении с адалимумабом  
по доле пациентов, достигших  
PASI 90 к неделе 48<sup>3</sup>



PASI – Psoriasis Area and Severity Index (Индекс распространенности и тяжести псориаза), ИЛ – Интерлейкин, иИЛ-17 – ингибитор интерлейкина 17, иФНО – ингибитор фактора некроза опухоли.

**1.** Инструкция по медицинскому применению препарата Тремфея, ЛП – 005686. По данным Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС), [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=06e7fa3a-e993-4bad-aa90-f28b2de029d36f](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=06e7fa3a-e993-4bad-aa90-f28b2de029d36f) – Дата доступа 30.09.2019. **2.** Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, Hsu MC, Branigan P, Blauvelt A, Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Aug 8; pii: S0140-6736(19)31773-8. **3.** Blauvelt F, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, Li S, Kimball AB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):405-417.

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТРЕМФЕЯ

**Регистрационный номер:** ЛП-005686. **Торговое наименование:** Тремфея. **Международное непатентованное наименование:** гуселькумаб. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** иммуносупрессоры, ингибиторы интерлейкина. **Показания к применению:** препарат Тремфея показан для терапии бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия. **Противопоказания:** тяжелая степень гиперчувствительности к гуселькумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимые активные инфекции (например, активный туберкулез); детский возраст до 18 лет. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** способные к деторождению женщины должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Тремфея и на протяжении как минимум 12 недель после ее отмены. Данные о применении гуселькумаба у беременных женщин отсутствуют. В качестве меры предосторожности желательно избегать применения препарата Тремфея во время беременности. В настоящее время неизвестно, происходит ли экскреция гуселькумаба в грудное молоко человека. Решение о прекращении грудного вскармливания должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для младенца и пользы препарата для здоровья матери. Влияние препарата Тремфея на фертильность у человека не оценивалось. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза препарата Тремфея составляет 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется. **Исследований препарата Тремфея у пациентов с нарушением функции почек или печени не проводилось. Побочное действие:** инфекции верхних дыхательных путей, гастроэнтерит, грибковые инфекции кожи, инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, гиперчувствительность, головная боль, диарея, крапивница, сыпь, артралгия, покраснение кожи в месте инъекции, боль в месте инъекции. **Передозировка:** в случае возникновения передозировки следует наблюдать пациента на предмет жалоб или симптомов побочных действий препарата, и в случае необходимости немедленно начать симптоматическую терапию. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** в исследованиях I фазы у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени получены данные о малой вероятности возникновения лекарственного взаимодействия гуселькумаба и субстратов различных изоферментов CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP1A2). При совместном применении с субстратами изоферментов CYP450 коррекция дозы гуселькумаба не требуется. Живые вакцины не должны применяться у пациентов, получающих терапию препаратом Тремфея. Эффективность и безопасность применения препарата Тремфея в комбинации с иммуносупрессорами, включая биологические препараты, или в комбинации с фототерапией, не изучались. **Особые указания:** применение препарата Тремфея может увеличивать риск возникновения инфекций. В случае развития у пациента клинически значимой или серьезной инфекции или при отсутствии ответа на стандартную терапию инфекции, следует проводить тщательное наблюдение за пациентом и отменять терапию препаратом Тремфея до момента разрешения инфекции. Перед началом терапии препаратом Тремфея необходимо обследовать пациентов на предмет наличия туберкулеза. Реакции гиперчувствительности тяжелой степени отмечались в пострегистрационный период применения препарата Тремфея. При возникновении реакций гиперчувствительности тяжелой степени должно быть немедленно прекращено применение препарата Тремфея и инициирована соответствующая терапия. Следует рассмотреть необходимость выполнения всех полагающихся по возрасту пациента прививок, в соответствии с календарем прививок, до начала терапии препаратом Тремфея. У пациентов, получающих терапию препаратом Тремфея, живые вакцины не должны применяться. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:** исследований не проводилось. **Условия отпуска:** по рецепту. **Производитель:** Силгс АГ Хоштрассе 201, 8200 Шаффхаузен, Швейцария. **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58



PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Данный материал предназначен для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок для специалистов сферы здравоохранения, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

CP-112711  
30.09.2019



# ЕДИНСТВЕННЫЙ ПЭГИЛИРОВАННЫЙ ИНГИБИТОР ФНО- $\alpha$ БЕЗ Fc-ФРАГМЕНТА<sup>1</sup>

## ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОК, НУЖДАЮЩИХСЯ В БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ:

- НА ЭТАПЕ ПЛАНИРОВАНИЯ  
БЕРЕМЕННОСТИ
  - ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ
  - В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ<sup>3</sup>
- ✓ **БЫСТРОЕ И СТОЙКОЕ УМЕНЬШЕНИЕ ТЯЖЕСТИ  
ПСОРИАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ И НОГТЕЙ<sup>4</sup>**
  - ✓ **ЗНАЧИМОЕ И СТОЙКОЕ ТОРМОЖЕНИЕ СУСТАВНОЙ  
ДЕСТРУКЦИИ<sup>5-7</sup>, РАЗРЕШЕНИЕ УВЕИТОВ<sup>8</sup>, ЭНТЕЗИТОВ<sup>9, 7</sup>  
И ДАКТИЛИТОВ<sup>7</sup>**
  - ✓ **ПОЛНОЕ ЗАКРЫТИЕ СВИЩЕЙ У 55% ПАЦИЕНТОВ  
С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА<sup>10</sup>**
  - ✓ **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ГИБП<sup>11-14, 7</sup>**



### Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препаратов Хумира®, Ремикейд®, Энбрел®, Симпони®, Фламмигс®, Инфликсимаб® 2. Инструкция по медицинскому применению препаратов Симзия® от 17.12.2018 пп.1,2: <http://www.grls.gosminzdrav.ru>, дата доступа 13.01.19; 3. Лиля А.М. Современная ревматология. 2018;12(1):93-100; 4. Gottlieb AB et al. J Am Acad Dermatol. 2018 Aug;79(2):302-314; 5. Keystone E, et al. Rheumatology 2012;51:1628-1638; 6. van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis 2018;77:699-705; 7. van der Heijde D, et al. RMD Open 2018;4:e000582; 8. Rudwaleit M, et al. Arthritis Care & Research. 2016. 68(6): 838-844; 9. van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis. 2014;73(Suppl 2):714-715. Abstract SAT0338; 10. Vavricka SR et al. Inflamm Bowel Dis 2011;17:1530-1539; 11. Keystone E, et al. Rheumatology 2012;51:1628-1638; 12. van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis. 2014;73(Suppl 2):714-715. Abstract SAT0338; 13. Sandborn W, et al. Clinical gastroenterology and hepatology 2010;8:688-695; 14. UCSB Data on File (Psoriasis Integrated Summary of Efficacy Final Tables. 2017. Table 4.1.1) – Данные доступны по запросу; 15. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, применяемых при оказании стационарной медицинской помощи, а также скорой и неотложной медицинской помощи бесплатно (ЖНВЛП). Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (ОНЛС – обеспечение необходимыми лекарственными средствами) <http://government.ru/media/files/MzyV0Mmm2FoDAP7AWAAVLLpjoLoiShib.pdf> дата посещения сайта 10.12.2018

### Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Симзия®

**Торговое название:** Симзия®. **МНН:** цертолизумаб пэгол (certolizumab pegol). **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Состав:** на 1 мл препарата: активное вещество: цертолизумаб пэгол 200,0 мг; вспомогательные вещества: натрия ацетат 1,36 мг, натрия хлорид 7,31 мг, вода для инъекций до 1,00 мл. **Показания к применению:** Ревматоидный артрит (РА): Лечение РА умеренной и высокой степени активности у взрослых (с 18 лет): в комбинации с метотрексатом (MT) при недостаточном ответе на лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), включая MT, или в качестве монотерапии при непереносимости или нецелесообразности дальнейшего лечения MT. Болезнь Крона (БК): лечение БК с умеренной и высокой степенью активности заболевания у взрослых при неэффективности терапии БПВП. Аксиальный спондилоартрит (аксСпА), включая Анкилозирующий спондилит (АС) и аксСпА без рентгенологических признаков АС: лечение тяжелого активного АС при недостаточном ответе на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или при их непереносимости у взрослых. АксСпА без рентгенологических признаков АС: лечение тяжелого активного аксСпА без рентгенологических признаков АС, но с объективными признаками воспаления. Псориатический артрит (ПсА): Лечение активного ПсА у взрослых в комбинации с MT при недостаточном ответе на терапию БПВП или в качестве монотерапии в случае непереносимости или нецелесообразности дальнейшего лечения MT. Бляшечный псориаз: лечение бляшечного псориаза умеренной и высокой степени активности у взрослых, которым показана системная терапия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к цертолизумабу пэголу или другим компонентам, входящим в состав препарата; сепсис или риск возникновения сепсиса, а также тяжелые хронические или локализованные инфекции в активной стадии (в том числе туберкулез, абсцесс, другие оппортунистические инфекции, включая грибовые (гистоплазмоз, кандидоз, аспергиллез, бластомицоз, кокцидиоидомикоз, нокардиоз, листериоз и др.); пневмоцистные и вирусные инфекции, включая вирусный гепатит В в стадии реактивации; сердечная недостаточность III-IV функционального класса (ФК) по NYHA, детский возраст (до 18 лет); одновременное применение анакиры, абатацепта и этанерцепта. **Меры предосторожности:** Пациенты должны быть тщательно обследованы на наличие инфекций, включая активный и латентный туберкулез и хронические и местные очаги инфекции, до назначения препарата Симзия® в ходе лечения и после его окончания. В случае развития тяжелой инфекции или туберкулеза лечение препаратом Симзия® следует прекратить. Вакцинация пациентов, получающих лечение препаратом Симзия®, допускается, за исключением применения живых и живых ослабленных вакцин. При злокачественных новообразованиях лечение препаратом Симзия® рекомендуется назначать с осторожностью. Рекомендуется проводить периодический осмотр кожи пациентов, имеющих факторы риска развития рака кожи. Следует применять с осторожностью при лечении пациентов с ХОБЛ и активных курильщиков в связи с повышенным риском злокачественных новообразований. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с ХСН I-II функционального класса по классификации NYHA. **Побочное действие:** наиболее частые (часто  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) нежелательные явления (НЯ): бактериальные (включая абсцесс) и вирусные инфекции, знозифилия, знозопения, лейкопения, головная боль, нарушения чувствительности, повышение артериального давления, тошнота, рвота, гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов, сыпь, гипертермия, боль (неуточненной локализации), астения, зуд, реакции в месте инъекции. **Производитель:** Веттер Фарма-Фертгунг ГмбХ и Ко., Германия. **Владелец РУ:** ЮСБ Фарма С.А., Бельгия. **Условия отпуска:** по рецепту. **Полную информацию по препарату, включая способ применения и дозы, взаимодействие с другими препаратами, полный перечень НЯ, меры предосторожности, читайте в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Симзия®.** дата пересмотра инструкции: 17 декабря 2018 года. **Регистрационный номер:** ЛП-000008



За дополнительной информацией обращайтесь:  
000 «ЮСБ Фарма», 123100, Москва, 1-ый Красногвардейский проезд, стр. 15  
Тел.: 8 495 644-3322, Факс: 8 495 644-3329. E-mail: [medinfo.rus@ucsb.com](mailto:medinfo.rus@ucsb.com)  
[www.ucbrussia.ru](http://www.ucbrussia.ru)  
RU-P-CZ-1900014

ФНО – фактор некроза опухоли,  
Fc (fragment crystallizable region) – кристаллизующийся  
фрагмент иммуноглобулина,  
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты



<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-7-16>

# Современные методы диагностики паранеопластической пузырчатки

Лепехова А. А.<sup>1</sup>, Теплюк Н. П.<sup>1</sup>, Болотова И. М.<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации  
119435, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 4, к. 1

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации  
117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Паранеопластическая пузырчатка (ПНП) — одна из наименее изученных и редких форм буллезных дерматозов, протекающих на фоне неоплазии. В данной статье представлен литературный обзор многолетнего международного опыта дерматологов в отношении этиологии, патогенеза, диагностики и лечения данного заболевания. По результатам исследований отечественных и зарубежных авторов произведена систематизация современных методов диагностики ПНП и выявляемых при этом антигенов.

**Ключевые слова:** паранеопластическая пузырчатка, литературный обзор, этиология, патогенез, методы диагностики, антигены, плакины, лечение

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

Для цитирования: Лепехова А. А., Теплюк Н. П., Болотова И. М. Современные методы диагностики паранеопластической пузырчатки. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(5):7–16.  
<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-7-16>



# Modern diagnostic methods of paraneoplastic pemphigus

Anfisa A. Lepekhova<sup>1</sup>, Natalia P. Teplyuk<sup>1</sup>, Irina M. Bolotova<sup>2\*</sup>

---

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
Bolshaya Pirogovskaya str., 4, korpus 1, Moscow, 119435, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

Paraneoplastic pemphigus (PNP) is one of the least investigated and rare forms of bullous dermatoses, which comes from underlying neoplasm. The article presents a literature review of dermatologist's long-standing international experience about etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment of this disease. According to the research results of native and foreign authors systematization of modern diagnostic methods of PNP and detectable antigens was performed.

Keywords: **paraneoplastic pemphigus, literature review, etiology, pathogenesis, diagnostic methods, antigens, plakins, treatment**

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

For citation: Lepekhova A. A., Teplyuk N. P., Bolotova I. M. Modern diagnostic methods of paraneoplastic pemphigus. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(5):7–16. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-7-16>

---

## Введение

Паранеопластическая пузырчатка (ПНП) — аутоиммунный буллезный дерматоз, ассоциированный с онкологическими заболеваниями и характеризующийся тяжелым поражением кожи, слизистых оболочек и внутренних органов с развитием жизнеугрожающего состояния вследствие появления в организме большого аутоантител против белков семейства плакинов (периплакина, энвоплакина, десмоплакина и др.), десмоглеинов 1, 3 и плакоглобина.

Впервые термин «паранеопластическая пузырчатка» был предложен научному врачебному сообществу в 1990 году Anhalt и соавт. [1], хотя задолго до этого, в статье 1964 года, Потекаевым Н.С. и соавт. были предприняты попытки проследить причинно-следственные связи с установлением зависимости между злокачественными новообразованиями и их кожными проявлениями [2]. В настоящее время все большую популярность получает понятие ПАМС — «паранеопластический аутоиммунный мультиорганный синдром», предложенный в 2001 году Nguyen и соавт. [3] и отражающий системный характер заболевания с появлением в организме клеток-мишеней, ряда аутоантител и вовлечением в патологический процесс внутренних органов.

ПНП как нозологическая форма пузырчатки встречается довольно редко, однако ее появление в виде резко болезненных пузырей и эрозий неизменно ведет к ухудшению состояния пациента, отягощая течение основного (онкологического) заболевания [4]. В зарубежной литературе описано порядка 500 случаев ПНП, что составляет 3–5 % от всех зарегистрированных случаев пузырчатки [3, 21]. Болеют преимущественно люди в возрасте 45–70 лет вне зависимости от половой принадлежности, но существуют данные о случаях заболевания среди детей [20].

Для быстрой и точной постановки диагноза ПНП Anhalt и соавт. разработали ряд критериев, основываясь на особых клинических, гистологических и имму-

нологических проявлениях заболевания, представленных в таблице 1.

На данный момент существуют пересмотренные в 1993 году диагностические критерии, разработанные Camisa и Helm и предусматривающие разделение всех критериев на большие и малые [6].

Для постановки диагноза ПНП достаточно наличия трех больших или двух больших и двух малых критериев [6].

## Этиология

Согласно представленным в литературе данным случаи возникновения ПНП обусловлены онкологическими заболеваниями, главным образом гематологического профиля. На долю последних приходится около 84 % всех онкоген-взаимосвязанных случаев ПНП, при этом удельный вес неходжкинских лимфом составляет 38,6 %, хронического лимфолейкоза — 18,4 %, болезни Кастанмана — 18,4 %, тимом — 5,5 %, болезни Вальденстрема — 1,2 %, лимфом Ходжкина — 0,6 % [7]. Однако все чаще можно встретить опубликованные научные статьи, где ПНП ассоциирована с опухолью или эпителиального происхождения (карциномами) или мезенхимального (саркома). Существуют сведения об аденокарциномах толстой кишки, поджелудочной железы, молочной железы, простаты, печени, языка, матки, почек, базальноклеточной карциноме, меланоме и Т-клеточной лимфоме, осложнившихся кожными проявлениями ПНП. Из описанных случаев ПНП в ассоциации с саркомами семь были саркомами из фолликулярных дендритных клеток, четыре — воспалительными миофибробластическими опухолями и наблюдались единичные случаи липосаркомы, лейомиосаркомы, злокачественной шванномы, низкодифференцированной саркомы, ретикулярно-клеточной саркомы и неклассифицированных сарком [8]. Проведенный анализ случаев ПНП, представленных в литературе, установил, что в подавляющем большинстве

Таблица 1. Критерии паранеопластической пузырчатки по Anhalt и соавт. (1990) [1]  
Table 1. Diagnostic criteria for paraneoplastic pemphigus by Anhalt et al. (1990) [1]

Клинические проявления	Наличие болезненных эрозий на слизистых оболочках и полиморфных кожных высыпаний
Гистологический метод диагностики	Интраэпидермальный акантолиз, некроз кератиноцитов и воспалительная инфильтрация вблизи базальной мембраны
Метод прямой иммунофлюоресценции	Обнаружение IgG и отложений C3 компонента комплемента на поверхности кератиноцитов и/или на базальной мембране
ИФА непрямо́й, непрямо́я РИФ, прямо́я РИФ	Присутствие в сыворотке крови аутоантител класса IgG к белкам семейства плакинов (периплакину (190 кДа) и энвоплакину (210 кДа)) — компонентам многослойного плоского эпителия, всех типов однослойного и переходного эпителия
Иммунопреципитация, иммуноблоттинг	Характерные комплексы, состоящие из четырех белков (250, 230, 210 и 190 кДа) и обнаруживаемые в сыворотке крови

Таблица 2. Критерии ПНП по Camisa и Helm (1993) [6]  
Table 2. Diagnostic criteria for paraneoplastic pemphigus by Camisa and Helm (1993) [6]

Большие критерии	Полиморфные поражения кожи и слизистых оболочек; наличие в сыворотке крови специфических антител (к периплакину (190 кДа), энвоплакину (210 кДа), антигену буллезного пемфигоида 1, или ВРА1 (230 кДа), десмоплакину 1 (250 кДа))
Малые критерии	Гистологические признаки акантолиза; свечение межклеточного пространства и базальной мембраны вследствие наличия отложений IgG и комплемента при прямой иммунофлюоресценции; свечение межклеточного пространства и области базальной мембраны переходного эпителия мочевого пузыря крысы, обработанного сывороткой крови больного, при непрямо́й иммунофлюоресценции

возникновение заболевания связано именно со злокачественными опухолями. При этом «список» их постоянно пополняется. Среди доброкачественных опухолей лидирующие позиции продолжает занимать болезнь Кастлемана, за которой следует тимома, о появлении иных доброкачественных опухолей, ассоциированных с ПНП, в литературе не упоминается. Тем не менее триггерными факторами развития ПНП не всегда являются опухолевые процессы, ими могут послужить цитотоксические лекарственные средства или радиотерапия, запускающие образование аутоантител, подобных тем, что формируются при онкологических заболеваниях [9–14]. Часто ПНП является основным и единственным поводом обращения пациентов за медицинской помощью, при этом в процессе обследования диагностируется опухоль. Поэтому каждый конкретный случай возникновения ПНП должен вызывать онкологическую настороженность у лечащего врача.

### Патогенез

Появление пузырей и эрозий у новорожденных мышей при инъекции им сыворотки от пациентов, больных ПНП, доказало патогенетическую роль аутоантител класса IgG в возникновении кожных поражений при данном заболевании [1]. Мишенью образующихся аутоантител становятся белки семейства плакинов, которые формируют пластинки прикрепления и промежуточные филаменты, являющиеся структурными компонентами десмосом и полудесмосом. Семейство плакинов включает энвоплакин (210 кДа), периплакин (190 кДа), антиген буллезного пемфигоида 1, или ВРА1 (230 кДа), десмоплакин 1 (250 кДа), десмоплакин 2 (210 кДа), плектин (500 кДа) и альфа-2-макроглобулин-1 (170 кД). Однако, помимо вышеназванных антигенов, мишенью аутоантител также становятся характерные для вульгарной и листовидной пузырчатки белки — десмоглеин 3 (130 кДа) и десмоглеин 1 (160 кДа) [1, 15, 16]. Ряд авторов считает, что именно они играют ведущую роль в начальных стадиях развития ПНП [23–25]. Особенностью плакинов по сравнению с десмоглеинами является их локализация не только в многослойном плоском, но и в однослойном и в переходном эпителии [17, 18]. Все вышесказанное обуславливает не только гистологическую картину, которая включает интраэпидермальный акантолиз с некрозом кератиноцитов вследствие разрушения межклеточных контактов аутоантителами, но и поражение внутренних органов с вовлечением желудочно-кишечного тракта, респираторного тракта и мочеполовой системы. Отсюда становится понятным позитивная реакция в виде свечения клеточных поверхностей кератиноцитов при проведении непрямой иммунофлюоресценции с пищеводом обезьяны, мочевым пузырем, легкими и миокардом крысы [19].

Современная концепция патогенеза ПНП подразумевает развитие одновременно гуморальной и клеточной иммунной реакции в ответ на появление в организме опухолевых антигенов [20, 21]. Гуморальный ответ формируется при развитии аутоиммунной реакции на компоненты собственных десмосом с активацией Т-хелперов, которые, в свою очередь, индуцируют образование аутоантител класса IgG В-клетками [22]. При этом спектр образующихся аутоантител сложен, крайне разнообразен и непостоянен. Антитела к энвоплакину и периплакину считаются наиболее специ-

фичными индикаторами заболевания, однако нельзя исключать диагностическую значимость аутоантител к другим представителям семейства плакинов (230, 250, 210, 500 и 170 кДа), а также десмоглеину 1 и 3 [26]. Антитела к этим белковым клеточным компонентам обнаруживаются при использовании методов иммунопреципитации, иммуноблоттинга и ELISA (enzyme-linked immunosorbant assay). Роль клеточного иммунитета в патогенезе ПНП подтверждается также иммуногистологическими находками в виде инфильтрации различных слоев кожи активированными CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитами, CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитами, присутствием макрофагов, натуральных киллеров. Обнаружено локальное увеличение уровня медиаторов воспаления, в частности интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерферона гамма (ИНФ-γ) [3, 20, 26]. Кроме того, доказательством участия клеточного иммунитета в формировании поражений кожи, слизистых оболочек и внутренних органов служат описанные случаи пациентов, больных ПНП, с отрицательными серологическими реакциями [23].

В настоящее время до конца неизвестно, каким образом опухоль вызывает аутоиммунные реакции.

Предложено много разнообразных теорий, ни одна из которых до конца не доказана.

1. По одной из версий, ПНП развивается в результате молекулярной мимикрии и формирования перекрестной реакции антител к опухолевым антигенам и антигенам нормального эпителия [26, 28, 30]. В соответствии с данной теорией опухоли экспрессируют на своей поверхности эпителиальные антигены, что вполне типично для карциномы или склеродермии, но абсолютно нехарактерно для многих ПНП-ассоциированных опухолей (например, тимомы) [31].

2. Другой широко известный механизм, объясняющий патогенез ПНП, это распространение эпителиоцитов [3, 26, 32, 33]. Данный феномен заключается в том, что первичный аутоиммунный или воспалительный процесс вызывает разрушение тканей и «высвобождение» специфических белковых компонентов (эпителиоцитов), в норме скрытых от иммунной системы. Появление новых антигенов запускает иммунный ответ [33]. Так, появление антител к десмоглеину 1, 3 — трансмембранным компонентам — ведет к разрушению мембран кератиноцитов, экспозиции белков семейства плакинов и появлению антител к ним [34]. Нельзя не сказать о возможной роли цитотоксических Т-лимфоцитов, которые, повреждая клетки эпителия (с экспозицией новых антигенов), способствуют образованию аутоантител с формированием антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). АЗКЦ ведет к повреждению клеток и распространению эпителиоцитов [35].

3. Еще одна гипотеза развития аутоиммунных реакций при ПНП — избыточная продукция цитокинов опухолью, главным образом ИЛ-6. Преимущественно данный механизм характерен для хронического лимфолейкоза, неходжкинской лимфомы, болезни Кастельмана [36]. ИЛ-6 стимулирует созревание и дифференцировку В- и Т-лимфоцитов и, как следствие, образование аутоантител и развитие клеточной цитотоксичности.

4. Также была выдвинута гипотеза, что некоторые лимфоидные опухоли могут самостоятельно продуцировать аутоантитела к белкам нормального эпителия человека, в частности к энвоплакину, периплакину

и десмоглеину. И действительно, проведенная Wang работа показала, что при культивировании *in vivo* опухолевых клеток пациентов с ПНП, ассоциированной с болезнью Кастлемана, обнаруживаются В-клетки, продуцирующие IgG [23]. Однако способность других опухолей к столь сложному механизму инициации аутоиммунных реакций не изучалась.

### Осложнения

Отличительным признаком ПНП является вовлечение в аутоиммунный процесс не только кожи и слизистых оболочек (как при вульгарной или листовидной пузырчатке) с появлением эрозий, пузырей, лихеноидных папул, но и внутренних органов. Как уже было отмечено выше, данная особенность обусловлена, по-видимому, образованием аутоантител к белкам семейства плакинов, обнаружить которые можно во всех типах эпителия.

Одним из самых грозных осложнений ПНП является поражение респираторного тракта с развитием облитерирующего бронхоолита, наблюдающееся примерно в 20–40 % случаев ПНП [3, 37–39]. До сих пор непонятен механизм возникновения данного осложнения. Часть авторов настаивает на дискретических изменениях клеток респираторного эпителия, потере ими межклеточных связей и отслоении от базальной мембраны. Аспирация таких клеток в дистальные отделы дыхательного тракта приводит к облитерации мелких бронхов, бронхиол и альвеолярных мешочков [3]. Другие авторы утверждают, что именно аутоантитела к плакинам играют ведущую роль в подобных изменениях, являясь причиной возникновения облитерирующего бронхоолита [1, 3, 39]. А недавнее исследование Nata и соавт. на мышиной модели позволило сделать вывод о ключевой роли сквамозной метаплазии в инициации поражений респираторного тракта. Под воздействием неблагоприятных факторов, лидирующими из которых становятся бактериальные и вирусные инфекции, курение и вдыхание химических агентов, развивается воспалительный процесс и эпителий претерпевает перестройку. При этом на поверхности клеток экспрессируются эктопированные эпидермальные антигены, на появление которых реагирует иммунная система. Развивается аутоиммунный гуморальный и клеточный ответ [40].

Осложнение ПНП в виде облитерирующего бронхоолита всегда приобретает крайне неблагоприятное течение с развитием тяжелой дыхательной недостаточности и в 90 % случаев является причиной смерти пациентов. Важно принять во внимание, что первыми симптомами развивающейся дыхательной недостаточности становятся легкое диспноэ или сухой кашель, при этом данные рентгенограмм не имеют диагностического значения. Поэтому осложнение, оставаясь длительно недиагностируемым, ведет к значительному снижению парциального давления  $O_2$  в крови, прогрессирующей гипоксемии, развитию дыхательной недостаточности и летальному исходу [39].

В литературе представлены случаи ПНП с вовлечением в патологический процесс нервной системы и развитием миастении гравис [41–45]. Это осложнение также имеет аутоиммунную природу и связано с наличием антител к ацетилхолиновым рецепторам на постсинаптической мембране мионеврального синапса или к мышечной специфической рецепторной тирозинкиназе. При этом пациенты страдают нарастающей мышечной

слабостью с поражением разных групп мышц, что чаще проявляется в развитии диплопии, птоза и диспноэ. Проведенное Wang исследование показало, что около 39 % пациентов с ПНП испытывают мышечную слабость [46].

Следует отметить, что наиболее частое осложнение ПНП заключается в развитии тяжелых, длительно существующих и болезненных эрозий, которые существенно снижают качество жизни пациента, причиняют физическое и психоэмоциональное страдание. А главное, кожные поражения приводят к нарушению барьерной функции кожи и слизистых оболочек, что неизменно ведет к присоединению инфекции. На фоне проводимой по поводу основного заболевания иммуносупрессивной терапии эти инфекции приобретают генерализованный характер, развивается сепсис и полиорганная недостаточность с возможным летальным исходом.

### Современные методы диагностики

Определение гистологических и иммунологических признаков ПНП в биологическом материале пациентов имеет большую диагностическую значимость, позволяя на основе принятых международных стандартов поставить быстрый и точный диагноз (табл. 3).

Следует отметить, что цитологический метод с обнаружением акантолитических клеток Тцанка неспецифичен для ПНП. Он положителен и при других буллезных дерматозах и указывает на природу дегенеративных изменений кожи (акантолиз). Вследствие вышесказанного данный метод имеет для диагностики ПНП лишь ориентировочное значение.

Прямая РИФ является удачным методом диагностики буллезных дерматозов и позволяет успешно дифференцировать ПНП от других форм пузырчатки, главным образом за счет одновременной регистрации свечения IgG в межклеточном пространстве и в зоне базальной мембраны. Однако большое количество ложнонегативных результатов не позволяют использовать прямую РИФ в качестве «золотого стандарта». Отмечается высокая специфичность (83 %) непрямой РИФ с мочевым пузырем крысы в отношении диагностики ПНП [1, 51], однако обнаружение аутоантител против белков семейства плакинов может быть характерно и для других дерматозов, например листовидной пузырчатки или вульгарной пузырчатки.

Подводя итог, следует сказать, что, несмотря на значительное количество исследований, ведущихся в отношении ПНП, многообразие современных диагностических методов и большой клинический опыт отечественных и зарубежных дерматовенерологов, диагностика ПНП является крайне сложной задачей. Разнородность клинических проявлений заболевания, полиморфизм кожных высыпаний обуславливают «размытость» клинических критериев и заставляют полагаться на дополнительные методы диагностики. Но даже при использовании иммуногистохимических и иммунологических методов современный специалист сталкивается с большим количеством ложноотрицательных результатов. Этот факт остро ставит проблему отсутствия «золотого стандарта» диагностики ПНП, который позволил бы с большой вероятностью получать достоверные результаты у большинства пациентов с данным заболеванием.

Таблица 3. Современные методы диагностики паранеопластической пузырчатки  
Table 3. Modern methods for the diagnostics of paraneoplastic pemphigus

Материал	Описание метода	Что выявляют	Антигены, размеры белков (кДа)
<b>Цитологический метод</b>			
Мазки-отпечатки со дна эрозий	Окрашивание препаратов по Романовскому—Гимзе. Микроскопия	Акантолитические клетки Тцанка — клетки эпидермиса, утратившие связь с другими клетками в результате акантолиза. Представляют собой округлые базофильные клетки с крупным ядром [47]	
<b>Патоморфологический метод</b>			
Биоптаты пораженной кожи, слизистых оболочек	Изготовление срезов пузырных элементов кожи / слизистых оболочек с окраской гематоксилином-эозином. Микроскопия	Гистологические признаки ПНП зависят от морфологического варианта поражения кожи и слизистых. Признаки включают: <ul style="list-style-type: none"> <li>• акантолиз с формированием интраэпидермальных пузырей;</li> <li>• дискератоз и некроз клеток эпидермиса, вакуолярную дистрофию базальных кератиноцитов;</li> <li>• воспалительную инфильтрацию всех слоев эпителия, периваскулярную инфильтрацию дермы</li> </ul>	
<b>ИФА непрямой</b>			
Сыворотка крови	Обнаружение в сыворотке крови IgG против специфического для ПНП антигена: <b>ДСГ3, ДСГ1</b> , энво- и периплакин, десмоплакин 1 и 2, ВР230, плектин, 170 кДа антиген, плакоглобин) с исследуемой сывороткой	При ПНП возможно обнаружение IgG к каждому из названных антигенов. На практике чаще проводят ИФА для обнаружения IgG к <b>ДСГ1 и ДСГ3</b> , подтверждающие диагноз пузырчатки. Ряд авторов утверждают высокую чувствительность и специфичность ИФА с использованием субдоменов энво- и периплакинов [48, 49]. По данным Колос и Лукьянова [50], обнаружение энвоплакина + ДСГ3 и/или ВР180 и/или ВР230 + ДСГ1 патогномично для ПНП	<b>ДСГ1 (160 кДа), ДСГ3 (130 кДа), энвоплакин (210 кДа), периплакин (190 кДа), ВР230 (230 кДа)</b>
<b>Прямая РИФ</b>			
Биоптаты человеческой кожи и слизистых оболочек	Изготовление срезов кожи человека на криотоме с обработкой данных срезов флуоресцирующей сывороткой. Анализ приготовленных таким образом препаратов производят на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе, при этом оценивают наличие свечения фиксированных иммуноглобулинов	Диагностическими критериями ПНП в данном случае являются: <ul style="list-style-type: none"> <li>• отложение IgG в межклеточных пространствах эпидермиса кожи;</li> <li>• линейные депозиты IgG в области базальной мембраны;</li> <li>• одновременное обнаружение двух вышеназванных признаков</li> </ul>	К белкам семейства плакинов, среди которых наиболее специфичными считаются <b>периплакин (190 кДа) и энвоплакин (210 кДа)</b>
<b>Непрямая РИФ</b>			
Сыворотка крови больного ПНП. Биоптаты нормальной человеческой кожи и слизистых оболочек; пищевода обезьяны; мочевого пузыря, миокарда и легких крысы	Изготовление срезов нормальной кожи человека или более предпочтительных — мочевого пузыря крысы, пищевода обезьяны и т.д. Приготовленный материал инкубируют с сывороткой крови, взятой от больного ПНП. После чего обрабатывают люминесцентной антиглобулиновой сывороткой. При просмотре препаратов на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе обнаруживают свечение — отложение IgG (аутоантител из сыворотки крови больного)	Для ПНП считается патогномичным выявление следующих отдельных признаков или их сочетаний: <ul style="list-style-type: none"> <li>• отложение IgG в межклеточных пространствах</li> <li>• отложение IgG в зоне базальной мембраны</li> </ul>	Белки семейства плакинов, среди которых наиболее специфичными считаются <b>периплакин (190 кДа) и энвоплакин (210 кДа)</b> [16]
<b>Иммуноблоттинг</b>			
Сыворотка крови пациента с ПНП	Последовательное нанесение на узкие полоски-«стрипы» (на которых уже сорбированы нужные антигены — белки 250, 215, 190, 210 кДа) сыворотки больного, меченных ферментом античеловеческих иммуноглобулинов, и субстрата с хромогеном	Проявление поперечно окрашенных линий на полосках-«стрипах», соответствующие по локализации антигенам десмоплакина 1, десмоплакина 2, периплакина и энвоплакина	<b>Десмоплакин 1 (250 кДа), десмоплакин 2 (215 кДа), периплакин (190 кДа), энвоплакин (210 кДа)</b> [16]

## Лечение

Терапия ПНП складывается из трех основных направлений лечения: удаление опухоли как основного источника ПНП, системной фармакотерапии аутоиммунных процессов, обуславливающих буллезное поражение кожи и слизистых оболочек, а также коррекции сопутствующих патологий (облитерирующего бронхолита, миастении гравис, бактериальных осложнений и т.д.).

Резекция опухоли является важной составляющей эффективного лечения ПНП [26]. В особенности это справедливо в отношении доброкачественных неоплазий, таких как болезнь Кастлемана или тимома, хирургическое удаление которых в большинстве случаев сопровождается постепенной регрессией симптомов

ПНП [3, 7, 23, 28, 52]. При этом большинство авторов обращают внимание на эффективность интраоперационного внутривенного введения иммуноглобулинов в максимальных терапевтических дозах 1–2 г/кг с целью снижения титра аутоантител, продуцирующихся опухолью [28].

Напротив, удаление злокачественных новообразований и проводимая химиотерапия редко приводят к улучшению состояния кожных покровов и слизистых оболочек пациента. В данном случае эффективной является терапия, направленная на подавление аутоиммунного процесса. Препаратами первой линии являются глюкокортикостероиды (ГКС) в высоких дозах, применение которых должно быть длительным с очень

медленной отменой. Однако монотерапия ГКС часто не приносит значимых результатов, поэтому в качестве препаратов второй линии назначаются цитостатические лекарственные средства: циклоспорин А, циклофосфамид, азатиоприн, микофенолата мофетил [53–55, 61]. Комбинация 0,5–1,0 мг/кг/сут преднизолона с 5 мг/кг/сут циклоспорина или 1–2 мг/кг/сут циклофосфамида является широко используемой схемой лечения у пациентов с ПНП с доказанным терапевтическим эффектом [53–56, 61]. При отсутствии положительной динамики возможно введение иммуносупрессивных агентов третьей линии — внутривенных иммуноглобулинов [57] или применение плазмафереза, иммунофереза и фотофереза [7, 58, 59]. Также возможно успешное использование моноклональных антител (МКА): ритуксимаба, МКА против CD20<sup>+</sup>-В-лимфоцитов при лечении ПНП, ассоциированных с неходжкинскими лимфомами [60], алемтузумаба — МКА к CD52<sup>+</sup>-В- и Т-лимфоцитам и даклизумаба — антагониста интерлейкина-2 рецепторов, блокирующего активацию Т-лимфоцитов [26, 35, 21].

Важная роль в лечении пациентов с ПНП отводится коррекции сопутствующей патологии: санация эндогенных очагов инфекции, а также профилактика вторичных инфекций — неотъемлемая составляющая терапии вследствие проводимого иммуносупрессивного воздействия на организм. Системная антибактериальная терапия назначается для предупреждения развития тяжелых резистентных инфекций, сепсиса и летального исхода. Вскрытие покрышек пузырей сопровождается образованием язв и болезненных эрозий, что требует проведения адекватной анальгезии. Поражение ротовой полости и пищевода значительно ухудшает качество жизни и прогноз заболевания вследствие развития дисфагии и нарушения питания. В такой ситуации оптимальным является постановка назогастрального зонда [23].

### Проблема установления диагноза

#### «паранеопластическая пузырчатка»

ПНП является тяжелым, жизнеугрожающим заболеванием, как правило, ассоциированным с неоплазией [61]. По одному из больших критериев Camisa и Helm, диагноз «паранеопластическая пузырчатка» устанавливается при наличии у пациента неоплазии. Однако в литературе описаны случаи первичного определения ПНП, что ввиду отнесения ее к паранеопластическим синдромам служит основанием для проведения обследования пациента с целью онкопоиска [11, 62]. Диагностическими критериями ПНП, как правило, является наличие болезненных эрозий на слизистой оболочке полости рта, а также полиморфных высыпаний на коже (эритематозные, лихеноидные высыпания), нехарактерных для истинной акантолитической пузырчатки. Гистологически при ПНП помимо супрабазального акантолиза наблюдается некроз кератиноцитов, а также лихеноидный инфильтрат. При лабораторной диагностике ПНП методом прямой иммунофлюоресценции выявляются отложения IgG и/или С3-компонента комплемента одновременно в межклеточных пространствах кератиноцитов и вдоль базальной мембраны (является патогномоничным для ПНП и позволяет дифференцировать ее с другими вариантами пузырчаток), что наблюдается менее чем в 50 % случаев [63]. По данным Root и соавт., эта цифра не превышает и 15 % [64]. Чаще обнаруживаются изолированные отложения антител либо в межклеточных пространствах,

либо вдоль базальной мембраны. Полное отсутствие свечения в биоптатах кожи и/или слизистых оболочек при проведении ПИФ встречается у половины пациентов с ПНП [63]. Такие ложноотрицательные результаты во многом обусловлены материалами биопсии, состоящими из некротических тканей либо лихеноидных элементов. Таким образом, прямая РИФ в настоящее время может применяться в качестве дополнительного метода диагностики ПНП, так как многие авторы указывают на низкую чувствительность метода. Однако Mimouni и соавт., пересмотрев критерии Anhalt, исключили прямую РИФ из последних вследствие его низкой диагностической чувствительности [65].

Высокую чувствительность показывает метод непрямой РИФ при выявлении аутоантител к мочевому пузырю крысы и пищеводу мартовской. Он позволяет обнаружить свечение мочевого пузыря крысы, в котором экспрессируются энвоплакин и периплакин, но не десмоглеины 1 и 3 — основные антигены листовидной и вульгарной пузырчатки [66, 67].

Также в литературе отмечено, что у 40 % больных ПНП выявляются аутоантитела к антигену буллезного пемфигоида BP180 при применении иммуноферментного анализа (ИФА) [68]. ИФА при ПНП также выявляет аутоантитела к десмоглеинам 1 и 3.

В качестве «золотого стандарта» диагностики ПНП в настоящее время применяют реакции иммунопреципитации и иммуноблоттинга, выявляющие антитела ко всем десмосомальным протеинам: десмоглеину 3 (130 kD), десмоглеину 1 (250 kD), BP230, десмоплакину 2 (210 kD), энвоплакину (210 kD), плектину (>400 kD), периплакину (190 kD), эпиплакину 12 и десмоглеину 1 (160 kD) [69].

Таким образом, следует сделать вывод, что каждый случай пузырчатки, подтвержденный лишь гистологически (наличием акантолиза) и иммунофлуоресцентным методом (выявление IgG в межклеточных промежутках кератиноцитов), необходимо рассматривать с точки зрения возможности паранеопластической природы процесса и проводить дополнительный поиск антител при помощи высокоспецифичного скринингового метода непрямой РИФ, ИФА, иммунопреципитации и иммуноблоттинга. Также следует обращать внимание на типичную клиническую картину ПНП, а именно наличие тяжелого стоматита (появление болезненных язвенных дефектов и эрозий на слизистой оболочке полости рта), полиморфных высыпаний (лихеноидные папулы и эритематозные высыпания). Необходимо также помнить, что для ПНП характерно поражение пищевода, желудка, кишечника и эпителия бронхов (облитерирующий бронхиолит) [3].

### Заключение

Диагностика ПНП представляет собой крайне сложную задачу. Большое количество диагностических ошибок, с которыми сталкивается врач-дерматовенеролог, обусловлены трудностями дифференциальной диагностики с иными, часто встречающимися вариантами акантолитических пузырчаток (в частности, вульгарной пузырчаткой), несовершенством существующих на данный момент методов диагностики. Это обуславливает более поздние сроки установления верного диагноза, задержку в назначении необходимого лечения и определяет тяжесть состояния больного.

Опираясь на вышеизложенные критерии Anhalt и соавт., Camisa и соавт., а также на проведенный

Абрамовой Т.В. анализ чувствительности и специфичности современных методов диагностики ПНП, для максимально точной и быстрой постановки диагноза ПНП предложен следующий алгоритм действий [1, 6, 47].

1. Выявление клинических признаков заболевания при физикальном обследовании больного — визуальное обнаружение пузырей и эрозий на коже или слизистых оболочках. (Диагностическая чувствительность 90,2 %, диагностическая специфичность 98 %.)

2. Проведение патоморфологического исследования биоптатов пораженной кожи или слизистых оболочек, направленного на выявление акантолиза. (Диагностическая чувствительность 77,5 %, диагностическая специфичность 100 %.)

3. Обнаружение флуоресцентного свечения (фиксированные IgG к энвоплакину и периплакину) мочевого пузыря крысы при использования лабораторного метода непрямой РИФ. (Диагностическая чувствительность 97,3 %, диагностическая специфичность 100 %.)

На основании данных, полученных с помощью скринингового метода непрямой РИФ, возможно подтвердить диагноз ПНП, а также произвести ее дифференциальную диагностику с иными вариантами пузырчаток (в частности, с вульгарной и листовидной).

4. При наличии сопутствующей неоплазии и положительных результатов вышеперечисленных методов диагностики с высокой достоверностью может быть подтвержден диагноз ПНП.

5. В случае отрицательного результата по какому-либо из перечисленных выше пунктов возможно проведение дополнительных исследований — иммуноблоттинга (или более часто используемого зарубежными авторами аналогичного метода преципитации) для обнаружения десмоплакина 1 (250 кДа), десмоплакина 2 (215 кДа), периплакина (190 кДа), энвоплакина (210 кДа) и прямой РИФ — отложений IgG и/или C3 компонента комплемента в межклеточных пространствах и/или вдоль базальной мембраны. ■

## Литература/References

- Anhalt G. J., Chan K. S., Stanley J. R. et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med.* 1990;323:1729–1735.
- Потекаев Н. С., Кечкер В. И., Николаева Л. П. Злокачественные новообразования и везикуло-буллезные дерматозы. Труды 1 ММИ. Т. 31. Гистохимические и биохимические исследования в дерматологии. М., 1964. С. 227–232. [Potekaev N. S., Kechker V. I., Nikolaeva L. P. Malignant tumors and vesiculo-bullous dermatoses. Proceedings of 1 MMI. Vol. 31. Histochemical and biochemical studies in dermatology. Moscow, 1964. P. 227–232. (In Russ.)]
- Nguyen V. T., Ndoye A., Bassler K. D. et al. Classification, clinical anifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 2001;137:193–206.
- Yong A. A., Tey H. L. Paraneoplastic pemphigus. *Australasian Journal of Dermatology.* 2013;54:241–250.
- Vassilieva S., Drenovska K., Manuelyan K. Autoimmune blistering dermatoses as systemic diseases. *Clin Dermatol.* 2014;32:364–375.
- Camisa C., Helm T. N. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol.* 1993;129:883–886.
- Kaplan I., Hodak E., Ackerman L. et al. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: A review with emphasis on nonhematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncol.* 2004;40:553–562.
- Lee S. E., Kim S. C. Paraneoplastic pemphigus. *Dermatol Sin.* 2010;28:1–14.
- Ostezan L. B., Fabré V. C., Caughman S. W., Swerlick R. A., Korman N. J., Callen J. P. Paraneoplastic pemphigus in the absence of a known neoplasm. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:312–315.
- Park G. T., Lee J. H., Yun S. J., Lee S. C., Lee J. B. Paraneoplastic pemphigus without an underlying neoplasm. *Br J Dermatol.* 2007;156:563–566.
- Verrini A., Cannata G., Cozzani E. et al. A patient with immunological features of paraneoplastic pemphigus in the absence of a detectable malignancy. *Acta Derm Venereol.* 2002;82:382–384.
- Anhalt G. J. Paraneoplastic pemphigus. The role of tumours and drugs. *Br J Dermatol.* 2001;144:1102–1104.
- Bazarbachi A., Bachelez H., Dehen L. et al. Lethal paraneoplastic pemphigus following treatment of chronic lymphocytic leukaemia with fludarabine. *Ann Oncol.* 1995;6:730–731.
- Lee M. S., Kossard S., Ho K. K. et al. Paraneoplastic pemphigus triggered by radiotherapy. *Australas J Dermatol.* 1995;36:206–210.
- Oursler J. R., Labib R. S., Ariss-Abdo L. et al. Human autoantibodies against desmoplakins in paraneoplastic pemphigus. *J Clin Invest.* 1992;89:1775–1782.
- Zimmermann J., Bahmer F., Rose C. et al. Clinical and immunopathological spectrum of paraneoplastic pemphigus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:598–606.
- Ruhrberg C., Hajibagheri M. A., Parry D. A. et al. Periplakin, a novel component of cornified envelopes and desmosomes that belongs to the plakin family and forms complexes with envoplakin. *J Cell Biol.* 1997;139:1835–1849.
- Sonnenberg A., Liem R. K. Plakins in development and disease. *Exp Cell Res.* 2007;313:2189–2203.
- Kanitakis J. Indirect immunofluorescence microscopy for the serological diagnosis of autoimmune blistering skin diseases: a review. *J Clin Dermatol.* 2001;19:614–621.
- Sehgal V. N., Srivastava G. Paraneoplastic pemphigus/ paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Int J Dermatol.* 2009;48:162–169.
- Czernik A., Camilleri M., Pittelkow M. R., Grando S. A. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after. *Int J Dermatol.* 2011;50:905–914.
- Самцов А. В., Белоусова И. Э. Буллезные дерматозы: Монография. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «Коста», 2012. 144 с. [Samtsov A. V., Belousova I. E. Bullous dermatoses: Monograph. St. Petersburg: COSTA, 2012. 144 p. (In Russ.)]
- Wang L., Bu D., Yang Y. et al. Castleman's tumours and production of autoantibody in paraneoplastic pemphigus. *Lancet.* 2004;14:525–531.
- Seishima M., Oda M., Oyama Z. et al. Antibody titers to desmogleins 1 and 3 in a patient with paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma. *Arch Dermatol.* 2004;140:1500–1503.
- Aho S., Mahoney M. G., Uitto J. Plectin serves as an autoantigen in paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol.* 1999;113:422–423.
- Billet S. E., Grando S. A., Pittelkow M. R. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: review of the literature and support for a cytotoxic role in pathogenesis. *Autoimmunity.* 2006;39:617–630.
- Heymann W. R. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:631–632.



28. Zhu X., Zhang B. Paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol.* 2007;34:503–511.
29. Ashinoff R., Cohen R., Lipkin G. Castleman's tumor and erosive lichen planus: coincidence or association? Report of a case. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:1076–1080.
30. Lane J. E., Woody C., Davis L. S., Guill M. F., Jerath R. S. Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome (Paraneoplastic Pemphigus) in a Child: Case Report and Review of the Literature. *Pediatrics.* 2004;114:513–516.
31. Joseph C. G., Darrah E., Shah A. A., Skora A. D., Casciola-Rosen L. A., Wigley F. M. et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science.* 2014;343:152–157.
32. Bowen G. M., Peters N. T., Fivenson D. P., Su L. D., Nousari H. C., Anhalt G. J. et al. Lichenoid dermatitis in paraneoplastic pemphigus: a pathogenic trigger of epitope spreading? *Arch Dermatol.* 2000;136:652–656.
33. Chan L. S., Vanderlugt C. J., Hashimoto T., Nishikawa T., Zone J. J., Black M. M. et al. Epitope spreading: lessons from autoimmune skin disease. *J Invest Dermatol.* 1998;110:103–109.
34. Wade M. S., Black M. M. Paraneoplastic pemphigus: A brief update. *Australasian J Dermatol.* 2005;46:1–10.
35. Cummins D. L., Mimouni D., Tzu J., Owens N., Anhalt G. J., Meyerle J. H. Lichenoid paraneoplastic pemphigus in the absence of detectable antibodies. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:153–159.
36. Yee C., Biondi A., Wang X. H. et al. A possible autocrine role for interleukin-6 in two lymphoma cell lines. *Blood.* 1989;74:798–804.
37. Nikolskaia O. V., Nousari C. H., Anhalt G. J. Paraneoplastic pemphigus in association with Castleman's disease. *Br J Dermatol.* 2003;149:1143–1151.
38. Hashimoto T. Immunopathology of paraneoplastic pemphigus. *Clin Dermatol.* 2001;19:675–682.
39. Nousari H. C., Deterding R., Wojtczak H., Aho S., Uitto J., Hashimoto T. et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med.* 1999;340:1406–1410.
40. Hata T., Nishimoto S., Nagao K., Takahashi H., Yoshida K., Ohyama M. et al. Ectopic expression of epidermal antigens renders the lung a target organ in paraneoplastic pemphigus. *J Immunol.* 2013;191:83–90.
41. Hwang Y.-Y., Chan J. C. Y., Trendell-Smith N. J., Kwong Y. L. Recalcitrant paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma: response to prolonged rituximab and ciclosporin therapy. *Intern Med J.* 2014;44:1145–1146.
42. Hsu C., Vega F., Grimes L. M., Hunt K. K. Follicular dendritic cell sarcoma and associated myasthenia gravis true, true, related. *J Clin Oncol.* 2011;29:369–371.
43. Kim W. Y., Kim H., Jeon Y. K., Kim C. W. Follicular dendritic cell sarcoma with immature T-cell proliferation. *Hum Pathol.* 2010;41:129–133.
44. Chorzelski T., Hashimoto T., Maciejewska B., Amagai M., Anhalt G. J., Jablonska S. Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman tumor, myasthenia gravis and bronchiolitis obliterans. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:393–400.
45. Jakubikova M., Pitha J., Latta J., Ehler E., Schutzner J. Myasthenia gravis, Castleman disease, pemphigus, and anti-phospholipid syndrome. *Muscle Nerve.* 2013;47:447–451.
46. Wang R., Li J., Wang M., Hao H., Chen X. et al. Prevalence of myasthenia gravis and associated autoantibodies in paraneoplastic pemphigus and their correlations with symptoms and prognosis. *Br J Dermatol.* 2015;172:968–975.
47. Абрамова Т. В. Пузырчатка: клиника, иммунопатогенез и патогенетическая терапия (клинико-экспериментальное исследование). 2018. [Abramova T. V. Pemphigus: clinical findings, immunopathogenesis and pathogenetic therapy (clinical and experimental research). 2018. (In Russ.)]
48. Zhang B., Zheng R., Wang J. et al. Epitopes in the linker subdomain region of envoplakin recognized by autoantibodies in paraneoplastic pemphigus patients. *J Invest Dermatol.* 2006;126:832–840.
49. Huang Y., Li J., Zhu X. Detection of anti-envoplakin and antiperiplakin autoantibodies by ELISA in patients with paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol Res.* 2009;301:703–709.
50. Колос Ю. В., Лукьянов А. М. Буллезные дерматозы: диагностическое значение определения аутоантител методом иммуноферментного анализа. *Здравоохранение (Минск).* 2014;(3):55–61. [Kolas Yu. V., Lukyanov A. M. Bullous dermatoses: diagnostic efficiency of autoantibodies by enzyme immunoassay. *Zdravooohranenie (Minsk).* 2014;(3):55–61. (In Russ.)]
51. Helou J., Allbritton J., Anhalt G. Accuracy of indirect immunofluorescence in the diagnosis of para-neoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:441–447.
52. Wang J., Zhu X., Li R., Tu P., Wang R., Zhang L. et al. Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman tumor: a commonly reported subtype of paraneoplastic pemphigus in China. *Arch Dermatol.* 2005;141:1285–1293.
53. Gergely L., Váróczy L., Vadász G. et al. Successful treatment of B cell chronic lymphocytic leukemia-associated severe paraneoplastic pemphigus with cyclosporin A. *Acta Haematol.* 2003;109:202–205.
54. Reich K., Brinck U., Letschert M. et al. Graft-versus-host disease-like immunophenotype and apoptotic keratinocyte death in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 1999;141:739–746.
55. Williams J. V., Marks J. G., Billingsley E. M. Use of mycophenolate mofetil in the treatment of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 2000;142:506–508.
56. Anhalt G. J. Paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004;9:29–33.
57. Hayag M. V., Cohen J. A., Kerdel F. A. Immunoablative highdose cyclophosphamide without stem cell rescue in a patient with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:1065–1069.
58. Sklavounou A., Laskaris G. Paraneoplastic pemphigus: a review. *Oral Oncol.* 1998;35:437–440.
59. Tilakaratne W. M., Dissanayake M. Paraneoplastic pemphigus: a case report and review of literature. *Oral Dis.* 2005;11:326–329.
60. Porro A. M., Caetano L. de V., Maehara L. de S., Enokihara M. M. Non-classical forms of pemphigus: pemphigus herpetiformis, gA pemphigus, paraneoplastic pemphigus and IgG/IgA pemphigus. *An Bras Dermatol.* 2014;89:96–106.
61. Wieczorek M., Czernik A. Paraneoplastic pemphigus: a short review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:291–295.
62. Ohzono A., Sogame R., Li X., Teye K., Tsuchisaka A., Numata S. et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 2015;173:1447–1452.
63. Joly P., Richard C., Gilbert D., Courville P., Chosidow O., Roujeau J. C. et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:619–626.
64. Poot A. M., Siland J., Jonkman M. F., Pas H. H., Diercks G. F. Direct and indirect immunofluorescence staining patterns in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 2016;174:912–915.
65. Mimouni D., Anhalt G. J., Lazarova Z., Aho S., Kazerounian S., Kouba D. J. et al. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol.* 2002;147:725–732.
66. Poot A. M., Diercks G. F., Kramer D., Schepens I., Klunder G., Hashimoto T. et al. Laboratory diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 2013;169:1016–1024.
67. Liu A. Y., Valenzuela R., Helm T. N., Camisa C., Melton A.L., Bergfeld W. F. Indirect immunofluorescence on rat bladder transitional epithelium: a test with high specificity for paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:696–699.
68. Tsuchisaka A., Kawano H., Yasukochi A. et al. Immunological and statistical studies of anti-BP180 antibodies in paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol.* 2014;134:2283–2287.
69. Ishii N., Teye K., Fukuda S. et al. Anti-desmocollin autoantibodies in nonclassical pemphigus. *Br J Dermatol.* 2015;173:59–68.

**Информация об авторах**

**Анфиса Александровна Лепехова** — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: anfisa.lepehova@yandex.ru

**Наталья Павловна Теплюк** — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: teplyukn@gmail.com

**Ирина Михайловна Болотова\*** — студент Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: irinak120220@gmail.com

**Information about the authors**

**Anfisa A. Lepekhova** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., V. A. Rakhmanov Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: anfisa.lepehova@yandex.ru

**Natalia P. Teplyuk** — Dr. Sci. (Med.), Prof., V. A. Rakhmanov Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: teplyukn@gmail.com

**Irina M. Bolotova\*** — Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: irinak120220@gmail.com

**ВЕСТНИК  
ДЕРМАТОЛОГИИ  
И ВЕНЕРОЛОГИИ**

I полугодие 2020 года

в каталоге агентства  
«Роспечать»  
**«Газеты. Журналы»**  
во всех отделениях  
связи России

Индекс  
подписки **72082**

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-17-23>

# Распределение меланоцитов в коже больных псориазом

Жуков А. С.\*, Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э., Самцов А. В.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации  
194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Псориаз является хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием с преимущественным поражением кожи и суставов. Несмотря на фундаментальные исследования его патогенеза, на настоящий момент не определена причина развития Т-клеточного ответа. Сравнительно недавно была предложена новая концепция формирования псориазического воспаления, где значимую роль в патогенезе отводят меланоцитам. Оценка содержания данных клеток и их взаимосвязи с другими структурами позволит расширить представление о патогенезе псориаза и мишенях таргетной терапии.

**Цель:** изучение количества, распределения и пролиферативной активности меланоцитов в коже больных псориазом.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 20 больных бляшечным псориазом: мужчин — 18 (90 %), женщин — 2 (10 %). Тяжесть заболевания оценивалась по индексу площади и тяжести псориазических поражений PASI. В гистологических препаратах определяли толщину эпидермиса, длину базальной мембраны в поле зрения, а также патоморфологические изменения в эпидермисе и дерме. Для иммуногистохимической детекции меланоцитов использовали маркер MelanA, пролиферативной активности клеток — Ki67, цитотоксических Т-лимфоцитов — CD8. Применяли двойную систему визуализации. Достоверным считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Количество MelanA<sup>+</sup>-клеток в пораженной коже больных псориазом — 54 (44–64)/1,4 мм<sup>2</sup> было в 2,4 раза выше, чем в непораженной коже, — 24 (22–30)/1,4 мм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), и в 2 раза выше, чем в коже здоровых лиц, — 27 (25–32)/1,4 мм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Содержание MelanA<sup>+</sup>-клеток на 1 мм базальной мембраны у больных псориазом в пораженной коже — 11 [7–13] клеток/мм, непораженной — 12 [11–14] клеток/мм и у здоровых лиц — 12 [9–13] клеток/мм значимо не отличалось ( $p > 0,05$ ). В пораженной коже больных псориазом выявлены множественные контакты CD8<sup>+</sup>- и MelanA<sup>+</sup>-клеток — 10 [8–13]/1,4 мм<sup>2</sup>.

**Выводы.** В пораженной коже больных псориазом абсолютное количество меланоцитов было значительно выше, чем в непораженной коже и коже здоровых лиц, в то время как соотношение меланоцитов к базальным кератиноцитам не отличалось. В коже всех исследуемых групп не выявлены меланоциты в стадии пролиферации. Наблюдались множественные контакты MelanA<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-клеток в пораженной коже больных псориазом.

Ключевые слова: **псориаз, меланоциты, цитотоксические Т-лимфоциты, патогенез, MelanA, CD8**

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

Для цитирования: Жуков А. С., Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э., Самцов А. В. Распределение меланоцитов в коже больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(5):17–23. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-17-23>



# Distribution of melanocytes in the skin of psoriasis patients

Aleksander S. Zhukov\*, Vladislav R. Khairutdinov, Irena E. Belousova, Aleksey V. Samtsov

S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation  
Akademika Lebedeva str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

Psoriasis is a chronic immune-mediated inflammatory disease with predominant damage to the skin and joints. Despite fundamental studies of its pathogenesis, the cause of the development of the T-cell response has not been determined. More recently, a new concept has been proposed for the formation of psoriatic inflammation, where a significant role in the pathogenesis is assigned to melanocytes. Evaluation of the content of these cells and their relationship with other participants of inflammation will allow expanding the understanding of the pathogenesis of psoriasis and the targets of targeted therapy.

**Aim:** study of the quantity, distribution and proliferative activity of melanocytes.

**Materials and methods.** The study included 20 patients with plaque psoriasis: men — 18 (90 %), women — 2 (10 %). The severity of the disease was assessed by the index of the area and severity of PASI psoriatic lesions. In the histological specimens, the thickness of the epidermis, the length of the basement membrane in the visual field, and pathological changes in the epidermis and dermis were determined. For immunohistochemical detection of melanocytes, the MelanA marker was used, the cell proliferative activity was Ki67, and the cytotoxic T-lymphocytes, CD8. Used a dual visualization system. Differences were considered significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** The number of MelanA<sup>+</sup> cells in the affected skin of patients with psoriasis — 54 (44–64)/1.4 mm<sup>2</sup> was 2.4 times higher than in unaffected skin — 24 (22–30)/1.4 mm<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ), and 2 times higher than in the skin of healthy individuals — 27 (25–32)/1.4 mm<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ). The content of MelanA<sup>+</sup> cells per 1 mm of the basement membrane in patients with psoriasis in the affected skin is 11 [7–13] cells/mm, unaffected — 12 [11–14] cells/mm and in healthy individuals — 12 [9–13] cells/mm did not significantly differ ( $p > 0.05$ ). In the affected skin of patients with psoriasis, multiple contacts of CD8<sup>+</sup> and MelanA<sup>+</sup> cells were detected — 10 [8–13]/1.4 mm<sup>2</sup>.

**Conclusions.** In the affected skin of patients with psoriasis, the absolute number of melanocytes is significantly higher than in unaffected skin and the skin of healthy individuals, while the ratio of melanocytes to basal keratinocytes did not differ. In the skin of all the studied groups, no melanocytes in the proliferation stage were detected. Multiple contacts of MelanA<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> cells are observed in the affected skin of patients with psoriasis.

**Keywords:** psoriasis, melanocytes, cytotoxic T-lymphocytes, pathogenesis, MelanA, CD8

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

For citation: Zhukov A. S., Khairutdinov V. R., Belousova I. E., Samtsov A. V. Distribution of melanocytes in the skin of psoriasis patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(5):17–23. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-17-23>

■ Псориаз является хроническим мультифакториальным иммуноопосредованным воспалительным заболеванием с преимущественным поражением кожи и суставов.

Роль наследственности в развитии болезни очевидна и подтверждается близнецовым и генеалогическим методами исследования. Установлены ассоциации псориаза с генами, участвующими в развитии воспалительного процесса, регуляции продукции цитокинов и защите от микроорганизмов [1]. Вклад генов, кодирующих белки I класса главного комплекса гистосовместимости (человеческие лейкоцитарные антигены — HLA), по данным некоторых авторов, составляет 30–50 % генетического компонента заболевания [1]. Например, наличие аллеля HLA-C\*06:02 связано с повышением риска возникновения псориаза в несколько раз, ранним началом, тяжелым течением болезни, а также более выраженным терапевтическим эффектом при проведении генно-инженерной биологической терапии [2–5].

Молекулы I класса HLA экспрессируются на всех ядерных клетках и участвуют в процессинге антигенов и их детекции CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитами. При нарушении распознавания собственных антигенов Т- и В-лимфоцитами происходит развитие аутоиммунной реакции. Для CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов характерны цитотоксические свойства, обуславливающие их участие в уничтожении опухолевых или инфицированных клеток [6].

В эпидермисе больных псориазом наблюдается многократное увеличение количества CD8<sup>+</sup>-клеток с высокой степенью олигоклональности, что в совокупности с определенным цитокиновым профилем экспрессии может указывать на аутоиммунный процесс. Эффективность терапии местными и системными иммуносупрессивными препаратами подтверждает данную теорию [6].

В качестве вероятных аутоантигенов при псориазе рассматриваются различные белковые соединения: кателицидин (LL-37) и β-дефензины из группы антимикробных пептидов; фосфолипаза A2 — фермент, участвующий в образовании свободных жирных кислот; кератины K16 и K17, гомологичные М-протеину стрептококка [2]. Относительно недавно группа исследователей выявила новый клеточный антиген. В данной работе было показано, что в эпидермисе больных псориазом CD8<sup>+</sup>-клетки взаимодействуют с белком ADAMTSL5 (A Disintegrin-like and Metalloprotease domain containing Thrombospondin Type 1 motif-like 5 — белок, участвующий в функционировании микрофибрилл клеток), расположенным в меланоцитах, инициируя развитие аутоиммунной реакции [7].

В другом исследовании было показано, что белок ADAMTSL5 экспрессируется не только меланоцитами, но также кератиноцитами и эндотелиальными клетками сосудов дермы. Выраженная экспрессия данного белка кератиноцитами может объясняться его синтезом в самих кератиноцитах или его трансфером в кератиноциты из меланоцитов с помощью меланосом. Установлено, что в пораженной коже больных псориазом на участках с высокой экспрессией белка ADAMTSL5 отмечалась наибольшая концентрация Т-лимфоцитов и дендритных клеток [8].

Несмотря на относительную новизну данной теории, уже проведены первые лабораторные исследования препарата, где мишенью являлся меланоцит. На мышинной модели псориаза применяли топический

препарат, содержащий α-меланоцит-стимулирующий гормон (индуцирует синтез меланина в меланоцитах). Отмечалось выраженное уменьшение воспалительных изменений в коже и нормализация клинических и гистологических показателей [8].

Таким образом, оценка численности, распределения и функционального состояния меланоцитов может представлять научный интерес для более глубокого понимания патогенеза псориаза.

**Цель исследования** — изучение количества, распределения и пролиферативной активности меланоцитов в коже больных псориазом.

### Материалы и методы исследования

В исследование было включено 20 больных бляшечным псориазом: мужчин — 18 (90 %), женщин — 2 (10 %), находящихся на лечении в клинике кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В качестве контроля изучали группу 10 здоровых доноров, не имеющих псориаза в анамнезе: мужчин — 7 (70 %), женщин — 3 (30 %). Тяжесть болезни оценивалась по индексу площади и тяжести псориатических поражений PASI (Psoriasis Area and Severity index): легкая степень — <10 баллов, средняя степень — ≥10 и <20 баллов, тяжелая степень — ≥20 баллов. Легкая степень тяжести определялась у 4 больных (20 %, средняя — 14 (70 %), тяжелая — у 2 (10 %). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Получено разрешение независимого этического комитета при ВМедА им. С.М. Кирова (№ 221 от 23 апреля 2019 г.).

Объектами исследования были пораженные (папулы, бляшки) и непораженные (более 5 см от высыпаний) участки кожи больных псориазом и здоровых лиц, взятые методом инцизионной биопсии. Инцизионная биопсия проводилась с помощью хирургического скальпеля и одноразовых стерильных лезвий № 11 (Surgical blade, Нидерланды) с использованием инфльтрационной анестезии 2 % раствором лидокаина. Исследуемый материал фиксировался в забуференном (фосфатном) 10 % нейтральном формалине, проводили по восходящим спиртам (70, 80, 90 и 100 %) в аппарате гистологической проводки тканей Leica Peloris (Leica Microsystem, Германия), заливали в парафин. После получения парафиновых блоков кожи из них готовили срезы для гистологического и иммуногистохимического исследования.

Гистологическое исследование проводилось при окрашивании срезов парафиновых блоков гематоксилином-эозином. В световом микроскопе Olympus BX-51 (Япония), оборудованном цифровой камерой Olympus XC-10 и программным обеспечением Cell A, на увеличении ×100, ×200 и ×400 исследовали эпидермис и дерму. В гистологических препаратах определяли толщину эпидермиса, длину базальной мембраны в поле зрения, а также патоморфологические изменения в эпидермисе и дерме.

Морфометрическое исследование кожи проводили при увеличениях ×100 и ×200. Перед началом исследования выполняли калибровку с помощью объект-микрометра. В каждом препарате толщина эпидермиса и длина базальной мембраны была измерена пять раз в полях зрения с наиболее выраженными изменениями. Полученные данные представлены в виде среднего значения (медианы) показателя для каждого препарата.

Для иммуногистохимической детекции меланоцитов использовали маркер MelanA, пролиферативной активности клеток — Ki-67, цитотоксических Т-лимфоцитов — CD8 (табл. 1). Применяли двойную систему визуализации (Abcam, США). Данная система позволяет визуализировать взаимное расположение двух разных антигенов в одном препарате. Она состоит из смеси антивидовых антител и двух разных хромогенов: щелочная фосфатаза (AP/Red) при расщеплении своего хромогена дает красное окрашивание, диаминобензидин (DAB) — коричневое.

Определение количества окрашенных цветовой меткой (позитивных) клеток выполняли при увеличении  $\times 100$  светового микроскопа в трех полях зрения (размерами  $1392 \times 1013$  мкм =  $1,4$  мм<sup>2</sup>), выбранных с учетом наибольшего количества меченых клеток, используя компьютерную программу анализа изображения ImageTool 3.0 (UTHSCSA, США). Полученные данные заносили в базу данных в виде медианы (верхнего и нижнего квартилей) числа позитивных клеток в поле зрения, посчитанных для каждого биоптата.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc). Для сравнения данных между группами применяли U-критерий Манна — Уитни. Достоверным считали различия при  $p < 0,05$ . Для выявления взаимосвязи между показателями использовали коэффициент Спирмена. Корреляцию оценивали значимой при уровне  $p < 0,05$ . Тесноту связи между признаками считали слабой при  $r < 0,3$ , умеренной — при  $0,3 \leq r < 0,7$ , сильной — при  $r \geq 0,7$ .

**Результаты исследования**

При проведении гистологического исследования установлено, что толщина эпидермиса пораженной

кожи больных псориазом —  $416$  [ $406-430$ ] мкм — в  $5,1$  раза больше, чем непораженной, —  $82$  [ $74-117$ ] мкм ( $p < 0,05$ ) и в  $4,6$  раза больше, чем кожа здоровых лиц, —  $90$  ( $72-96$ ) мкм ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Толщина эпидермиса в непораженной и здоровой коже значительно не отличалась ( $p > 0,05$ ). Длина базальной мембраны пораженной кожи —  $5330$  [ $4514-6941$ ] мкм/ $1,4$  мм<sup>2</sup> — в  $2,6$  раза превышает данный показатель в непораженной —  $2043$  [ $1929-2410$ ] мкм/ $1,4$  мм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) и в  $2,1$  раза у здоровых лиц —  $2545$  [ $2108-2679$ ] мкм/ $1,4$  мм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) (рис. 1А, Б, В).

В ходе анализа тканевого распределения MelanA<sup>+</sup>-клеток установлено, что они локализовались на базальной мембране между кератиноцитами (в том числе в наружном корневом влагалище волосяных фолликулов) и имели морфологию меланоцитов. Количество MelanA<sup>+</sup>-клеток в пораженной коже больных псориазом —  $54$  [ $44-64$ ]/ $1,4$  мм<sup>2</sup> — было в  $2,4$  раза выше, чем в непораженной коже, —  $24$  [ $22-30$ ]/ $1,4$  мм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), и в  $2$  раза выше, чем в коже здоровых лиц, —  $27$  [ $25-32$ ]/ $1,4$  мм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Количество MelanA<sup>+</sup>-клеток на  $1$  мм базальной мембраны у больных псориазом в пораженной коже составило  $11$  [ $7-13$ ] кл./мм, непораженной —  $12$  [ $11-14$ ] кл./мм и у здоровых лиц —  $12$  [ $9-13$ ] кл./мм, что значимо не отличалось ( $p > 0,05$  при каждом попарном сравнении) (рис. 1Г, Д, Е).

Количество CD8<sup>+</sup>-клеток в эпидермисе пораженной кожи больных псориазом —  $32$  [ $19-40$ ]/ $1,4$  мм<sup>2</sup> — было в  $32$  раза выше, чем в непораженной, —  $1$  [ $0-2$ ]/ $1,4$  мм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), а в дерме пораженной кожи данный показатель —  $105$  [ $66-131$ ]/ $1,4$  мм<sup>2</sup> — в  $8,1$  раза выше, чем в непораженной, —  $13$  [ $12-33$ ]/ $1,4$  мм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). У здоровых лиц экспрессии маркера CD8 в эпидермисе практически не наблюдалось, в дерме —  $10$  [ $7-16$ ]/ $1,4$  мм<sup>2</sup> — значимо

Таблица 1. Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика изучаемых групп  
Table 1. Histological and immunohistochemical characteristics of the studied groups

Антиген	Антитело (клон)	Хозяин антител	Разведение антител	Способ демаскировки антигена	Производитель антител
MelanA	A103	Мышь	1:100	трис-эдта буфер, рН 9,0	Abcam, США
CD8	SP57	Кролик	1:50	трис-эдта буфер, рН 9,0	Ventana, США
Ki-67	SP6	Кролик	1:150	трис-эдта буфер, рН 9,0	Ventana, США

Таблица 2. Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика изучаемых групп  
Table 2. Histological and immunohistochemical characteristics of the studied groups

	Псориаз (пораженная кожа)	Псориаз (непораженная кожа)	Здоровые лица
Толщина эпидермиса, мкм	$416$ [ $406-430$ ]* <sup>§</sup>	$90$ [ $72-96$ ]	$82$ [ $74-117$ ]
Длина базальной мембраны/ $1,4$ мм <sup>2</sup> , мкм	$5330$ [ $4514-6941$ ]* <sup>§</sup>	$2043$ [ $1929-2410$ ]	$2545$ [ $2108-2679$ ]
MelanA <sup>+</sup> -клетки/ $1,4$ мм <sup>2</sup>	$54$ [ $44-64$ ]* <sup>§</sup>	$24$ [ $22-30$ ]	$27$ [ $25-32$ ]
MelanA <sup>+</sup> -клетки/мм базальной мембраны	$11$ [ $7-13$ ]	$12$ [ $11-14$ ]	$12$ [ $9-13$ ]
MelanA <sup>+</sup> -Ki-67 <sup>+</sup> -клетки/ $1,4$ мм <sup>2</sup>	$0$ [ $0-1$ ]	$0$ [ $0-0$ ]	$0$ [ $0-0$ ]
CD8 <sup>+</sup> -клетки/ $1,4$ мм <sup>2</sup> : - в эпидермисе - в дерме	$32$ [ $19-40$ ]* <sup>§</sup> $105$ [ $66-131$ ]* <sup>§</sup>	$1$ [ $0-2$ ] $13$ [ $12-33$ ]	$0$ [ $0-0$ ] $10$ [ $7-16$ ]
Количество контактов MelanA <sup>+</sup> -с CD8 <sup>+</sup> -клетками/ $1,4$ мм <sup>2</sup>	$10$ [ $8-13$ ]* <sup>§</sup>	$0$ [ $0-1$ ]	$0$ [ $0-1$ ]

Примечание: \* —  $p < 0,05$  при сравнении с группой здоровых лиц; <sup>§</sup> —  $p < 0,05$  при сравнении с группой больных псориазом (непораженная кожа); все значения представлены в виде M [IQR], где M — медиана; IQR — верхний и нижний квартили.  
Note: \* —  $p < 0,05$  when compared with the group of healthy individuals; <sup>§</sup> —  $p < 0,05$  when compared with the group of psoriasis patients (unaffected skin); all values are presented as M [IQR], where M is the median; IQR is the upper and lower quartiles.

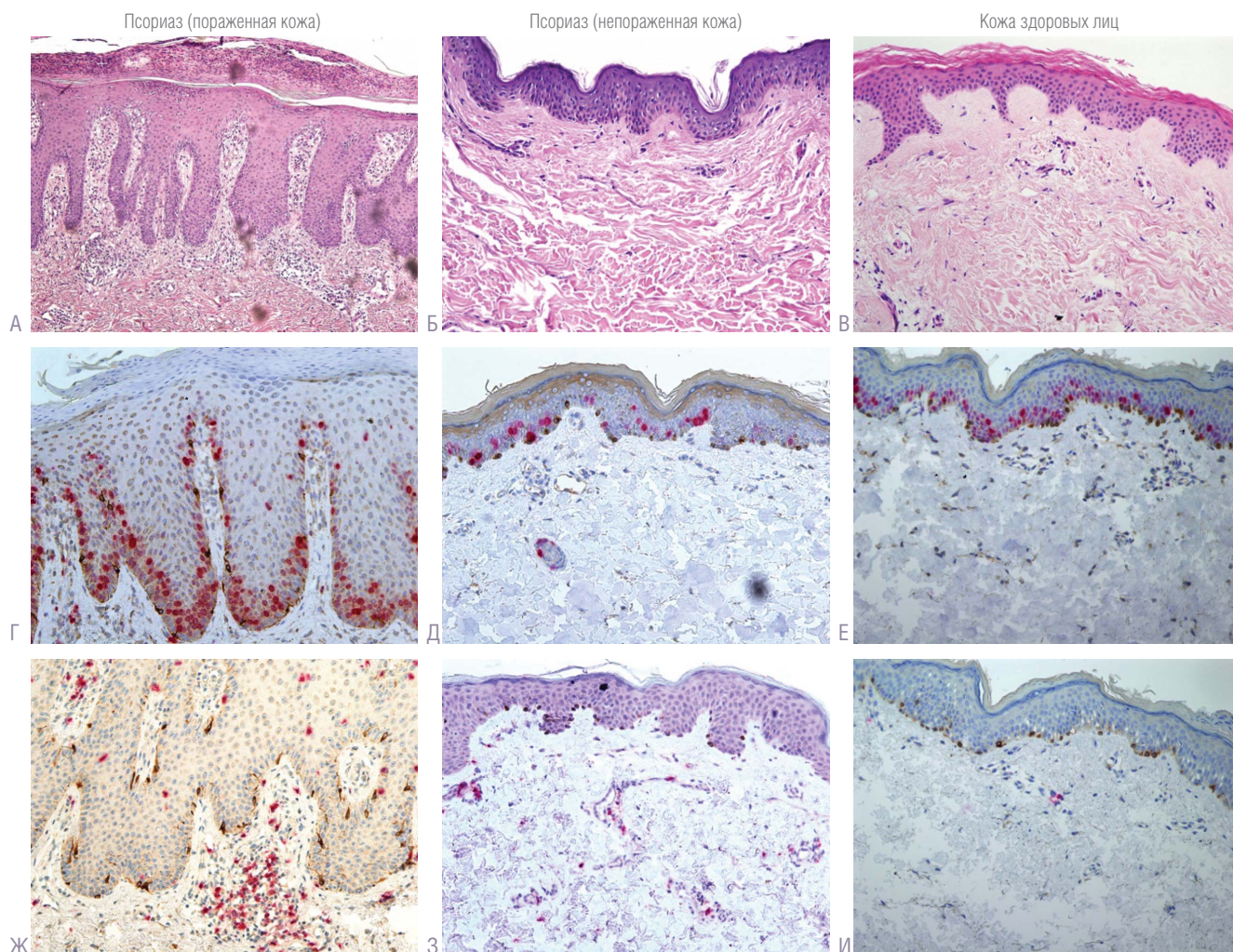


Рис. 1. А, Б, В — гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином); ув.  $\times 100$ ; Г, Д, Е — иммуногистохимическое исследование (двойная система детекции): красное окрашивание — маркер Ki-67, коричневое — маркер MelanA); ув.  $\times 200$ ,  $696 \times 507$  мкм; Ж, З, И — иммуногистохимическое исследование (двойная система детекции: красное окрашивание — маркер CD8, коричневое — маркер MelanA); ув.  $\times 200$ ,  $696 \times 507$  мкм

Fig. 1. A, B, B — histological examination (stained with hematoxylin and eosin); magn.  $\times 100$ ; Г, Д, Е — immunohistochemical study (dual detection system): neutral red staining — marker Ki-67, Bismarck brown staining — marker MelanA); magn.  $\times 200$ ,  $696 \times 507$   $\mu\text{m}$ ; Ж, З, И — immunohistochemical study (dual detection system: neutral red staining — marker CD8, Bismarck brown staining — marker MelanA); magn.  $\times 200$ ,  $696 \times 507$   $\mu\text{m}$

не отличалось от значения в интактной коже больных псориазом —  $13 [12-33]/1,4 \text{ мм}^2$  ( $p > 0,05$ ) (рис. 1Ж, З, И).

В пораженной коже больных псориазом выявлены множественные контакты  $\text{CD8}^+$ - и  $\text{MelanA}^+$ -клеток —  $10 [8-13]/1,4 \text{ мм}^2$  (рис. 2). В неповрежденной коже и коже здоровых лиц контакты  $\text{CD8}^+$ - и  $\text{MelanA}^+$ -клеток практически не наблюдались —  $0 [0-1]$ .

В эпидермисе больных псориазом в области высыпаний были обнаружены единичные пролиферирующие  $\text{MelanA}^+$ - $\text{Ki-67}^+$ -клетки —  $0 [0-1]$  (рис. 3).

При корреляционном анализе у больных псориазом выявлена умеренная прямая связь между количеством  $\text{CD8}^+$ -клеток дермы и толщиной эпидермиса ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$ ), количеством  $\text{CD8}^+$ -клеток эпидермиса ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,05$ ); сильная прямая связь между количеством контактов  $\text{CD8}^+$ - и  $\text{MelanA}^+$ -клеток и длиной базальной мембраны в поле зрения ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Функция меланоцитов не ограничивается только продукцией меланина. Эти клетки происходят из нерв-

ного гребня, сохраняют взаимосвязь с нервными окончаниями и способны продуцировать нейропептиды. Роль нервной системы в развитии псориаза очевидна. Нервно-психический стресс является одним из триггерных факторов заболевания. В пораженной коже больных отмечается выраженное увеличение количества нервных волокон, уровня субстанции P, вазоактивных кишечинальных и кальцитотин-связанных пептидов [10]. Важной особенностью меланоцитов является их способность к взаимодействию за счет своих отростков с окружающими кератиноцитами (меланоцит-эпидермальная единица). Меланоциты контролируют гомеостаз кальция в кератиноцитах, снижая их избыточную пролиферативную активность, а также защищают от повреждающего действия активных соединений кислорода [11]. Тесная взаимосвязь меланоцитов с кератиноцитами также обусловлена транспортом находящегося в меланосомах меланина посредством экзоцитоза, цитофагоцитоза, слияния цитоплазматической мембраны и мембранных пузырьков [12]. Меланоциты — важный компонент иммунной системы. Экспрессируя на своей

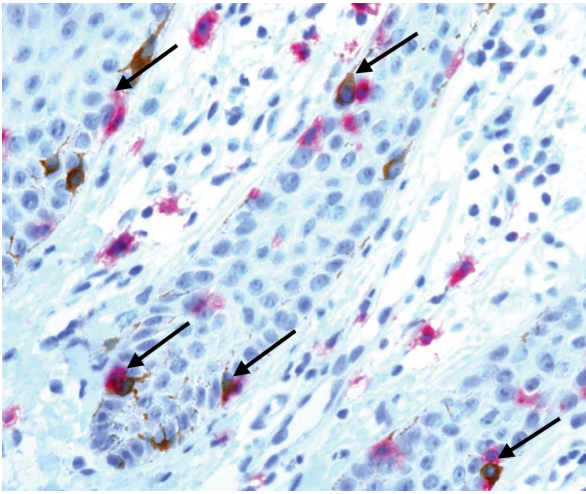


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование (двойная система детекции). Контакты MelanA<sup>+</sup>-клеток (коричневое окрашивание) и CD8<sup>+</sup>-клеток (красное окрашивание) в эпидермисе (отмечено стрелками); ув. ×400, 348×253 мкм  
 Fig. 2. Immunohistochemical study (dual detection system). The contacts of MelanA<sup>+</sup> cells (Bismarck brown staining) and CD8<sup>+</sup> cells (neutral red staining) in the epidermis (marked by arrows); magn. ×400, 348×253 μm

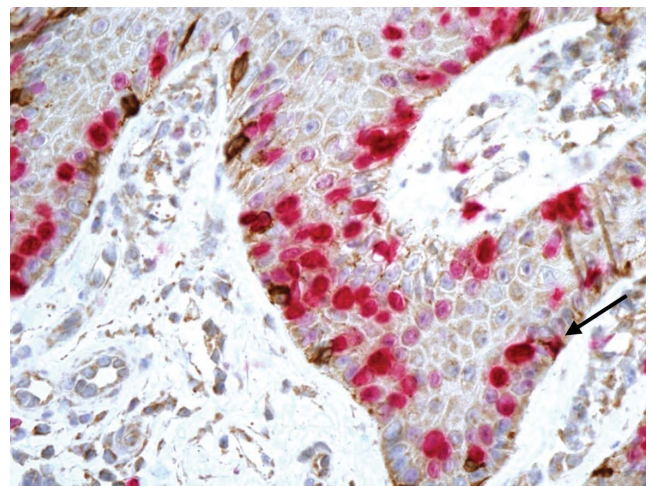


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование (двойная система детекции). Пролiferирующий меланоцит (MelanA<sup>+</sup>-Ki67<sup>+</sup>-клетка) в эпидермисе больных псориазом (отмечено стрелкой); ув. ×400, 348×253 мкм  
 Fig. 3. Immunohistochemical study (dual detection system). Proliferating melanocyte (MelanA<sup>+</sup>-Ki67<sup>+</sup>-cell) in the epidermis of psoriasis patients (marked by an arrow); magn. ×400, 348×253 μm

поверхности молекулы главного комплекса гистосовместимости 2-го класса (HLA II — человеческие лейкоцитарные антигены), они являются антигенпрезентирующими клетками, способными инициировать развитие адаптивного иммунного ответа [13, 14].

В нашей работе установлено увеличение абсолютного количества меланоцитов в пораженной коже больных псориазом по сравнению с кожей здоровых лиц. При сравнении содержания меланоцитов на 1 мм базальной мембраны не выявлено значимых различий между всеми исследуемыми группами, т.е. соотношение количества меланоцитов и базальных кератиноцитов было одинаковым. В то же время при развитии псориазических высыпаний за счет формирования эпидермальных выростов происходит удлинение базальной мембраны (в 2,1 раза), из чего следует вывод об увеличении количества меланоцитов в эпидермисе на единицу площади кожи.

Гиперплазия эпидермиса у больных псориазом обусловлена повышением пролиферативной активности базальных кератиноцитов. Установленное в нашей работе увеличение количества меланоцитов в поле зрения более чем в два раза также нуждается в объяснении. Для детекции пролиферации меланоцитов было проведено двойное иммуногистохимическое исследование с маркерами MelanA и Ki-67, позволяющее визуализировать пролиферирующие меланоцитарные клетки. MelanA<sup>+</sup>-Ki-67<sup>+</sup>-клетки (двойные позитивные) в коже изучаемых групп практически не встречались, за исключением единичных клеток в пораженной коже больных псориазом. Таким образом, повышенное число меланоцитов не связано с делением этих клеток в эпидермисе, а, вероятно, происходит в утолщении (bulge, волосяная луковица) волосяного фолликула, где расположены герминативные клетки. В исследовании механизмов репигментации кожи при витилиго представлен предполагаемый механизм миграции предшественников меланоцитов из bulge зоны в межфолликулярный эпидермис [15].

Механизм активации Т-клеточного ответа при псориазе не определен. В то же время CD8<sup>+</sup>-клетки пред-

ставляют основную субпопуляцию лимфоцитов эпидермиса у больных в прогрессирующем периоде псориаза. Их функция заключается во взаимодействии с другими клетками, на поверхности которых представлен комплекс HLA I типа с антигеном [6]. Для выявления характера межклеточного взаимодействия CD8<sup>+</sup>-клеток мы изучили тканевое распределение CD8<sup>+</sup>- и MelanA<sup>+</sup>-клеток в одном срезе. Было установлено, что в пораженной коже больных псориазом наблюдается повышенное число контактов MelanA<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-клеток, что может свидетельствовать о наличии иммунной реакции между данными клетками.

Повышение количества меланоцитов в пораженной коже больных псориазом и увеличение числа контактов с цитотоксическими Т-лимфоцитами позволяет предполагать возможную роль меланоцитов в иммунном ответе при псориазе. Нарушение транспорта белков, продуцируемых меланоцитами, может быть инициирующим фактором развития воспалительной реакции с последующей демаскировкой собственных антигенов и развитием аутоиммунного воспаления.

Представляет научный интерес изучение в коже больных псориазом уровня пролиферации и дифференцировки стволовых клеток меланоцитов, характера распределения меланосом различной степени зрелости, а также роли белка ADAMTSL5 как активирующего антигена.

В нашей работе были подтверждены сведения о повышении абсолютного числа меланоцитов и их контактов с цитотоксическими лимфоцитами в пораженной коже больных псориазом. Кроме того, нами было впервые установлено, что соотношение меланоцитов к базальным кератиноцитам одинаково во всех исследуемых группах, а пролиферации меланоцитов практически не происходит.

### Выводы

В пораженной коже больных псориазом абсолютное количество меланоцитов было значительно выше, чем в непораженной коже и коже здоровых лиц,



в то время как соотношение меланоцитов к базальным кератиноцитам не отличалось. В коже всех исследуемых групп не выявлены меланоциты в стадии про-

лиферации. Наблюдались множественные контакты MelanA<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-клеток в пораженной коже больных псориазом. ■

## Литература/References

1. Aggarwal S., Nayek A., Pradhan D. et al. dbGAPs: A comprehensive database of genes and genetic markers associated with psoriasis and its subtypes. *Genomics*. 2017;(17):30115–30125.
2. Dand N., Duckworth M., Baudry D. et al. BADBIR Study Group; BSTOP Study Group; PSORT Consortium. HLA-C\*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2120–2130.
3. Хайрутдинов В. Р., Жуков А. С., Пономарев И. А. и др. Роль полиморфных генов программируемой клеточной гибели в формировании риска развития псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2009;4:4–8. [Hairutdinov V. R., Zhukov A. S., Ponomarev I. A. et al. The role of apoptotic gene variations in psoriasis development. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2009;4:4–8. (In Russ.)]
4. Хайрутдинов В. Р. Генетический паспорт больного псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011;4:14–19. [Hairutdinov V. R. Genetic profile of psoriasis patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2011;4:14–19. (In Russ.)]
5. Mabuchi T., Ota T., Manabe Y. et al. HLA-C\*12:02 is a susceptibility factor in late-onset type of psoriasis in Japanese. *J Dermatol*. 2014;41:697–704.
6. Prinz J. C. Human Leukocyte Antigen-Class I Alleles and the Autoreactive T Cell Response in Psoriasis Pathogenesis. *Front Immunol*. 2018;9:954–959.
7. Arakawa A., Siewert K., Stöhr J. et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med*. 2015;212(13):2203–2212.
8. Bonifacio K. M., Kunjraiva N., Krueger J. G., Fuentes-Duculan J. Cutaneous expression of a disintegrin-like and metalloprotease domain containing thrombospondin type 1 motif-like 5 (ADAMTSL5) in psoriasis goes beyond melanocytes. *J Pigment Disord*. 2016;3(3):515–521.
9. Shah P. P., Desai P. R., Boakye C. H. et al. Percutaneous delivery of  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone for the treatment of imiquimod-induced psoriasis. *J Drug Target*. 2016;24(6):537–547.
10. Brajac I., Kastelan M., Prpić-Massari L. et al. Melanocyte as a possible key cell in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Med Hypotheses*. 2009;73(2):254–256.
11. Tobin D. J., Paus R. Graying: Gerontobiology of the hair follicle pigmentary unit. *Exp Gerontol*. 2001;36(1):29–54.
12. Strassner J. P., Rashighi M., Harris J. E. Melanocytes in psoriasis: convicted culprit or bullied bystander? *Pigment Cell Melanoma Res*. 2016;29(3):261–263.
13. Nystedt S. Molecular cloning of a potential proteinase activated receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91(20):9208–9212.
14. Scott G. Protease-activated receptor 2, a receptor involved in melanosome transfer, is upregulated in human skin by ultraviolet irradiation. *J Invest Dermatol*. 2001;117(6):1412–1420.
15. Yu S., Lan C. E., Yu H. S. Mechanisms of repigmentation induced by photobiomodulation therapy in vitiligo. *Exp Dermatol*. 2019 Feb;28 Suppl 1:10–14.

## Информация об авторах

**Александр Сергеевич Жуков\*** — к.м.н., докторант кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: doctor-vma@mail.ru

**Владислав Ринатович Хайрутдинов** — д.м.н., доцент, доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: haric03@list.ru

**Ирена Эдуардовна Белоусова** — д.м.н., доцент, профессор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: irena.belousova@mail.ru

**Алексей Викторович Самцов** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: avsamstov@mail.ru

## Information about the authors

**Aleksander S. Zhukov\*** — Cand. Sci. (Med.), Doctoral Candidate, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: doctor-vma@mail.ru

**Vladislav R. Khairutdinov** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Assoc. Prof. of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: haric03@list.ru

**Irena E. Belousova** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: irena.belousova@mail.ru

**Aleksey V. Samstov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: avsamstov@mail.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-24-32>

# T-клеточные лимфомы кожи: дифференциальная диагностика эритродермических состояний

Карамова А. Э., Чикин В. В., Знаменская Л. Ф., Воронцова А. А.\*

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Эритродермия — поражение не менее 80–90 % поверхности кожи, характеризующееся эритемой и шелушением, которые могут быть проявлением различных заболеваний кожи и внутренних органов, в том числе злокачественного лимфопрлиферативного процесса. Синдром Сезари (СС) и эритродермическая форма грибовидного микоза (Э-ГМ) относятся к агрессивным вариантам течения Т-клеточной лимфомы кожи, диагностика которых сопряжена со многими сложностями ввиду схожести клинической картины этих заболеваний с доброкачественными дерматозами. В статье представлены два клинических случая эритродермии при Т-клеточной лимфоме кожи. В результате анализа анамнестических данных, клинической картины и результатов лабораторного обследования у больных установлен диагноз синдрома Сезари. Представленные случаи подчеркивают важность выявления причин эритродермии.

**Ключевые слова:** эритродермия, Т-клеточная лимфома кожи, грибовидный микоз, синдром Сезари, эритродермическая форма грибовидного микоза

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

**Для цитирования:** Карамова А. Э., Чикин В. В., Знаменская Л. Ф., Воронцова А. А. Т-клеточные лимфомы кожи: дифференциальная диагностика эритродермических состояний. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(5):24–32. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-24-32>

# Cutaneous T-cell lymphoma: Differential diagnostics of erythrodermic conditions

Arfenya E. Karamova, Vadim V. Chikin, Lyudmila F. Znamenskaya, Anastasia A. Vorontsova\*

---

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation  
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

Erythroderma is a condition damaging at least 80–90 % of the skin surface, characterized by erythema and peeling. This condition may be a manifestation of various diseases of the skin and internal organs, including malignant lymphoproliferative disorders. Sézary syndrome and the erythrodermic variant of mycosis fungoides are aggressive forms of cutaneous T-cell skin lymphoma, the diagnostics of which is challenging due to the similar clinical pictures of these diseases with benign dermatoses. This article presents two clinical cases of erythroderma in the setting of cutaneous T-cell lymphoma. An analysis of the anamnestic data, the clinical picture and the results of laboratory examinations in patients suffering from this condition allowed the diagnosis of Sézary syndrome to be confirmed. The presented cases reflect the importance of identifying the causes of erythroderma.

**Keywords:** erythroderma, cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides, Sézary syndrome, erythrodermic variant of mycosis fungoides

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

**For citation:** Karamova A. E., Chikin V. V., Znamenskaya L. F., Vorontsova A. A. Cutaneous T-cell lymphoma: Differential diagnostics of erythrodermic conditions. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(5):24–32. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-24-32>

■ Эритродермия (синоним: эксфолиативный дерматит) — поражение кожи в виде эритемы и шелушения, занимающее 90 % и более поверхности кожного покрова [1–3]. У взрослых эритродермия чаще отмечается в возрасте от 41 до 61 года, в среднем — в 55 лет [4]. У мужчин это патологическое состояние встречается в 2–4 раза чаще, чем у женщин [4]. У детей эритродермия развивается в среднем в возрасте 3,3 года, соотношение мальчиков и девочек составляет 0,89 : 1 [5].

Наиболее частой причиной развития эритродермии у взрослых является псориаз, к другим причинам относятся атопический дерматит, лекарственную токсидермию, педириаз красный волосистой отрубевидный (болезнь Девержи), листовидную пузырчатку, реже — экзему [6–8].

Среди первичных Т-клеточных лимфом кожи (ТКЛК) эритродермическое состояние встречается при синдроме Сезари (СС) и эритродермической форме грибковидного микоза (Э-ГМ) [6, 9, 10]. Клинические проявления при Э-ГМ и СС схожи и помимо эритродермии могут включать в себя гиперкератоз ладоней и подошв, диффузное выпадение волос и/или алопецию. Кроме кожных проявлений у больных может наблюдаться лимфаденопатия и вовлечение в патологический процесс периферической крови, где обнаруживаются измененные Т-лимфоциты — клетки Сезари, несущие на себе aberrantный иммунофенотип [11, 12].

Оценка степени вовлечения периферической крови в патологический процесс является основным дифференциально-диагностическим критерием между Э-ГМ и СС. Согласно предложенной Международным обществом по изучению лимфом кожи (ISCL) и Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) системе стадирования ГМ и СС, отсутствие клеток Сезари в крови или обнаружение их  $\leq 5\%$  (B0), а также наличие в крови  $>5\%$ , но  $\leq 20\%$  клеток Сезари (B1) принято считать низкой опухолевой нагрузкой, высокая опухолевая нагрузка определяется при обнаружении  $>1000$  клеток/мкл или  $>20\%$  клеток Сезари (B2) [13, 14]. При Э-ГМ уровень опухолевой нагрузки в крови не превышает B1, в то время как при СС степень вовлечения крови в патологический процесс оценивается как B2. Консорциумом ISCL—EORTC введены дополнительные критерии классификации, включающие оценку иммунофенотипа клеток; так, при СС наблюдается соотношение клеток, несущих на своей поверхности маркеры CD4 : CD8  $\geq 10$ , а также потеря маркера CD7 на 40 % или CD26 на 30 %, в то время как классический иммунофенотип при ГМ соответствует зрелым Т-клеткам памяти, экспрессирующим CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup>, CD45RO<sup>+</sup>, экспрессия же CD8 в большинстве случаев отсутствует [15–17].

Диагностика эритродермических состояний при лимфопролиферативных процессах сложна не только ввиду схожести клинико-патологических данных этих заболеваний с таковыми при доброкачественных дерматозах, но и между собой. В качестве иллюстрации непростого алгоритма дифференциальной диагностики этих двух состояний приводим клинические случаи.

### Клинический случай 1

Пациент Ф., 50 лет, поступил в отделение ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с жалобами на распространенные высыпания на коже волосистой части головы, лица, туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождавшихся выраженным зудом.

Пациент болен с 2010 года, когда в возрасте 45 лет появился умеренный зуд кожи туловища, верхних и нижних конечностей. При обращении к дерматологу в КВД по месту жительства диагноз установлен не был, лечение не проводилось. Умеренный зуд сохранялся. В 2014 году пациент отметил появление высыпаний ярко-розового цвета, сопровождавшихся шелушением и интенсивным зудом, в связи с чем находился на стационарном лечении в МНПЦДК филиал им. В. Г. Короленко с диагнозом: «Псориаз эритродермия», где проводилась терапия дипроспаном 2 мл в/м № 1, а также дезинтоксикационными и десенсибилизирующими средствами с кратковременным положительным эффектом. При ухудшении со стороны кожного патологического процесса пациент самостоятельно проводил внутримышечные инъекции дипроспана по 1 мл 1 раз в 1–2 месяца в течение полутора лет и наружно использовал топические глюкокортикостероидные средства. В марте 2016 года в связи с сохраняющимися высыпаниями и отсутствием эффекта от проводимой терапии пациент обратился в КДЦ ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, где рекомендовалось лечение в условиях стационара.

При поступлении кожный патологический процесс носил характер эритродермии. Кожные покровы имели ярко-розовую окраску с множественными чешуйко-корками и множественными эксфолиациями. На коже волосистой части головы наблюдалось обильное мелкопластинчатое шелушение, участки поредения волос. На коже спины, волосистой части головы на фоне яркой эритемы имелись единичные эрозии ярко-розового цвета до 1,5 см в диаметре с влажной поверхностью. На коже боковых поверхностей туловища — участки «просветления», напоминающие «островки здоровой кожи». В области лучезапястных и голеностопных суставов имелись участки выраженной инфильтрации и лихенификации. На коже ладонных поверхностей кистей отмечался умеренный гиперкератоз, на коже подошвенных поверхностей стоп — выраженный гиперкератоз (рис. 1). У пациента выявлена лимфаденопатия: подчелюстные, подмышечные и паховые лимфоузлы были увеличены до 3 см в диаметре, плотноэластической консистенции, не спаяны с окружающими тканями, безболезненные при пальпации.

Учитывая клинико-anamnestические данные, проводилась дифференциальная диагностика между Т-клеточной лимфомой кожи, красным волосатым лишаем Девержи. Наличие гиперкератоза ладоней и подошв, лимфаденопатии, а также появление кожного зуда задолго до первых высыпаний указывало на лимфопролиферативное заболевание кожи; с другой стороны, «островки здоровой кожи» на фоне эритродермии, гиперкератоз ладоней и подошв характерны для красного волосатого лишая Девержи. Наличие эрозий послужило основанием для проведения цитологического исследования мазка-отпечатка. Акантолитические клетки обнаружены не были.

При морфологическом исследовании биоптата кожи с пораженного участка обнаружено утолщение эпидермиса с умеренным гипер- и паракератозом, слабовыраженный акантоз и спонгиоз, в сосочковом слое густой пролиферат из лимфоцитов различной степени зрелости с наличием малых лимфоцитов с примесью эозинофилов, ядра клеток различной формы



A



Б



В

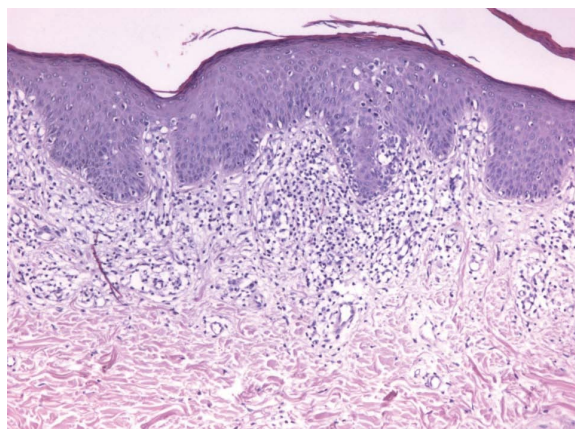


Г

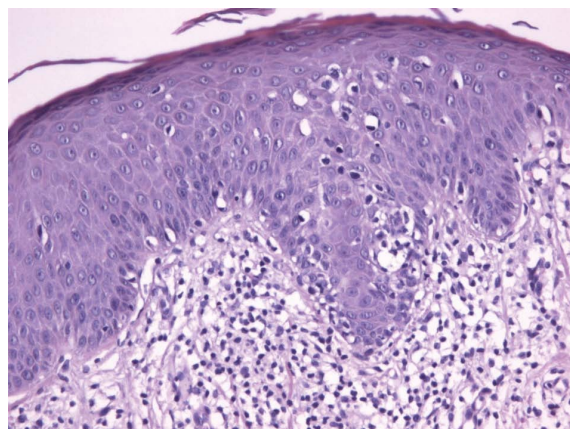


Д

Рис. 1. Т-клеточная лимфома кожи: синдром Сезари IVA стадии (T4Nx-MoB2). Кожные покровы розового цвета с обильным мелкопластинчатым шелушением (А, Б, В); единичные сухие эрозии ярко-розового цвета с шелушением по периферии (Г); выраженный гиперкератоз стоп (Д)  
 Fig. 1. Cutaneous T-cell lymphoma: IVA stage Sézary syndrome (T4NxMoB2). The skin is pink in colour with abundant small-plate peeling (A, Б, В); single dry erosions of a bright pink colour with peeling on the periphery (Г); pronounced hyperkeratosis of the feet (Д)



A



Б

Рис. 2. Морфологическое исследование биоптата кожи больного синдромом Сезари. Утолщение эпидермиса с умеренным гипер- и паракератозом, слабо выраженным акантозом и спонгиозом. В сосочковом слое густой пролиферат из лимфоцитов различной степени зрелости с наличием малых лимфоцитов с примесью эозинофилов, ядра клеток различной формы и размеров. Выраженный эпидермотропизм на отдельных участках с тенденцией к формированию микроабсцессов. Окраска гематоксилином и эозином. ×100 (А); ×200 (Б)  
 Fig. 2. Morphological examination of a skin biopsy sample from a Sézary syndrome patient. Thickening of the epidermis with moderate hyper- and parakeratosis, mild acanthosis and spongiosis. The papillary layer features a thick proliferate consisting of the lymphocytes of various degrees of maturity with the presence of small lymphocytes mixed with eosinophils, the cell nucleus of various shapes and sizes. Pronounced epidermotropism in individual areas with a tendency to form microabscesses. Staining with hematoxylin and eosin. ×100 (A); ×200 (Б)

и размеров. Отмечался выраженный эпидермотропизм на отдельных участках с тенденцией к формированию микроабсцессов (рис. 2). Выявленные морфологические изменения не позволяли исключить диагноз лимфомы кожи, на основании чего пациенту был выставлен диагноз: «Эритродермическая форма грибовидного микоза T4NxMx. Синдром Сезари?» Отсутствие у больного в анамнезе указаний на проявления пятнистой и бляшечной стадии грибовидного микоза, эритродермический характер высыпаний, генерализованная лим-

фоаденопатия, ладонно-подошвенный гиперкератоз, алопеция стали основанием для продолжения обследования с целью подтверждения диагноза — синдрома Сезари.

Пациент консультирован в Гематологическом научном центре Минздрава России, где выполнен пересмотр гистологических препаратов кожи, результаты которого: «В готовом препарате и препарате, изготовленном из блока, фрагменты кожи с гиперпаракератозом, неравномерным акантозом. В верхних отделах

дермы — участки фиброза сосочкового слоя с полосовидной лимфоидной инфильтрацией преимущественно из среднего размера клеток с церебриформными ядрами, наличием крупных клеток с примесью гистиоцитов, нерезко выраженными признаками эпидермотропизма». Проведено иммуногистохимическое исследование (ИГХ) на срезах с парафинового блока с использованием антител к CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, TCR(bF1), Ki67: «Выявлена резко преобладающая Т-клеточная инфильтрация bF1<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>. Отмечалось резкое снижение эпидермальной/дермальной экспрессии CD7 клетками лимфоидного инфильтрата, присутствие в умеренном количестве рассеянных цитотоксических лимфоцитов CD8<sup>+</sup>. Отдельные лимфоидные клетки небольших размеров, гистиоциты и отдельные плазмциты экспрессировали активационный антиген CD30<sup>+</sup>. Мелкие В-клетки CD20<sup>+</sup> расположены разрозненно среди Т-клеточного лимфоидного пролиферата, были крайне малочисленными. Индекс пролиферативной активности Ki67 — низкий, составляет 5–10 % позитивных клеток лимфоидного пролиферата». Методом фрагментного анализа в коже и костном мозге пациента выявлена моноклональность по гаммацепи Т-клеточного рецептора. При морфологическом исследовании костного мозга данных за лимфоидное поражение не выявлено. В гемограмме от 25.04.2016 гемоглобин — 149 г/л, тромбоциты — 234 тыс./мкл, лейкоциты — 16,2 тыс./мкл, эозинофилы — 2 %, сегментоядерные — 34 %, лимфоциты — 47 %, моноциты — 5 %, клетки Сезари — 22 %, СОЭ — 1 мм/ч. При выполнении компьютерной томографии органов грудной клетки и ультразвукового исследования органов брюшной полости данных за вовлечение висцеральных лимфатических узлов и внутренних органов не получено. На основании проведенного обследования верифицирован диагноз: «Т-клеточная лимфома кожи: синдром Сезари IVA стадии (T4NxMoB2)».

### Клинический случай 2

Пациентка Ч., 40 лет обратилась в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с жалобами на высыпания на коже головы, лица, туловища, верхних и нижних конечностей, выпадение волос. Со слов пациентки, зуд не беспокоил.

Первые высыпания появились на коже груди в 2008 году, высыпания представляли собой пятна розового цвета без шелушения, сопровождающиеся умеренным зудом. При обращении в КВД по месту жительства установлен диагноз «Контактный дерматит» и назначено лечение топическими глюкокортикостероидами с временным положительным эффектом. В течение двух лет аналогичные высыпания распространились на кожу лица, туловища, верхних и нижних конечностей, самостоятельно использовала топические глюкокортикостероиды без выраженного положительного эффекта. В 2014 году в КВД по месту жительства проведена диагностическая биопсия кожи с очага поражения, морфологическая картина соответствовала диагнозу «Псориаз». На основании клинико-морфологических данных пациентке установлен диагноз «Псориаз эритродермия» и проведена терапия системными и топическими глюкокортикостероидами, а также дезинтоксикационными и десенсибилизирующими и наружными смягчающими и увлажняющими средствами. С 2014 по 2017 год неоднократно находилась на стационар-

ном лечении в КВД по месту жительства, где получала аналогичную терапию. В мае 2018 года в связи с ухудшением со стороны кожного патологического процесса и отсутствием эффекта от проводимого лечения впервые обратилась в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России для уточнения диагноза и лечения.

При поступлении кожный процесс носил распространенный характер. Высыпания локализовались на коже волосистой части головы, лица, туловища, верхних и нижних конечностей. На коже волосистой части головы — бледно-розовые пятнистые высыпания с мелкопластинчатым шелушением, при осмотре обращало на себя внимание диффузное прореживание волос и наличие единичных эрозий ярко-розового цвета с влажной поверхностью. На коже лба, щеки и перiorальной области наблюдались высыпания ярко-розового цвета без шелушения, местами с умеренной инфильтрацией. На коже туловища, верхних и нижних конечностей — множественные, сливающиеся между собой пятнистые элементы без четких границ с умеренным мелкопластинчатым шелушением, интенсивность окраски варьировала от розового до ярко-розового цвета, местами с буроватым оттенком, на коже спины отмечались немногочисленные мелкие эрозии розового цвета с влажной поверхностью. На коже груди, живота, верхней трети спины и передней поверхности бедер отмечались участки видимо здоровой кожи. На коже ладонных поверхностей кистей и подошвенных поверхностей стоп — умеренный гиперкератоз (рис. 3). При пальпации увеличения периферических лимфатических узлов выявлено не было.

Учитывая полиморфизм высыпаний, наличие диффузного поредения волос и умеренного гиперкератоза ладоней и подошв, проявления заболевания были крайне подозрительны в отношении лимфолиферативного заболевания кожи.

При морфологическом исследовании биоптата кожи с пораженного участка обнаружен густой полосовидный инфильтрат в сосочковой дерме, состоящий из полиморфных лимфоцитов с укрупненными ядрами неправильной формы, а также с примесью малых лимфоцитов с гиперхромными ядрами; с тенденцией клеток пролиферата к экзцитозу в эпидермисе с формированием множественных внутриэпидермальных микроабсцессов по типу Потрие. Выявленная патогистологическая картина наиболее соответствовала Т-клеточной лимфоме кожи (рис. 4).

Для верификации диагноза на срезах с парафинового блока проведено ИГХ-исследование с использованием антител к CD3, CD4, CD8, CD20, CD30, Granzyme B, Ki-67. Клетки лимфоидного пролиферата, в том числе расположенные интраэпидермально, экспрессировали CD3 (мембранная реакция), CD4 (мембранная реакция), Индекс пролиферативной активности Ki-67 составляет на разных участках от 10 до 15 %. Присутствовала скудная примесь цитотоксической Т-клеточной популяции (CD8<sup>+</sup>, Granzyme B<sup>+</sup>), В-клеток (CD20<sup>+</sup>), гистиоцитов и плазмцитов клеток (CD30<sup>+</sup>). Морфологическая картина и иммунофенотип характеризовали субстрат грибовидного микоза.

Пациентке установлен диагноз грибовидного микоза, стадия IB и проведен курс фототерапии и наружной терапии, выписана с рекомендациями повторной госпитализации в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России



Рис. 3. Т-клеточная лимфома кожи: Грибовидный микоз, стадия 1В (Т2NхМоВх). Множественные пятнистые высыпания с мелкопластинчатым шелушением (А, Б); высыпания на коже лица по типу красной волчанки (В); единичные эрозии ярко-розового цвета (Г)

Fig. 3. Cutaneous T-cell lymphoma: Mycosis fungoides, stage 1B (T2NxMoBx). Multiple spotted rashes with fine-plate peeling (A, B); rashes on the face similar to those in lupus erythematosus (B); single erosions of a bright pink colour (Г)

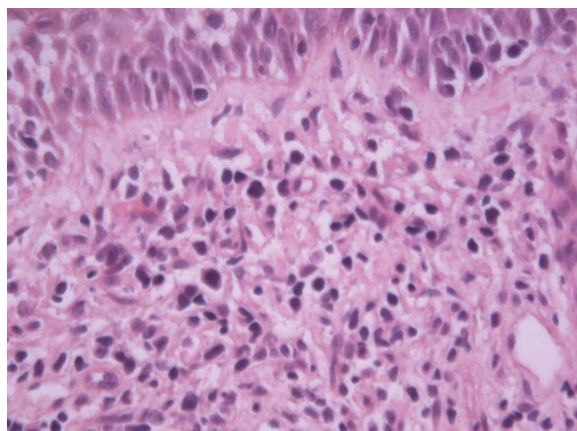
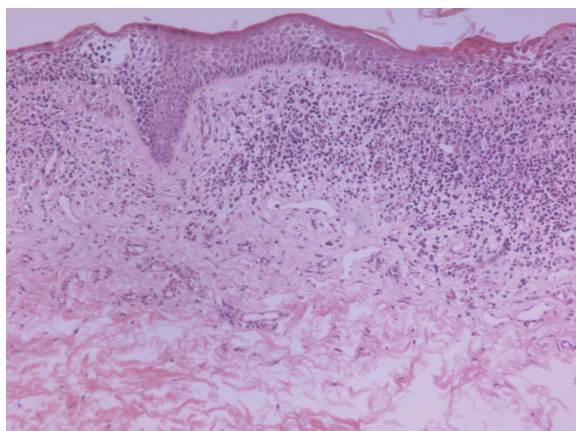
через 1 месяц. В сентябре 2018 года в связи с ухудшением со стороны кожного патологического процесса находилась на лечении в онкологическом диспансере, где получала внутривенные инфузии метотрексата (доза и количество инфузий в выписке не указаны) и терапию системными глюкокортикостероидами с временным положительным эффектом. В октябре 2018 года в связи с выраженным ухудшением состояния повторно обратилась в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

При поступлении патологический процесс носил характер эритродермии, диффузная эритема розового и ярко-розового цвета занимала более 90 % площади поверхности тела. Усилились проявления гиперкератоза ладоней и подошв, а также диффузного поредения волос, которое стало затрагивать область бровей и ресниц. Обращала на себя внимание выраженная инфильтрация мочек ушей (рис. 5). При пальпации выявлено увеличение подчелюстных, шейных, подмы-

шечных и паховых лимфатических узлов, в связи с чем пациентке проведено УЗИ периферических лимфатических узлов, обнаружены эхографические признаки изменения периферических лимфатических узлов по типу лимфопролиферативного процесса.

Усиление клинической симптоматики (эритродермия, выраженный гиперкератоз ладоней и подошв, диффузное поредение волос) и обнаружение увеличенных лимфатических узлов требовало проведения дифференциальной диагностики между Э-ГМ и СС. Пациентке проведено иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови. Среди популяции Т-лимфоцитов 62,3 % клеток носили aberrantный иммунофенотип с отсутствием экспрессии CD7 и CD26, выявлена моноклональность по Vb3-цепи Т-клеточного рецептора. Иммунофенотип соответствовал диагнозу синдрома Сезари.

На основании проведенного обследования пациентке установлен диагноз: «Т-клеточная лимфома



А

Б

Рис. 4. Морфологическое исследование кожи больного синдромом Сезари. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ . Эпидермис уплощен. В сосочковой дерме — густой пролиферат из лимфоцитов с тенденцией к их экзоцитозу и формированию микроабсцессов Пютрие (А). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ . В составе клеток инфильтрата — полиморфные лимфоциты с резко увеличенными ядрами неправильной формы. Ядра лимфоцитов, проникающих в эпидермис, также увеличены (Б)  
 Fig. 4. Morphological examination of a skin biopsy sample from a Sézary syndrome patient. Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 100$ . The epidermis is flattened. The papillary dermis features a thick proliferate of lymphocytes with a tendency to exocytosis and the formation of Pautrier's microabscesses (A). Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 400$ . The composition of infiltrate cells features polymorphic lymphocytes with sharply enlarged nuclei of irregular shape. The lymphocyte nuclei penetrating the epidermis are also enlarged (B)



А

Б

В



Г

Д

Рис. 5. Т-клеточная лимфома кожи: синдром Сезари IVA стадии (T4NxMoB2). Эритродермия (А, Б); инфильтрация мочек ушей (В); выраженный гиперкератоз ладоней и подошв (Г, Д)  
 Fig. 5. Cutaneous T-cell lymphoma: IVA stage Sézary syndrome (T4NxMoB2). Erythroderma (A, B); infiltration of the earlobes (B); pronounced hyperkeratosis of the palms and soles (Г, Д)



кожи: синдром Сезари IVA стадии (T4NxMoB2)». Учитывая диагноз, пациентке было рекомендовано обратиться для дальнейшего обследования и лечения к врачу-гематологу.

### Обсуждение

Как было показано на примере двух пациентов, в дифференциальной диагностике эритродермических состояний при Т-клеточных лимфомах кожи ведущая роль отводится проведению исследований периферической крови, направленных на подсчет клеток Сезари и/или определение иммунофенотипа циркулирующих Т-лимфоцитов.

Следует отметить, что результаты морфологического и ПЦР-исследования не дают однозначного ответа при дифференциальной диагностике между Э-ГМ и СС. Морфологические признаки при СС схожи с таковыми при грибовидном микозе, однако при СС они обладают меньшей выраженностью проявлений: отмечается более тонкий лимфоцитарный инфильтрат со слабым и зачастую отсутствующим эпидермотропизмом. Согласно данным Клетке CD и соавт. (2015 г.), около трети результатов гистологических исследований при СС не обладают специфическими проявлениями и характеризуют субстрат хронических дерматозов [12, 19].

При проведении ПЦР-анализа для определения клональности Т-лимфоцитов по реаранжировке гена Т-клеточного рецептора важно помнить, что обнаружение моноклональности клеток инфильтрата может наблюдаться при доброкачественных дерматозах и не является определяющим признаком для злокачественного лимфопролиферативного процесса, что требует корреляции с клиническими проявлениями и результатами других исследований [20].

Несмотря на схожесть клинических, а зачастую и морфологических проявлений при Э-ГМ и СС, это два разных заболевания, берущих начало из разных субпопуляций Т-клеток памяти, что влияет не только на прогноз заболевания, но и на тактику его лечения [11, 12].

Приведенные клинические случаи представляют интерес не только для врачей-дерматовенерологов, но и для гематологов и онкологов. Успешный опыт взаимодействия дерматологов, патоморфологов и гематологов позволил провести адекватное обследование и установить пациентам заключительный диагноз синдрома Сезари, что подчеркивает важность междисциплинарного взаимодействия в диагностике и дальнейшей маршрутизации больных с Т-клеточными лимфомами кожи. ■

## Литература/References

- Burns T. et al. Rook's textbook of dermatology. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010. Vol. 4. P. 4432.
- Wolf K. et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2007. P. 225–232.
- Sigurdsson V., Steegmans P. H., van Vloten W. A. The incidence of erythroderma: a survey among all dermatologists in The Netherlands. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(5):675–678.
- Rothe M. J., Bernstein M. L., Grand-Kels J. M. Life-threatening erythroderma: diagnosing and treating “the red” man. *Clin Dermatol.* 2005;23:206–217.
- Sarkar R., Sharma R. C., Koranne R. V. et al. Erythroderma in children — a clinico-etiological study. *J Dermatol.* 1999;26:507–511.
- Каламкарян А. А., Авербах Е. В., Забанова Е. В., Персина И. С. Клинические особенности злокачественных лимфом кожи. *Вестник дерматологии и венерологии.* 1989;(12):8–12. [Kalamkaryan A. A., Averbakh E. V., Zabanova E. V., Persina I. S. Clinical features of malignant skin lymphomas. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 1989;(12):8–12. (In Russ.)]
- Родионов А. Н. Эритродермическая лимфома кожи: Учебное пособие. Л., 1989. 67 с. [Rodionov A. N. Erythrodermic skin lymphoma: Textbook. Leningrad, 1989. 67 p. (In Russ.)]
- Сейкетова О. Ж., Джумамуратова Д. И. Результаты клинического обследования больных псориазом за 10 лет. *Вестник дерматологии и венерологии.* 1970;(1):19–21. [Seyketova O. Zh., Dzhumamuratova D. I. Results of a 10-year clinical monitoring of psoriasis patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 1970;(1):19–21. (In Russ.)]
- Pileri A., Pellegrini C., Agostinelli C. et al. Erythroderma and non-Hodgkin T-cell lymphoma: what else, apart from mycosis fungoides and Sézary syndrome? *Eur J Dermatol.* 2017;27(1):49–53.
- Gros A., Laharanne E., Vergier M. et al. TP53 alterations in primary and secondary Sézary syndrome: A diagnostic tool for the assessment of malignancy in patients with erythroderma. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173171.
- Martinez X. U., Di Raimondo C., Abdulla F. R., Zain J., Rosen S. T., Querfeld C. et al. Leukaemic variants of cutaneous T-cell lymphoma: Erythrodermic mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2019 Sep;32(3):239–252.
- Willemze R., Cerroni L., Kempf W., Berti E., Facchetti F., Swerdlow S. H. et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood.* 2019 Jan;133(16):1703–1714.
- Vonderheid E. C., Bernengo M. G., Burg G., Duvic M., Heald P., Laroche L. et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the international society for cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Jan;46(1):95–106.
- Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N., Willemze R., Kim Y., Knobler R. et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and sezary syndrome: a proposal of the international society for cutaneous lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European organization of Research and treatment of cancer (EORTC). *Blood.* 2007 Sep 15;110(6):1713–1722.
- Olsen E.A., Rook A.H., Zic J., Kim Y., Porcu P., Querfeld C. et al. Sézary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol.* 2011 Feb;64(2):352–404.
- Белоусова И. Э., Казаков Д. В., Криволапов Ю. А. Современные подходы к диагностике и лечению первичных лимфом кожи на основе новой ВОЗ/ EORTC — классификации. Т-клеточные лимфомы кожи. *Архив патологии.* 2007;69(5):11–17. [Belousova I. E., Kazakov D. V., Krivolapov Yu. A. Modern approaches to the diagnostics and treatment of primary skin lymphomas based on a new WHO/

EORTC classification. Cutaneous T-cell lymphomas. *Arkhiv Pathologii*. 2007;69(5):11–17. (In Russ.)]

17. Burg G., Kempf W. Cutaneous Lymphomas (Basic and Clinical Dermatology). Informa Health-care, 2005. 592 p.

18. Mistry N., Gupta A., Alavi A., Sibbald R. G. A review of the diagnosis and management of erythroderma (generalized red skin). *Adv Skin Wound Care*. 2015;28(5):228–236.

19. Klemke C. D., Booken N., Weiss C. et al. Histopathological and immunophenotypical criteria for the diagnosis of Sézary syndrome indifferntiation from other erythrodermic skindiseases: a European Organisation for Re-search and Treatment of Cancer (EORTC)Cutaneous Lymphoma Task Force Study of 97 cases. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):93–105.

20. Olsen E. A. Evaluation, diagnosis, and staging of cutaneous lymphoma. *Dermatol Clin*. 2015 Oct;33(4):643–654.

### **Информация об авторах**

**Арфеня Эдуардовна Карамова** — к.м.н., заведующая отделом дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Вадим Викторович Чикин** — д.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Людмила Федоровна Знаменская** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Анастасия Александровна Воронцова\*** — младший научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: vorontsova@cnikvi.ru

### **Information about the authors**

**Arfenya E. Karamova** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Vadim V. Chikin** — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Lyudmila F. Znamenskaya** — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Anastasia A. Vorontsova\*** — Junior Researcher, Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: vorontsova@cnikvi.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-33-43>

# Розацеаподобная красная волчанка

Соколовский Е. В., Михеев Г. Н., Лоншакова-Медведева А. Ю.\*, Бурцева Н. Ю., Геращенко А. С., Николаева М. Ю.

---

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Описаны трое больных с редкой розацеаподобной формой хронической красной волчанки, которую вначале диагностировали как эритематозную розацеа из-за их значительного клинического сходства. Приведены данные литературы по клинике, эпидемиологии, классификации и терапии этой редкой формы красной волчанки.

Ключевые слова: **красная волчанка, розацеаподобная, проявления, диагностика, лечение**

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

Для цитирования: Соколовский Е. В., Михеев Г. Н., Лоншакова-Медведева А. Ю., Бурцева Н. Ю., Геращенко А. С., Николаева М. Ю. Розацеаподобная красная волчанка. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(5):33–43. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-33-43>



# Rosacea-like cutaneous lupus erythematosus

Evgeny V. Sokolovskiy, Georgy N. Mikheev, Anastasia Yu. Lonshakova-Medvedeva\*, Natalia Yu. Burtseva, Aleksandra S. Gerashchenko, Marina Yu. Nikolaeva

---

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
L'va Tolstogo str., 6–8, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

We describe three patients with a rare form rosacea-like chronic lupus erythematosus which at the beginning is diagnosed as rosacea due to similarity clinical picture. Literature data of clinical features, epidemiology, classification and treatment are presented.

Keywords: *lupus erythematosus*, *rosacea-like*, *manifestations*, *diagnostics*, *treatment*

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

For citation: Sokolovskiy E. V., Mikheev G. N., Lonshakova-Medvedeva A. Yu., Burtseva N. Yu., Gerashchenko A. S., Nikolaeva M. Yu. Rosacea-like cutaneous lupus erythematosus. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(5):33–43. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-33-43>

---

■ Красная волчанка (КВ, *lupus erythematosus*) представляет собой мультифакториальное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое имеет широкий спектр клинических проявлений. В настоящее время не существует общепринятой классификации КВ. Выделяют две основные формы заболевания: кожную КВ (хроническую дискоидную красную волчанку, хроническую диссеминированную красную волчанку) и системную КВ (острую, подострую, хроническую) [1]. Тот факт, что в 2–7 % случаев наблюдается развитие из кожной формы системной, доказывает их близость [2, 3]. Помимо типичных кожных форм КВ, при которых имеются характерные клинические признаки (эритема, фолликулярный гиперкератоз, инфильтрация, рубцовая атрофия), существуют и более редкие, атипичные. К таким особым формам W. Gertler (1970) относил abortивную поверхностную форму (*erythema centrifugum symmetricum*), глубокую форму Капоши — Ирганга (*lupus erythematosus profundus*), точечную форму (*lupus erythematosus punctatus*) [4]. Под abortивной поверхностной формой некоторые авторы подразумевали центробежную эритему Биетта (*lupus erythematosus centrifugum superficialis*) [1, 4]. На данный момент она считается самостоятельной формой, частота которой составляет от 3,2 % [5, 6] до 11 % [7]. Считается, что это первое правильное описание волчанки принадлежит Л. Т. Виетта в 1828 г., хотя оно больше соответствует дискоидной форме, чем центробежной эритеме [8]. В литературе о центробежной эритеме сообщил в 1833 г. его ученик Р. Л. А. Сазенаве. Согласно описанию, «центробежная эритема, наблюдаемая редко, обычно появляется, как правило, у молодых людей и женщин преимущественно на лице. Как правило, она начинается с папулы, которая растет эксцентрически, иногда занимая большие зоны лица. Форма чаще круглая, напоминает блюдце или монету, красноватая и с немного приподнятыми краями. Края более выступающие, центр бледнее, цвет интенсивно красный. Причина неизвестна, но данная эритема часто сопровождается дисменореей. Лечение противовоспалительными препаратами является эффективным» [9]. Эта форма КВ является самой поверхностной, и для нее характерны диффузная, симметричная центробежно распространяющаяся и несколько отечная эритема розового цвета на спинке носа и щеках в форме «бабочки». В некоторых случаях в очагах центробежной эритемы могут наблюдаться отечность, телеангиэктазии, пигментация. В отличие от дискоидной КВ из трех основных симптомов отчетливо выражена только гиперемия, в то же время почти или полностью отсутствуют инфильтрация, фолликулярный гиперкератоз и атрофия кожи, а также характерные гистологические признаки (гиперкератоз с роговыми пробками в устьях волосяных фолликулов; атрофия росткового слоя эпидермиса; вакуольная дегенерация базальных клеток; отек дермы и очаговый, преимущественно лимфоцитарный инфильтрат около придатков дермы и вокруг сосудов; базальная дегенерация коллагена) [1]. М. Кароси в 1872 г. дал название центробежной эритеме — *erysipelas perstans*, а в 1904 г. J. Jadassohn более удачно переименовал ее в *erythema perstans* [10]. L. J. Brocq называл данную форму *erythema centrifugum symmetricum* и дал наиболее точное описание: заживание без западения, в средней части лица, в форме «крыльев бабочки»

[11]. Стойкая симметрично расположенная эритема лица в виде тела и крыльев «бабочки» на носу и щеках является ценным клиническим признаком системной КВ [10]. Эти клинические проявления встречаются примерно у 75 % больных системной КВ [6, 12]. Как отмечал в своей работе в 1962 г. И. И. Лелис: «центробежная эритема обычно легко уступает лечению, но столь же быстро и рецидивирует», а также отмечал, что данной форме нередко свойственно системное течение и склонность к экзацербации. Переход от центробежной эритемы в подострую СКВ происходит иногда так постепенно и неуловимо, что определить строгую границу между окончанием одного состояния и началом другого совершенно невозможно, тем более что после стихания подострых явлений часто рецидивирующая центробежная эритема может оставаться единственным признаком. Но это происходит не всегда [6].

Клинически близка к центробежной эритеме розацеаподобная КВ, которая является редкой атипичной формой хронической КВ. Она весьма напоминает эритематозную розацеа, поэтому диагностируется не сразу и может быть проявлением КВ без признаков системности заболевания. Розацеаподобная КВ была упомянута в трудах Л. Н. Машкиллеясона и соавт. в 1937 г. [9]. Эту форму авторы наблюдали у 5 человек из 1500 больных в период с 1921 по 1934 г. Позже, в 1961 г., В. Я. Арутюнов описал один случай розацеаподобной КВ, один случай — телеангиэктатической и 15 случаев центробежной эритемы [13]. И. И. Лелис в 1962 г. наблюдал центробежную эритему у 12 пациентов из 370 [7]. Он относил розацеаподобную форму к промежуточной и считал ее и телеангиэктатическую формы вариантами центробежной эритемы с выраженным расширением капилляров кожи. В 1982 г. J. Gilliam в своей классификации КВ выделил эритематозную форму как разновидность хронической кожной формы [14]. В 2012 г. A. V. Marzano и соавт. описали 4 случая розацеаподобной КВ без признаков системности за время наблюдения [15]. Розацеаподобную форму КВ редко упоминают в научных трудах, в настоящее время она не значится ни в Европейской, ни в Американской классификациях. Однако в «Федеральных клинических рекомендациях по ведению больных с дискоидной красной волчанкой» данная форма указана в классификации как редкая [16]. По статистике эта форма чаще поражает женщин, чем мужчин. Возрастной спектр больных крайне широк, но чаще это пациенты в возрасте от 40 до 70 лет. Эта редкая форма КВ встречается примерно в 3 % случаев среди больных дискоидной КВ [12]. Особенности данной формы КВ являются большое сходство с эритематозной розацеа и отсутствие системного поражения. Единственным способом верифицировать диагноз являются гистологическое и иммунологическое исследования.

В клинике дерматовенерологии ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова в 2015–2016 гг. проходили обследование и лечение трое больных с розацеаподобной КВ: две женщины и один мужчина.

I. Пациентка А., 56 лет. Считает себя больной с осени 2013 г., когда впервые на фоне гипертонического криза заметила появление красного отечного очага в области подбородка. Обратилась к дерматологу по месту жительства, где был поставлен диагноз «аллергический дерматит». Были назначены антигистаминные

препараты и топические глюкокортикостероиды без положительного эффекта. В течение года высыпания распространились на кожу щек, верхнюю часть шеи, появились боли в лучезапястных, голеностопных суставах. Усиление яркости и отечности высыпаний замечала на фоне повышения артериального давления и психоэмоционального напряжения. В 2015 г. в связи с ухудшением кожного процесса и неэффективностью предшествовавшей терапии обратилась на консультацию в клинику дерматовенерологии ПСПбГМУ. Была заподозрена КВ (розацеаподобная форма) и рекомендовано гистологическое исследование кожи. Дифференциальный диагноз проводили и с саркоидозом кожи, т. к. в 2012 г. обследовалась с подозрением на саркоидоз гортани (проведена прямая опорная микроларингоскопия с удалением объемного образования гортани: по данным гистологического исследования этот диагноз не подтвердился). Гистологическое исследование кожи левой щеки подтвердило диагноз: красная волчанка (розацеаподобная форма). В мае 2015 г. госпитализирована в клинику дерматовенерологии. При обследовании выявлены повышение антинуклеарного фактора (АНФ) — 1:640 и неverifiedированный суставной синдром. Для исключения системной КВ была переведена в отделение кардиоревматологии клиники госпитальной терапии ПСПбГМУ. При обследовании данных за системное поражение выявлено не было. В связи со стойким кожным процессом в ноябре 2016 г. вновь была госпитализирована в клинику дерматовенерологии ПСПбГМУ.

При осмотре — поражение ограниченное, локализовано на коже щек и подбородка. Представлено симметрично расположенными участками сливными эритемы ярко-розового цвета с четкими границами, гладкой поверхностью и умеренно выраженным отеком (рис. 1). На фоне эритемы видны единичные телеангиэктазии. При пальпации обнаружены плотный отек и инфильтрация кожи щек, больше выраженные слева. Регионарные периферические лимфатические узлы не пальпируются.

Клинический анализ крови: эритроциты  $4,6 \times 10^{12}/л$ ; гемоглобин 150 г/л; цветовой показатель 0,98; тромбоциты  $204 \times 10^9/л$ ; лейкоциты  $4,6 \times 10^9/л$ ; нейтрофилы 67,2 %; лимфоциты 20,5 %; моноциты 10,3 %; базофилы 0,3 %; эозинофилы 1,7 %; СОЭ 17 мм/час. Биохимический анализ крови: билирубин общий 11,3 мкмоль/л; АЛТ 21 Е/л; креатинин 0,073 ммоль/л; общий белок 80 г/л; глюкоза 5,3 ммоль/л. Результаты исследования крови на тиреотропный гормон, коагулограмму, пробу Реберга, ревматоидный фактор (РФ), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) — в пределах нормы. Общий анализ мочи, суточная потеря белка в моче — в пределах нормы. Антитела к вирусному гепатиту С (HCVAb), австралийский антиген (HBsAg), микрореакция (MP) на Lues, антитела к ВИЧ-инфекции (Ф-50) — отрицательные. С-реактивный белок (СРБ): 9,1 мг/л (норма до 5,0). АНФ (норма <1:160): 1:640, мелкогранулярный тип свечения ядра (11.06.2015); <1:160 (27.07.2015); 1:160, мелкогранулярный тип свечения ядра (18.11.2016). Антитела к двухспиральной ДНК (anti-dsDNA): не обнаружены (01.06.2015, 18.11.2016). Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) в крови не обнаружены. ЭКГ: ритм синусовый, признаки гипертрофии левого желудочка. ФГДС: хронический гиперпластический гастрит. УЗИ органов брюшной полости

и почек: диффузные изменения ткани печени; признаки дисфункции ЖКТ; изменение формы, деформация, холестероз стенки желчного пузыря; признаки неполного удвоения правой почки; снижение паренхиматозного индекса почек; правосторонний нефроптоз. Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК): при исследовании данных за наличие свежих инфильтративных изменений и лимфаденопатии не получено; очаговоподобные участки уплотнения легочной ткани в обоих легких (фиброзного характера?); рекомендован контроль в динамике через 12 мес.

Заключение терапевта: ГБ III ст., риск ССО — 4. Транзиторная ишемическая атака в 2012 г. Ожирение 2-й ст. Хронический гиперпластический гастрит. Данные за системную КВ не получено.

Заключение ревматолога: полиостеоартроз с преимущественным поражением мелких суставов. Данные за системную КВ отсутствуют.

Осмотрена врачами: оториноларингологом, гинекологом, офтальмологом, психотерапевтом: в соответствии с выявленной патологией даны рекомендации.

Гистологическое исследование кожи (26.03.2015): Гиперкератоз устьев волосяных фолликулов, фолликулы расширены. Атрофия эпидермиса. Слабая вакуолизация клеток шиповатого и базального слоев. Под эпидермисом — полоса слабоинфильтрированного коллагена. Ниже, на всю глубину дермы, очаговые инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, расположенные у придатков (сально-волосяных фолликулов). Встречаются гистициты, фибробласты, плазматические клетки. Отдельные инфильтраты распространяются в гиподерму, локализуясь между септами у расширенных сосудов (вторичный васкулит). Есть признаки дезорганизации коллагена. Морфологические изменения в большей степени соответствуют красной волчанке (рис. 1А–Ж).

Прямое иммунофлуоресцентное исследование биоптата кожи в очаге поражения, полосовидное отложение на базальной мембране IgG, IgM, IgA, C1, C3 (тест волчаночной полоски, lupus band test): отрицательный (26.03.2015).

**Основной диагноз:** хроническая красная волчанка, розацеаподобная форма. **Сопутствующие заболевания:** ГБ III ст., риск ССО — 4. Транзиторная ишемическая атака в 2012 г. Ожирение 2-й ст. Хронический гиперпластический гастрит. Миома матки. Хронический ларингит. Полиостеоартроз с преимущественным поражением мелких суставов. Миопия средней степени тяжести. Пресбиопия. Врожденная катаракта. Гипертоническая ангиопатия сетчатки. Тревожная реакция в связи с расстройством адаптации.

Лечение: гидроксихлорохина сульфат 1 таблетка (200 мг) в сутки (100 дней); гидроксизина гидрохлорид 1 таблетка (25 мг) на ночь (2 месяца); лозартан калия (50 мг) + гидрохлоротиазид (12,5 мг) 1 таблетка в сутки (длительно); моксонидин 1 таблетка (0,2 мг) в сутки (длительно); 1 % раствор никотиновой кислоты по 1 мл в сутки, внутримышечно, ежедневно (№ 15); наружно: мазь такролимус 0,03 % 2 раза в день (1 месяц, с постепенной отменой в течение 2 месяцев); использование солнцезащитного крема с фактором 50+.

Рекомендовано диспансерное наблюдение дерматолога и ревматолога, профилактические курсы лечения весной и осенью.

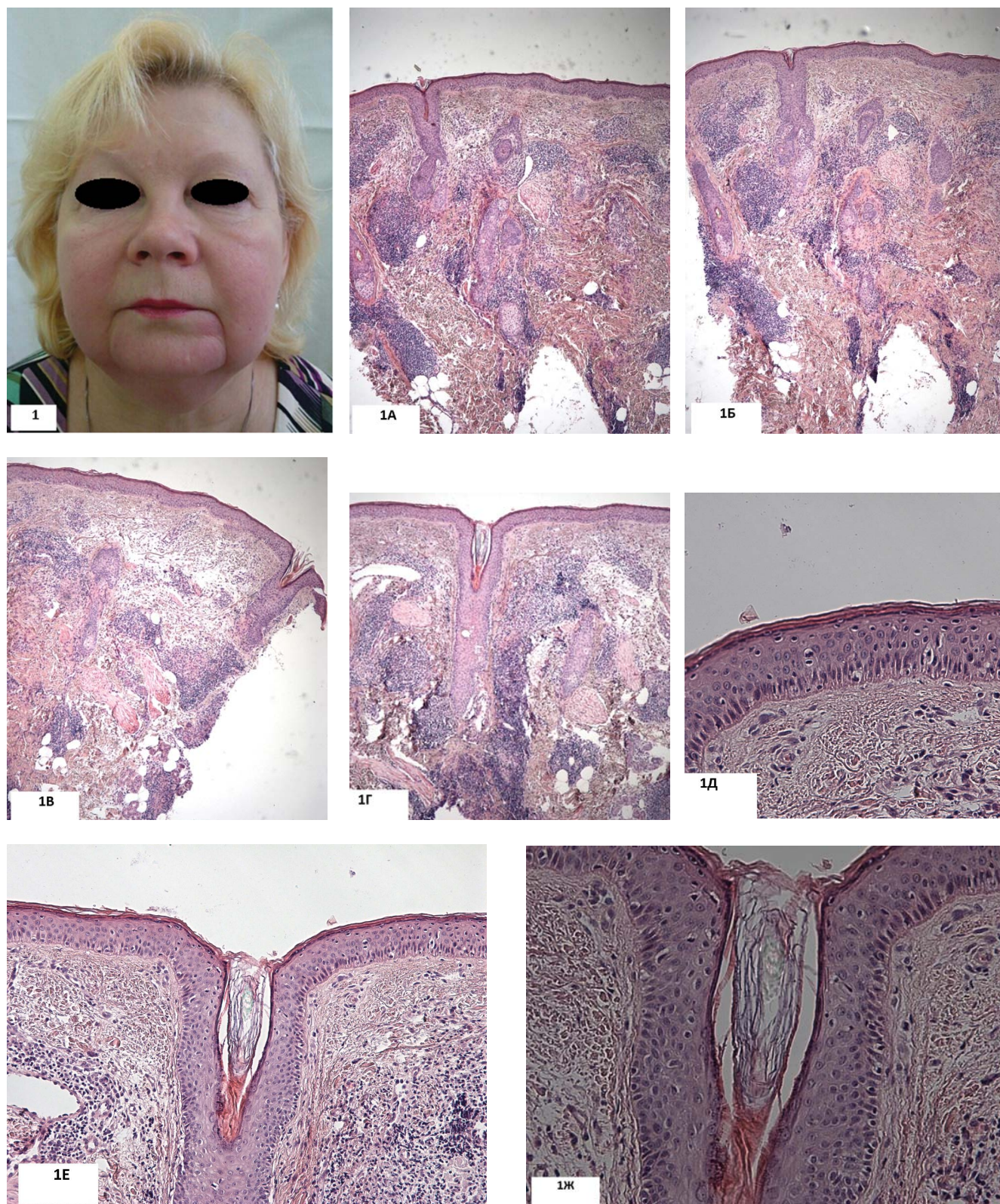


Рис. 1. Пациентка № 1. Симметричная сливная эритема кожи щек и подбородка. Патоморфологическая картина (окраска гематоксилином и эозином): 1А, 1Б — атрофия эпидермиса, слабовыраженный гиперкератоз, фолликулярный гиперкератоз, очаговая инфильтрация в области придатков кожи и сосудов, слабовыраженная дегенерация соединительной ткани (ув.  $\times 40$ ); 1В — вакуолизация клеток эпидермиса (ув.  $\times 40$ ); 1Г — фолликулярный гиперкератоз, расширение сосудов (ув.  $\times 40$ ); 1Д — гиперкератоз, вакуолизация клеток эпидермиса (ув.  $\times 200$ ); 1Е — фолликулярный гиперкератоз, вакуолизация клеток эпидермиса (ув.  $\times 100$ ); 1Ж — фолликулярный гиперкератоз, вакуолизация клеток эпидермиса (ув.  $\times 200$ )

Fig. 1. Patient No. 1. Symmetric confluent erythema of the skin of the cheeks and chin. Pathomorphological picture (hematoxylin and eosin staining): 1A, 1B — atrophy of the epidermis, mild hyperkeratosis, follicular hyperkeratosis, focal infiltration in the area of epidermal appendages and blood vessels, mild degeneration of the connective tissue (magn.  $\times 40$ ); 1B — vacuolization of epidermal cells (magn.  $\times 40$ ); 1Г — follicular hyperkeratosis, vasodilation (magn.  $\times 40$ ); 1Д — hyperkeratosis, vacuolization of epidermal cells (magn.  $\times 200$ ); 1Е — follicular hyperkeratosis, vacuolization of epidermal cells (magn.  $\times 100$ ); 1Ж — follicular hyperkeratosis, vacuolization of epidermal cells (magn.  $\times 200$ )

II. Пациентка С., 67 лет. Считает себя больной с 2011 г., когда впервые появились эритематозные пятна на коже левой височной области. Обратилась в КВД по месту жительства, был поставлен диагноз: «Эритематозная розацеа» и рекомендована наружная терапия (название препарата не помнит) с положительным эффектом. Последующие три года новых высыпаний не отмечала. В июле 2014 г. появился отек правого верхнего века, эритема кожи правой височной области, обеих щек и подбородка. Замечала ухудшение кожного процесса на фоне инсоляций. Консультирована дерматологом по месту жительства, поставлен диагноз: «Розацеа, отечная форма». Получала антигистаминные препараты и наружное лечение (препаратов не помнит). В октябре 2015 г., учитывая отсутствие положительной динамики кожного процесса, была заподозрена системная КВ, и пациентка была направлена на консультацию к ревматологу. По результатам исследований, назначенных ревматологом, данных за системную КВ не получили. В связи со стойким кожным процессом в мае 2016 г. пациентка была госпитализирована в клинику дерматовенерологии ПСПбГМУ с подозрением на КВ (розацеаподобную форму).

При осмотре поражении кожи ограниченное, локализовано на коже лба, периорбитальной зоны, щек, подбородка. Представлено симметрично расположенной разлитой отечной неяркой эритемой, застойно-красного цвета, без шелушения. В пределах очагов видны отдельные телеангиэктазии, атрофия кожи отсутствует. Правое верхнее веко увеличено в размерах, красное, отечное, практически полностью закрывает обзор. Просвет правой глазной щели 3 мм (рис. 2). При пальпации кожа мягко-эластической консистенции, на месте давления углубление не остается. Региональные периферические лимфатические узлы не пальпируются.

Клинический анализ крови: эритроциты  $4,6 \times 10^{12}/л$ ; гемоглобин 133 г/л; цветовой показатель 0,87; тромбоциты  $201 \times 10^9/л$ ; лейкоциты  $6,3 \times 10^9/л$ ; нейтрофилы 60,8 %; лимфоциты 29,6 %; моноциты 5,3 %; базофилы 0,6 %; эозинофилы 3,7 %; СОЭ 7 мм/час. Биохимический анализ крови: билирубин общий 15,6 мкмоль/л; АЛТ 16 Е/л; креатинин 0,067 ммоль/л; общий белок 67 г/л; гликозилированный гемоглобин 9,1 % (норма до 6,00). Общий анализ мочи — в пределах нормы. Дневные колебания глюкозы (ммоль/л): 8:00 — 6,5; 12:00 — 11,5; 16:00 — 11,3 (27.06.2016). НВsAg, HCVAb, МР на Lues, Ф-50 — отрицательные. СРБ, РФ, ЦИК — в пределах нормы. АНФ: 1:640, мелкогранулярный тип свечения (16.10.2015); 1:320, мелкогранулярный тип свечения (18.05.2016); <1:160 (27.06.2016); 1:160, мелкогранулярный тип свечения (22.09.2016). Anti-dsDNA — не обнаружены. ЭКГ — гипертрофия левого желудочка. ФГДС — хронический поверхностный гастрит. УЗИ органов брюшной полости и почек — диффузные изменения поджелудочной железы и печени (по типу стеатоза). Рентгенография грудной клетки — без патологии.

Заключение терапевта: Сахарный диабет 2-го типа. Хронический поверхностный гастрит, вне обострения. Данных за системную КВ не получено.

Заключение ревматолога: данные за системную КВ отсутствуют.

Осмотрена эндокринологом: сахарный диабет 2-го типа.

Гистологическое исследование кожи (09.06.2016). Фрагмент кожи с атрофией эпидермиса, скоплением роговых масс в устьях волосяных фолликулов, вакуолизацией эпителиоцитов. В поверхностных слоях дермы — дезорганизация соединительной ткани, отек, перивасальные и перифолликулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты. Лимфоидная инфильтрация вокруг сосудов мелкого калибра, она определяется также и в более глубоких отделах дермы. Морфологические изменения в большей степени соответствуют КВ (рис. 2А–Г, Ж).

Прямое иммунофлуоресцентное исследование биоптата кожи в очаге поражения, полосовидное отложение на базальной мембране IgG, IgM, IgA, C1, C3 (тест волчаночной полоски, lupus band test): отрицательный (15.04.2016).

**Основной диагноз:** хроническая красная волчанка, розацеаподобная форма.

**Сопутствующие заболевания:** Сахарный диабет 2-го типа. Хронический поверхностный гастрит, вне обострения.

Назначена терапия: стол 9а, метилпреднизолон 1 таблетка (4 мг) 1 раз в день (длительно); гидроксихлорохина сульфат 1 таблетка (200 мг) 1 раз в день (120 дней); гликлазид 1 таблетка (60 мг) 2 раза в день (длительно); ситаглиптин 1 таблетка (100 мг) (длительно); наружно: мазь такролимус 0,1 % 2 раза в день (1 месяц с постепенной отменой в течение 2 месяцев); использование солнцезащитного крема с фактором 50+.

Рекомендовано диспансерное наблюдение дерматолога и ревматолога, профилактические курсы лечения весной и осенью.

Пациентка была представлена в ноябре 2016 г. на заседании Санкт-Петербургского научного общества дерматовенерологов им. В.М. Тарновского, история болезни и слайды больной были доложены на конференции Открытого медицинского института в Зальцбурге (Австрия).

III. Пациент Х., 23 года. Считает себя больным с 2010 г., когда заметил появление эпизодов быстро регрессирующей эритемы на фоне инсоляций, приема горячей пищи, психоэмоциональных нагрузок. В дальнейшем отмечал, что эритема лица стала перманентной. Обратился к дерматологу по месту жительства, был поставлен диагноз «эритематозная розацеа», однако стандартная терапия не дала положительного эффекта. В апреле 2016 г. обратился в клинику дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, где была заподозрена КВ (розацеаподобная форма). В мае 2016 г. госпитализирован в клинику дерматовенерологии для обследования и лечения.

При осмотре — поражение ограниченное, локализовано на коже лба на уровне бровей, скуловых дуг, щек. Представлено симметрично расположенной сливной эритемой застойно-красного цвета с четкими границами и гладкой поверхностью (рис. 3). На щеках в пределах эритемы имеются единичные телеангиэктазии. При пальпации инфильтрация практически отсутствует. Региональные периферические лимфатические узлы не пальпируются.

Клинический анализ крови: эритроциты  $5,26 \times 10^{12}/л$ ; гемоглобин 155 г/л; цветовой показатель 0,88; тромбоциты  $231 \times 10^9/л$ ; лейкоциты  $5,3 \times 10^9/л$ ; нейтрофилы 44 %; лимфоциты 41 %; моноциты 9 %; базофилы 1 %;



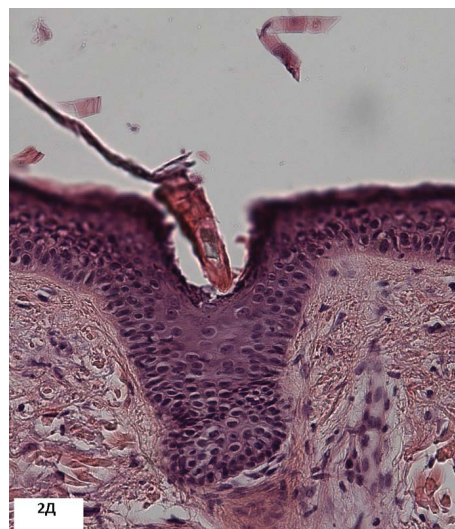
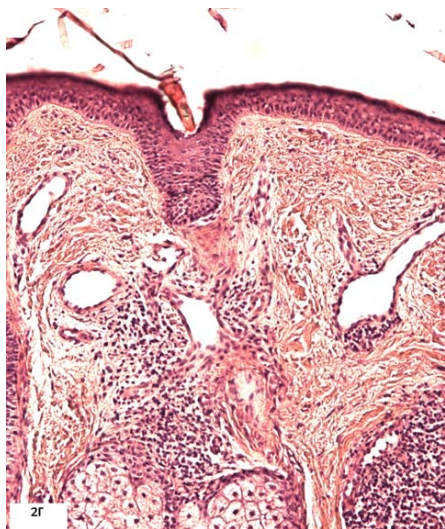
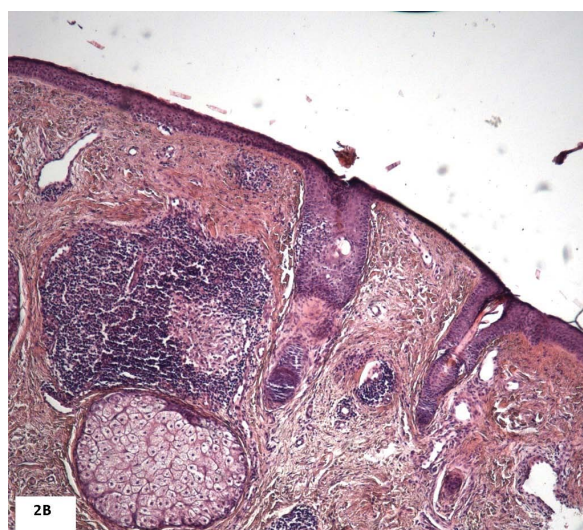
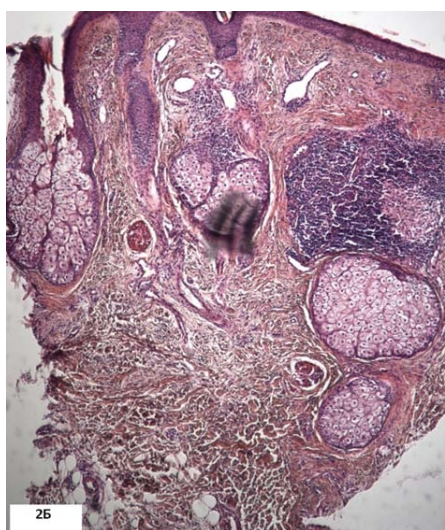
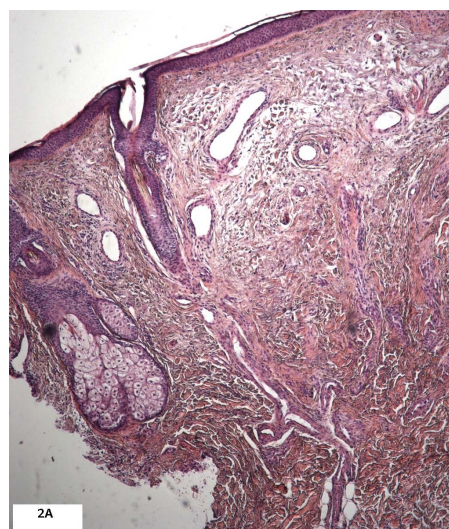


Рис. 2. Пациентка № 2. Сливная отечная эритема лба, периорбитальных областей, щек, подбородка. Правый глаз практически закрыт отечным, гиперемизированным верхним веком. Патоморфологическая картина (окраска гематоксилином и эозином): 2А — атрофия эпидермиса, слабовыраженный гиперкератоз, фолликулярный гиперкератоз, слабовыраженная дегенерация соединительной ткани, расширение сосудов (ув.  $\times 40$ ); 2Б, 2В — атрофия эпидермиса, выраженная инфильтрация в области придатков кожи, слабовыраженная инфильтрация в области сосудов (ув.  $\times 40$ ); 2Г — фолликулярный гиперкератоз, вакуолизация эпителиоцитов (ув.  $\times 100$ ); 2Д — фолликулярный гиперкератоз, вакуолизация эпителиоцитов (ув.  $\times 200$ )

Fig. 2. Patient No. 2. Generalized edematous erythema of the forehead, periorbital regions, cheeks, chin. The right eye is almost closed by the edematous hyperemic upper eyelid. Pathomorphological picture (hematoxylin and eosin staining): 2A — atrophy of the epidermis, mild hyperkeratosis, follicular hyperkeratosis, mild degeneration of the connective tissue, vasodilation (magn.  $\times 40$ ); 2B, 2V — atrophy of the epidermis, severe infiltration in the area of epidermal appendages, mild infiltration in the area of blood vessels (magn.  $\times 40$ ); 2Г — follicular hyperkeratosis, vacuolization of epithelial cells (magn.  $\times 100$ ); 2Д — follicular hyperkeratosis, vacuolization of epithelial cells (magn.  $\times 200$ )

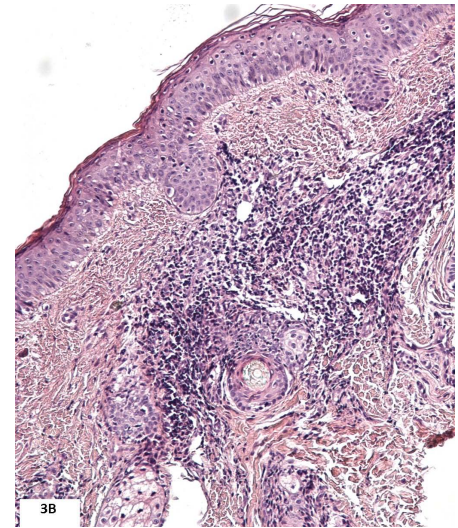
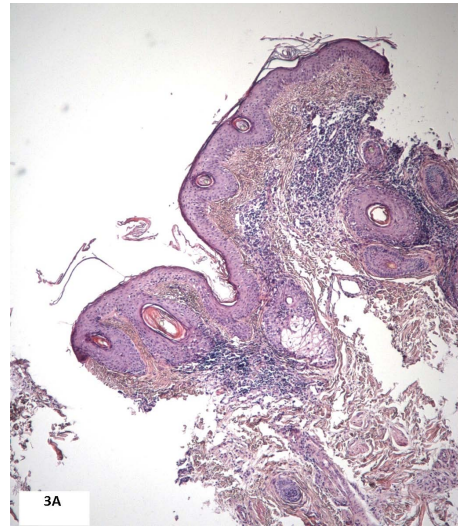
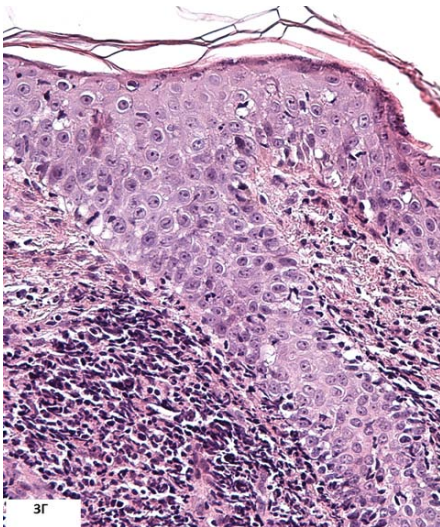
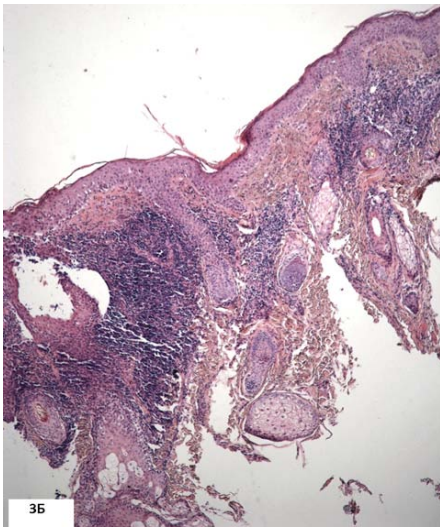


Рис. 3. Пациент № 3. Стойкая симметричная эритема кожи лба, надбровных участков, скуловых дуг, щек. Патоморфологическая картина (окраска гематоксилином и эозином): 3А — атрофия эпидермиса, «роговая киста», инфильтрация в зоне придатков (ув.  $\times 40$ ); 3Б — атрофия эпидермиса, вакуолизация эпителиоцитов, инфильтрация (ув.  $\times 40$ ); 3В — атрофия эпидермиса, вакуолизация эпителиоцитов, гиперкератоз, инфильтрация (ув.  $\times 100$ ); 3Г — очаговая инфильтрация (ув.  $\times 100$ )

Fig. 3. Patient No. 3. Persistent symmetrical erythema of the skin of the forehead, eyebrows, zygomatic arches, cheeks. Pathomorphological picture (hematoxylin and eosin staining): 3А — atrophy of the epidermis, epidermal inclusion cyst, infiltration in the area of epidermal appendages (magn.  $\times 40$ ); 3Б — epidermal atrophy, vacuolization of epithelial cells, infiltration (magn.  $\times 40$ ); 3В — epidermal atrophy, vacuolization of epithelial cells, hyperkeratosis, infiltration (magn.  $\times 100$ ); 3Г — focal infiltration (magn.  $\times 100$ )

эозинофилы 5 %; СОЭ 2 мм/час. Биохимический анализ крови: билирубин общий 16,9 мкмоль/л; АЛТ 18,1 Е/л; креатинин 0,079 ммоль/л; общий белок 73,2 г/л; глюкоза 4,69 ммоль/л. Общий анализ мочи — в пределах нормы. СРБ, ЦИК, РФ — в пределах нормы. HBsAg, HCVAb, МР на Lues, Ф-50 — отрицательные. АНФ  $<1:160$  (25.04.2016, 24.11.2016). Anti-dsDNA — не обнаружены (25.04.2016, 24.11.2016). ЭКГ — без патологии. ФГДС — хронический

поверхностный гастрит. УЗИ органов брюшной полости и почек — без патологии. Рентгенография грудной клетки — без патологии.

Заключение терапевта: хронический поверхностный гастрит, вне обострения. Данных за системную КВ не получено.

Заключение ревматолога: данные за системную КВ не выявлены.

Осмотрен офтальмологом: ангиопатия сетчатки. В соответствии с патологией даны рекомендации.

Гистологическое исследование кожи (22.04.2016). Фрагменты кожи с умеренным гиперкератозом, скоплением роговых масс в эпителиальных углублениях, вакуолизацией клеток базального слоя и салльных желез. В дерме выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью небольшого количества нейтрофильных лейкоцитов, дезорганизация коллагеновых волокон. Небольшие лимфоидные скопления около салноволосных фолликулов. Морфологические изменения в большей степени соответствуют КВ (рис. 3А–Г).

Прямое иммунофлуоресцентное исследование биоптата кожи в очаге поражения, полосовидное отложение на базальной мембране IgG, IgM, IgA, C1, C3 (тест волчаночной полоски, lupus band test): в исследуемом материале обнаружены мелкогранулярные отложения IgM (1+) и C3 (1+) над базальной мембраной (15.04.2016).

**Основной диагноз:** хроническая красная волчанка, розацеаподобная форма.

**Сопутствующие заболевания:** Ангиопатия сетчатки. Хронический поверхностный гастрит, вне обострения.

Лечение: гидроксихлорохина сульфат 1 таблетка (200 мг) 2 раза в день циклами по 10 дней, перерыв между циклами 3 дня (№ 100); 1 % раствор никотиновой кислоты по 1 мл в сутки, внутримышечно, ежедневно (№ 10); наружно: мазь такролимус 0,1 % 2 раза в день (1 месяц с постепенной отменой в течение двух месяцев); использование солнцезащитного крема с фактором 50+.

Рекомендовано диспансерное наблюдение дерматолога и ревматолога, профилактические курсы лечения весной и осенью.

У всех трех больных первоначальные проявления заболевания напоминали эритематозную розацеа (стойкое усиление яркости эритемы под влиянием провоцирующих факторов, телеангиэктазии). Стандартная терапия розацеа, которую пациенты получали амбулаторно в других лечебных учреждениях, не давала стойкого положительного эффекта, и в дальнейшем эритема стала перманентной. У всех пациентов поражение кожи лица было симметричным и преимущественно локализовано на коже щек и подбородка. Поражения кожи носа (в частности, его спинки), ушных раковин и слизистой оболочки рта отсутствовали. Высыпания были представлены разлитой отечной эритемой застойно-красного цвета без шелушения. В пределах очагов наблюдались единичные телеангиэктазии. Выраженной инфильтрации, фолликулярного гиперкератоза и атрофии кожи не было. У пациентки № 2 поражение кожи также было локализовано на коже лба, шеи, кроме того, наблюдался плотный отек правого верхнего века, который практически полностью закрывал обзор. При пальпации пораженное веко было мягко-эластической консистенции, на месте надавливания углубления не оставалось. У наблюдаемых нами больных клинические проявления мало отличались от эритематозной розацеа. При этом отсутствовали папуло-пустулезные элементы и не было положительного эффекта от терапии розацеа, что и побудило заподозрить редкую форму КВ и провести клиническое, гистологическое и иммунологическое исследование больных для верификации диагноза.

Несмотря на отсутствие клинических симптомов, характерных для дискоидной КВ (выраженная инфильтрация, фолликулярный гиперкератоз, атрофия), они присутствовали в пораженной коже в субклиническом состоянии, так как при гистологическом исследовании были выявлены изменения, являющиеся морфологической базой для их формирования. Гистологически у всех пациентов наблюдались скопление роговых масс в устьях волосных фолликулов, лимфогистиоцитарная инфильтрация в поверхностных слоях дермы, дезорганизация коллагеновых волокон, отек дермы, атрофия эпидермиса.

Всех пациентов с подозрением на любую форму КВ обследуют иммунологически. С этой целью им проводят анализ крови на АНФ и антитела к двухспиральной ДНК (anti-dsDNA). По данным литературы, в отличие от системной КВ при розацеаподобной и дискоидной хронической КВ АНФ у больных часто отрицательный, редко — слабopоложительный (в низких титрах). У наблюдавшихся нами двух пациенток (№ 1 и 2) было выявлено эпизодическое незначительное повышение АНФ с мелкогранулярным типом свечения. При розацеаподобной и дискоидной хронической КВ антитела к двухспиральной ДНК не обнаруживаются, они характерны для системной КВ. У наблюдавшихся нами трех больных антитела к двухспиральной ДНК не были выявлены. Полосовидное отложение IgG, IgM и компонента 3 на базальной мембране пораженного эпидермиса при прямой иммунофлуоресценции (lupus band test) выявляют у 60 % пациентов с дискоидной КВ. Вне очагов поражения lupus band test как при розацеаподобной, так и при дискоидной КВ всегда бывает негативным в отличие от системной КВ. Поэтому при постановке диагноза имеет значение только положительный результат иммунологических исследований. Тест волчаночной полоски в пределах очага поражения был слабopоложительный лишь у одного пациента (№ 3) из трех.

Так как при розацеаподобной форме как в дебюте заболевания, так и в дальнейшем возможно развитие системной КВ, а также учитывая ее клиническое сходство с эритемой Биетта, все пациенты были тщательно обследованы, проконсультированы терапевтом и ревматологом. За время наблюдения (более полутора лет) данные за системное поражение за время наблюдения отсутствовали у всех пациентов (табл. 1).

Из сопутствующих патологий у трех пациентов был хронический гастрит. Также у одной пациентки (№ 2) был сахарный диабет 2-го типа, у другой (№ 1) — гипертоническая болезнь III, риск 4.

По основному заболеванию в двух случаях пациенты получали патогенетическое лечение: гидроксихлорохина сульфат (в таблетках), никотиновую кислоту (в инъекциях), мазь такролимус (наружно). Пациентка № 2 в дополнение к вышеописанному лечению принимала ежедневно 1 таблетку (4 мг) метилпреднизолона. С момента начала лечения пациенты находились под динамическим наблюдением врачей клиники. Спустя 2 недели от начала терапии отмечалось уменьшение яркости эритемы, уменьшение отека. Спустя шесть месяцев терапии наблюдался регресс высыпаний у всех трех пациентов. Всем больным было рекомендовано диспансерное наблюдение у дерматолога и ревматолога, регулярное проведение противорецидивных курсов весной и осенью.

Таблица 1. Исключение системности у наблюдаемых пациентов по диагностическим критериям СКВ (ACR, 1997)  
 Table 1. Exclusion of consistency in the examined patients by the SLE diagnostic criteria (ACR, 1997)

Диагностические критерии СКВ	Пациентка № 1	Пациентка № 2	Пациент № 3
1. Сыпь на скулах: фиксированная эритема, с тенденцией к распространению на носогубную зону	+	+	+
2. Дискоидная сыпь: эритематозные приподнимающиеся бляшки с прилипающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками, на старых очагах возможны атрофические рубцы	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
3. Фотосенсибилизация: кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет	+/-	+	+
4. Язвы в ротовой полости: изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
5. Артрит: неэрозивный артрит, поражающий 2 или более периферических сустава, проявляющийся болезненностью, отеком и выпотом	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
6. Серозит:			
* плеврит (плевральные боли и/или шум трения плевры, и/или плевральный выпот)	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
* перикардит (шум трения перикарда при аускультации и/или признаки перикардита при эхокардиографии)	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
7. Поражение почек:			
* персистирующая протеинурия не менее 0,5 г/сутки	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
* и/или цилиндрuria (эритроцитарная, зернистая или смешанная)	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
8. Поражение ЦНС:			
* судороги	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
* психоз (в отсутствие приема ЛС или метаболических нарушений)	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
9. Гематологические нарушения:			
* гемолитическая анемия с ретикулоцитозом	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
* лейкопения $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ (зарегистрированная 2 и более раза)	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
* тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии приема лекарственных препаратов)	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
10. Иммунологические нарушения:			
1) а-ДНК	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
2) а-SM	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
3) антитела к фосфолипидам	Исследование не проводилось	Исследование не проводилось	Исследование не проводилось
4) положительный тест на волчаночный антикоагулянт	Исследование не проводилось	Исследование не проводилось	Исследование не проводилось
5) стойкая ложноположительная реакция Вассермана (не менее 6 месяцев) при лабораторно подтвержденном отсутствии сифилиса	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
11. Повышение титров АНФ (при отсутствии лекарств, вызывающих волчаночноподобный синдром)	1:640 мелкогранулярный тип свечения ядра (11.06.2015); $<1:160$ (27.07.2015); 1:160 мелкогранулярный тип свечения ядра (18.11.2016)	1:640 мелкогранулярный тип свечения (16.10.2015); 1:320 мелкогранулярный тип свечения (18.05.2016); $<1:160$ (27.06.2016); 1:160 мелкогранулярный тип свечения (22.09.2016)	$<1:160$ (25.04.2016); $<1:160$ (24.11.2016)
Для подтверждения диагноза требуется не менее 4 из 11 критериев ACR	Выявлено 2 критерия	Выявлено 3 критерия	Выявлено 2 критерия

Клинически сходная с эритематозной розацеа и центробежной эритемой Биетта, розацеаподобная КВ, выявленная у наблюдавшихся нами трех больных, является редкой формой хронической красной волчанки. Для ее диагностики необходимо проведение клинического, гистологического и иммунологического исследо-

ваний. В первую очередь это относится к тем больным, у которых стандартное лечение эритематозной розацеа не приводит к положительным результатам. Необходимо помнить, что эта редкая форма хронической КВ, как и типичная дискоидная КВ, может быть проявлением системной КВ, однако это происходит не всегда. ■

## Литература/References

1. Каламкарян А. А., Мордовцев В. Н., Трофимова Л. Я. Клиническая дерматология. Редкие атипичные дерматозы. Ереван: Айастан, 1989. С. 79–92. [Kalamkaryan A. A., Mordovtsev V. N., Trofimova L. J. Clinical dermatology. Rare atypical dermatitis. Yerevan: Aistan, 1989. P. 79–92. (In Russ.)]
2. Кубанова А. А. (ред.) Клинические рекомендации. Дерматовенерология. М.: ДЭК-Пресс, 2010. 428 с. [Kubanova A. A. (ed.) Clinical guidelines. Dermatovenereology. Moscow: DEKS-Press, 2010. 428 p. (In Russ.)]
3. Пасеро Г., Марсон П. История изучения системной красной волчанки (по материалам 3-d EULAR Course on SLE, 2007). Научно-практическая ревматология. 2008;4:88–93. [Pasero G., Marson P. The history of the study of systemic lupus erythematosus (materials 3-d EULAR Course on SLE, 2007). Scientific and Practical Rheumatology. 2008;4:88–93. (In Russ.)]
4. Лелис И. И. Красная волчанка. М.: Медицина, 1970. 198 с. [Lelis I. I. Lupus erythematosus. Moscow: Medicine, 1970. 198 p. (In Russ.)]
5. Машкиллейсон Л. Н., Нерадов Л. А., Симон И. Г., Сыркин С. А. 1500 случаев красной волчанки. В кн.: Проблемы кожного туберкулеза. М., 1937. С. 36–38. [Mashkilleysen L. N., Neradov L. A., Simon I. G., Syrkin S. A. 1500 cases of lupus erythematosus. In: Problems of cutaneous tuberculosis. Moscow, 1937. P. 36–38. (In Russ.)]
6. Сладкович С. Е. Красная волчанка. В кн.: Иордан А. П. (ред.) Клиника болезней кожи. М.–Л., 1931. С. 557–567. [Sladkevich S. E. Lupus erythematosus. In: Jordan A. P. (ed.) Clinic of diseases of the skin. Moscow–Leningrad, 1931. P. 557–567. (In Russ.)]
7. Акимов В. Г. Красная волчанка. Consilium Medicum. Дерматология. (Прил.) 2010;03:14–17. [Akimov V. G. lupus erythematosus. Consilium Medicum. Dermatology (ADJ) 2010;03:14–17. (In Russ.)]
8. Арутюнов В. Я. Красная волчанка. М., 1961. С. 134. [Arutyunov V. J. Lupus erythematosus. Moscow, 1961. P. 134. (In Russ.)]
9. Gilliam J. N., Sontheimer R. D. Subacute cutaneous lupus erythematosus. Clin Rheum Dis. 1982;8:343–352.
10. Marzano A. V., Lazzari R., Polloni I. et al. Rosacea-like cutaneous lupus erythematosus: an atypical presentation responding to antimalarials. Acta Derm Venereol. 2013;1:106–107.
11. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с дискоидной красной волчанкой. Российское общество дерматологов и косметологов. М., 2013. [Federal clinical guidelines for patients management with discoid lupus. Russian dermatologists and cosmetologists society. Moscow, 2013. (In Russ.)]
12. Рахманов В. А., Иванов О. Л. Красная волчанка. В кн.: Машкиллейсон Л. Н. (ред.) Многотомное руководство по дерматовенерологии. Кожные болезни. Т. III. М.: Медицина, 1964. VIII. С. 232–264. [Rakhmanov V. A., Ivanov O. L. Lupus erythematosus. In: Mashkilleysen L. N. (ed.) Multi-volume manual of dermatology and venereology. Skin disease. Vol. III. Moscow: Medicine, 1964. VIII. P. 232–264. (In Russ.)]
13. Bielt T. Abrege pratique des maladies de la pedu. Paris, 1828.
14. Brocq L. Le lupus erythemateus et son traitement. Clin dermat. Paris, 1924. P. 254.
15. Лелис И. И. К вопросу о хронической форме системной красной волчанки и центрабальной эритемы. Вестн дерматол венерол. 1962;1:13–18. [Lelis I. I. To the question of the systemic lupus chronic form erythematosus. Vestn dermatol venerol. 1962;1:13–18. (In Russ.)]
16. Systematische Dermatologie rend Grenzgebiete. Bd I. Leipzig VEB Georg Tiem, 1970. 639 s. Lupus erythematoses. S. 370–379.

## Информация об авторах

**Евгений Владиславович Соколовский** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Георгий Николаевич Михеев** — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Анастасия Юрьевна Лоншакова-Медведева\*** — врач-дерматовенеролог клиники дерматовенерологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (921) 787-63-42; e-mail: a-medvedeva@rambler.ru

**Наталья Юрьевна Бурцева** — врач-дерматовенеролог клиники дерматовенерологии, клинический ординатор кафедры патологической анатомии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Александра Сергеевна Герашенко** — врач-интерн кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Марина Юрьевна Николаева** — клинический ординатор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

## Information about the authors

**Evgeny V. Sokolovskiy** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatovenereology with a Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

**Georgiy N. Mikhayev** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Dermatovenereology with a Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

**Anastasia Yu. Lonshakova-Medvedeva\*** — Dermatovenereologist, Dermatovenereology Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (921) 787-63-42; e-mail: a-medvedeva@rambler.ru

**Natalia Yu. Burtseva** — Dermatovenereologist, Dermatovenereology Clinic, Clinical Resident, Department of Pathological Anatomy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

**Aleksandra S. Gerashchenko** — Medical Intern, Department of Dermatovenereology with a Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

**Marina Yu. Nikolaeva** — Clinical Resident, Department of Dermatovenereology with a Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-44-49>

# Метастазы рака молочной железы в кожу волосистой части головы

Мареева А. Н.<sup>1\*</sup>, Смольяникова В. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет)  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

Описан клинический случай метастазирования рака молочной железы в кожу волосистой части головы. Приведены данные о распространенности заболевания в России, необходимости повышения ранней диагностики.

Представлены особенности клинической картины, трихоскопические признаки проявлений неопластического процесса в области скальпа: очаги алопеции 1–3 см в диаметре, в очагах давностью более 6 месяцев кожа эритематозна, атрофична, узлы цвета здоровой кожи или с желтоватым оттенком около 1 см в диаметре; трихоскопия — в очагах давностью более 6 месяцев сосудистые структуры представлены точечными, толстыми и тонкими древовидными сосудами.

В связи с плохим прогнозом по выживаемости при обнаружении метастазов в кожу обозначена актуальность повышения онконастороженности специалистов в отношении внутрикожных метастазов в области волосистой части головы.

Ключевые слова: **алопеция, выпадение волос, рак молочной железы, трихоскопия, метастазы, кожные метастазы**

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

Для цитирования: Мареева А. Н., Смольяникова В. А. Метастазы рака молочной железы в кожу волосистой части головы. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(5):44–49. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-44-49>

# Scalp metastases in breast cancer

Anastasia N. Mareeva<sup>1\*</sup>, Vera A. Smolyannikova<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup>State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation  
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

<sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
Trubetskaya str., 8, Moscow, 119991, Russian Federation

This paper describes a clinical case of scalp metastases in the setting of breast cancer. The data on the prevalence of the disease in Russia and the necessity of its early diagnostics is provided. The clinical picture and trichoscopic signs of neoplastic processes in the scalp are presented: alopecia foci of 1–3 cm in diameter; foci older than 6 months featuring erythematous and atrophic skin; nodes of the colour of healthy skin or with a yellowish tint sized 1 cm in diameter; trichoscopy — in the foci older than 6 months, the vascular structures are represented by point, thick and thin tree-like vessels. In connection with a poor prognosis for survival when skin metastases are detected, the onco-alertness of practitioners in relation to scalp metastases should be increased.

Keywords: **alopecia, hair loss, breast cancer, trichoscopy, metastases, scalp metastases**

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

For citation: Mareeva A. N., Smolyannikova V. A. Scalp metastases in breast cancer. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(5):44–49. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-44-49>

## Введение

Рак молочной железы — злокачественная опухоль, исходящая из эпителия ткани молочной железы [1]. В структуре онкологических заболеваний рак молочной железы у женщин в России с 1985 года занимает первое место [2].

В 2015 году зарегистрировано 66 366 новых случаев, что составляет 20,8 % от всей опухолевой патологии у женщин. Средний возраст заболевших составил 61,2 года. Ежегодный стандартизованный показатель прироста заболеваемости составил 1,8 % за последние 10 лет. Кумулятивный риск развития рака молочной железы составляет 5,4 % при продолжительности жизни 74 года [1].

С 2007 по 2018 год отмечается рост распространенности рака молочной железы в России с 318,9 до 471,5 на 100 000 населения [3]. В структуре смертности женского населения рак молочной железы также находится на первом месте, составляя 17,0 %.

Внутрикожные метастазы при раке молочной железы возникают лимфогенным, гематогенным и имплантационным путем. Внутрикожные метастазы при раке молочной железы в области головы локализуются не более чем в 13,5 % случаев [4, 5].

Низкая частота встречаемости метастазирования в кожу скальпа, плохой прогноз по выживаемости (не более 12 месяцев) при обнаружении кожных метастазов обуславливают важность своевременного распознавания неопластического процесса.

## Описание случая

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка Т., 66 лет, обратилась в консультативно-диагностический центр ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава РФ с жалобами на образование очагов облысения на коже волосистой части головы в течение года. Начало заболевания связывает с перенесенным ранее стрессом. С момента появления очагов алопеции неоднократно обращалась за оказанием медицинской помощи к дерматологам, был установлен диагноз «Рубцовая алопеция», проводилась терапия наружными глюкокортикостероидными средствами, антимикотическими препаратами без динамики.

Из анамнеза: в 2000 году проведено лечение рака левой молочной железы:  $T_2N_2M_0$ . Стадия III а (ради-

кальная мастэктомия слева с сохранением грудных мышц, химиотерапия по схеме CAF, лучевая терапия). С 2000 года рецидивов не отмечалось.

Наследственность: у отца — рак предстательной железы.

Перенесенные и сопутствующие заболевания: гипотиреоз. Наблюдается у эндокринолога.

Результаты лабораторных исследований: клинический анализ крови — без значимых отклонений от референсных значений; биохимический анализ крови — без значимых отклонений от референсных значений; ферритин 129 мкг/л (референсные значения 10–120 мкг/л); ТТГ 6,1 мЕд/л (референсные значения 0,4–4,0 мЕд/л).

Локальный статус: при осмотре очаги алопеции 1–3 см в диаметре, в очагах давностью более 6 месяцев кожа эритематозна, атрофична, узлы цвета здоровой кожи или с желтоватым оттенком около 1 см в диаметре. В заушной области справа узел с синюшным оттенком около 1–1,5 см в диаметре (рис. 1–4). Субъективно беспокоил зуд в области образований, болезненности не отмечалось.

Трихоскопия: в очагах давностью более 6 месяцев сосудистые структуры представлены точечными, толстыми и тонкими древовидными сосудами (рис. 5). Обращает на себя внимание отсутствие «желтых точек», дисхромии в виде темно-коричневых и серо-голубых пятен, шелушения, характерных для дискоидной красной волчанки, с которой чаще всего проводится дифференциальная диагностика.

Учитывая нетипичную для рубцовой алопеции клиническую картину, выявление сосудистых структур в виде тонких и толстых древовидных сосудов, необходимо исключить паранеопластический процесс. С целью верификации диагноза проводилось гистологическое исследование биоптата кожи.

Патоморфологическое исследование биоптата кожи: эпидермис неравномерной толщины, незначительный гиперкератоз, акантоз. Дерма резко фиброзирована, между коллагеновыми волокнами видны резко анаплазированные клетки с крупными гиперхромными ядрами, образующие цепочки и примитивные железистые структуры (рис. 6–9).

Заключение: выявленные изменения более соответствуют вторичному поражению кожи: метастазу



Рис. 1. Метастаз рака молочной железы в кожу волосистой части головы  
Fig. 1. Scalp metastasis of breast cancer



Рис. 2. Метастаз рака молочной железы в кожу волосистой части головы  
Fig. 2. Scalp metastasis of breast cancer





Рис. 3. Метастаз рака молочной железы в кожу волосистой части головы  
Fig. 3. Scalp metastasis of breast cancer



Рис. 4. Метастаз рака молочной железы в кожу волосистой части головы  
Fig. 4. Scalp metastasis of breast cancer

низкодифференцированной карциномы, с учетом данных анамнеза наиболее вероятен метастаз протокового рака молочной железы. Пациентка направлена к онкологу на дообследование и лечение.

Результаты инструментальных методов обследования нижеследующие.

**Ультразвуковое исследование.** В мягких тканях волосистой части головы в теменной области справа определяется подкожное гипоэхогенное образование  $2,1 \times 0,6$  см. В заушной области справа в проекции околоушной слюнной железы определяется гипоэхогенное образование  $1,2 \times 0,8$  см. Ниже (под ушной раковиной на уровне угла нижней челюсти) межмышечно определяется гипоэхогенное образование  $0,7 \times 1,2 \times 0,9$  см. Заключение: узловые образования (МТС) в описанных областях.

**Протокол ПЭТ КТ.** Заключение: состояние после комплексного лечения (2000 г.) VI правой молочной железы. На момент сканирования получены ПЭТ/КТ данные о наличии метаболически активной ткани онкоспецифического характера в зоне локальной инфильтрации

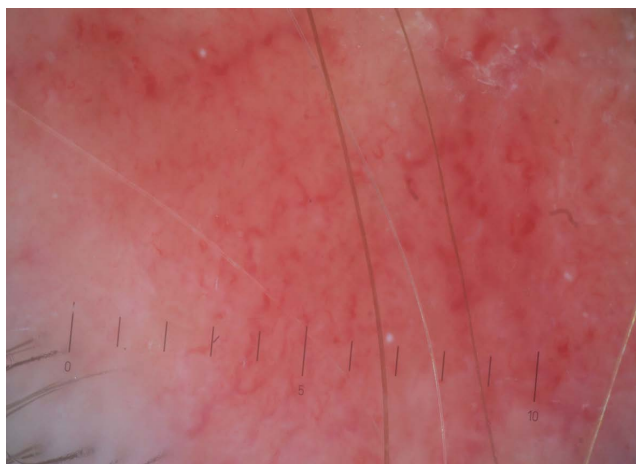


Рис. 5. Трихоскопия метастаза рака молочной железы в кожу волосистой части головы: сосудистые структуры  
Fig. 5. Trichoscopy of a scalp metastasis of breast: vascular structures

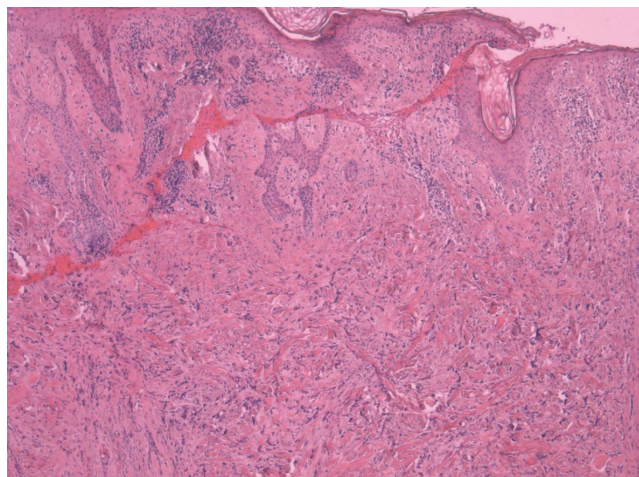


Рис. 6. Патоморфологическое исследование биоптата кожи: метастаз рака молочной железы,  $\times 50$   
Fig. 6. Pathomorphological study of a skin biopsy sample: breast cancer metastasis, magn.  $\times 50$

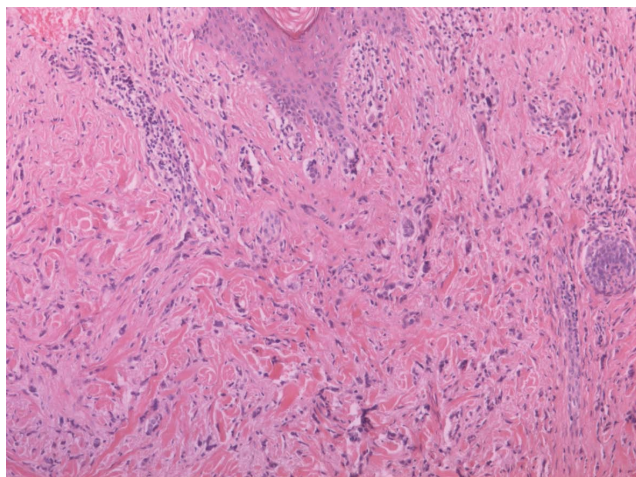


Рис. 7. Патоморфологическое исследование биоптата кожи: метастаз рака молочной железы,  $\times 100$   
Fig. 7. Pathomorphological study of a skin biopsy sample: breast cancer metastasis, magn.  $\times 100$

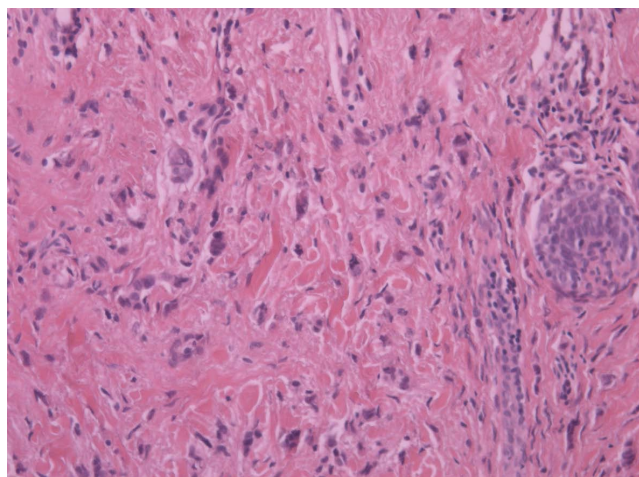


Рис. 8. Патоморфологическое исследование биоптата кожи: метастаз рака молочной железы,  $\times 200$   
Fig. 8. Pathomorphological study of a skin biopsy sample: breast cancer metastasis, magn.  $\times 200$

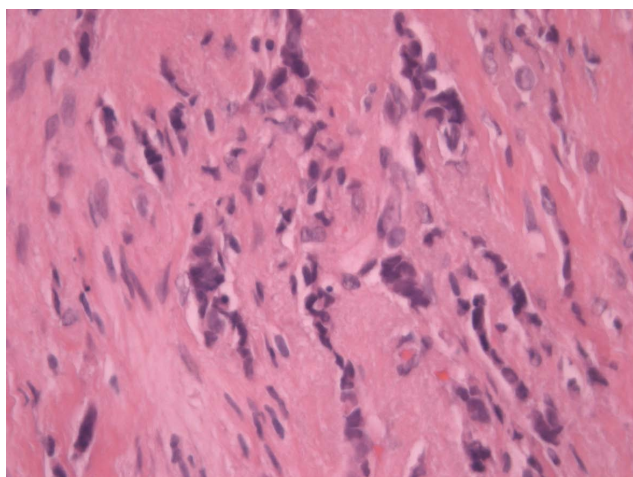


Рис. 9. Патоморфологическое исследование биоптата кожи: метастаз рака молочной железы,  $\times 400$   
Fig. 9. Pathomorphological study of a skin biopsy sample: breast cancer metastasis, magn.  $\times 400$

остаточной клетчатки / послеоперационной области левого гемиторакса; в шейном лимфоузле справа, аксиллярном справа; в вышеуказанных медиастинальных лимфоузлах; в структуре правой околоушной слюнной железы; в подкожном образовании правой теменной области головы, в бластических очагах костных структур зон сканирования. Очаги в легких с избирательной метаболической активностью (рекомендован КТ-контроль в динамике). Рекомендована консультация онколога.

**Патологоанатомическое исследование.** В готовом препарате, в коже, покрытой эпидермисом с небольшими акантолитическими тяжами, в дерме видны атипичные клетки, растущие по типу скirrа. Учитывая анамнез больной (рак молочной железы), картину можно расценивать как метастаз рака молочной железы. Рекомендуется иммуногистохимическое исследование для уточнения гистогенеза рака и его характеристики.

**Иммуногистохимическое исследование образцов кожи волосистой части головы:** метастаз рака молочной железы, РЭ 86, РП 86, Neu2neu, Ki67 — 40 %.

Диагноз основной: C50.4. Злокачественное новообразование верхненаружного квадранта молочной железы.

Пациентка наблюдается у онколога, проводится терапия ингибиторами ароматазы (анастрозол или летрозол) с добавлением рибоциклиба (как альтернатива — палбоциклиб), бифосфонатами.

### Обсуждение

По сообщениям в литературе, метастатические очаги чаще всего представлены округлыми или овальными узлами плотной или плотноэластической консистенции размером от 2 мм до 4 см. Редко имеют необычную конфигурацию, напоминая фурункулы, пиогенные гранулёмы, кератоакантомы, зостериформные элементы [6–9].

Внутрикожные метастазы чаще бывают множественными, располагаются рассеянно или локализованно.

С учетом вариабельности клинической картины образований представляется важным проведение трихоскопии с целью выявления типичного признака неопластического процесса в виде активизации сосудистого рисунка. Обращают на себя внимание структуры в виде точечных, тонких и толстых древовидных сосудов.

Основным методом терапии больных с метастазами рака молочной железы в кожу и мягкие ткани является химиогормонотерапия с многократным повторением курсов лечения. При применении стандартных схем лечения улучшение достигается в 22–27 % случаев, срок ремиссии 2–3 мес. Для местного лечения единичных кожных метастазов традиционно используется хирургический метод, реже — лучевая терапия. Из других методов используют местную химиотерапию, электрохимиотерапию, брахитерапию, лазерную деструкцию, криотерапию, гипертермию и т. д. [10, 11].

Эффективно применение фотодинамической терапии метастазов рака молочной железы (лечебный эффект в 95,7 % случаев, полный регресс очагов — в 33,7 %, частичный — в 39,4 %) [12]. Метод может применяться как самостоятельно, так и в сочетании с хирургическим и лучевым лечением для улучшения результатов и профилактики рецидивов, а также при неэффективности химиотерапии, лучевого лечения, при рецидивах заболевания после хирургического вмешательства, с паллиативной целью.

### Заключение

Таким образом, с учетом повышения распространенности рака молочной железы среди женщин, зависимости эффективности терапии и продолжительности жизни пациента, в том числе от давности и распространенности неопластического процесса, актуальными являются онконастороженность врачей-дерматологов, знание особенностей клиники, трихоскопической картины внутрикожных метастазов с целью ранней диагностики метастатического процесса и своевременного направления пациента к онкологу. ■

## Литература/References

1. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России, Российского общества клинической онкологии. Рак молочной железы. М., 2018. 7 с. [Clinical recommendations of the Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology. Mammary cancer. Moscow, 2018. 7 p. (In Russ.)]
2. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М.: ФГУ «МНИОИ им П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. 188 с. [Chissov V. I., Starinsky V. V., Petrova G. V. State of oncological care to the population of Russia in 2010. Moscow: P. A. Herzen Moscow Cancer Institute, 2011. 188 p. (In Russ.)]
3. Каприн В. В., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 18 с. [Kaprin V. V., Starinsky V. V., Petrova G. V. Oncological care for the population of Russia in 2017. Moscow: P. A. Herzen Moscow Cancer Institute, 2018. 18 p. (In Russ.)]
4. ten Bokkel Huinink W. Treatment of skin metastases of breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999;44:31–33.
5. Prabhu S., Pai S. B., Handattu S. et al. Cutaneous metastases from carcinoma breast: The common and the rare. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75(5):499–502.
6. Rolz-Cruz G., Kim C. C. Tumor invasion of the skin. *Dermatol Clin.* 2008;26:89–102.
7. Santos-Juanes J., Lopez-Escobar M., Palicio N. V. et al. Zosteriform cutaneous metastasis from a breast carcinoma. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2007;35:89–93.
8. Kuwayama T., Sato T., Nakagawa T. et al. A case of scalp metastases from breast cancer successfully treated with letrozole. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2011;38(12):2183–2185.
9. Shelke V. N., Khandekar S. L., Lodha N. D. et al. Multiple remote cutaneous metastases from male breast carcinoma—cytodiagnosis of a case. *J Cytol Histol.* 2012;3:148.
10. Clive S., Gardiner J., Leonard R. S. F. Mitofosine as a topical treatment for cutaneous metastases in breast carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999;44:29–30.5.
11. Gehl J., Matthiessen L. M., Humphreys A. Management of cutaneous metastases by electrochemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28:15.
12. Горанская Е. В., Каплан М. А., Капинус В. Н. и др. Фотодинамическая терапия в лечении метастатического рака молочной железы. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014;2:15–17. [Goranskaya E. V., Kaplan M. A., Kapinus V. N. et al. Photodynamic therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Photodynamic Therapy and Photodiagnosics.* 2014;2:15–17. (In Russ.)]

**Информация об авторах**

**Анастасия Николаевна Мареева\*** — к.м.н., врач-дерматовенеролог консультативно-диагностического центра Государственного научно-го центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nastasya\_66@mail.ru

**Вера Анатольевна Смольяникова** — д.м.н., профессор, врач-патологоанатом Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Information about the authors**

**Anastasia N. Mareeva\*** — Cand. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Consultative Diagnostic Centre, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: nastasya\_66@mail.ru

**Vera A. Smolyannikova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Pathologist, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-50-57>

# Цертолизумаба пэгол: новые возможности терапии среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза

Кубанов А. А.<sup>1</sup>, Бакулев А. Л.<sup>2</sup>, Глузмин М. И.<sup>3</sup>, Кохан М. М.<sup>4</sup>, Круглова Л. С.<sup>5</sup>, Руднева Н. С.<sup>6</sup>, Олисова О. Ю.<sup>7\*</sup>, Соколовский Е. В.<sup>8</sup>, Хобейш М. М.<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации 107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

<sup>2</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации 410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

<sup>3</sup> Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 350063, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4

<sup>4</sup> Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии 620076, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8

<sup>5</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации 121359, Российская Федерация, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

<sup>6</sup> Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер 300053, Российская Федерация, г. Тула, 1-й пр-д Марины Расковой, д. 1А

<sup>7</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>8</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, корп. 4

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) — один из ключевых воспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе псориаза и псориатического артрита, и его специфичное ингибирование с помощью генно-инженерных биологических препаратов позволяет контролировать основные симптомы этих заболеваний. Цертолизумаба пэгол — ингибитор ФНО- $\alpha$ , зарегистрированный для лечения среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза и псориатического артрита, представляющий собой антигенсвязывающий (Fab')-фрагмент антитела к ФНО- $\alpha$ , соединенный с полиэтиленгликолем. В обзоре представлены результаты рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности цертолизумаба пэгола у больных псориазом (СIMPASI 1, СIMPASI 2 и СИМПАСТ) и псориатическим артритом (Rapid-PsA), в которых продемонстрирована высокая эффективность цертолизумаба пэгола, в том числе после предшествующего применения других ингибиторов ФНО- $\alpha$  или ингибиторов интерлейкина 17. Показано, что цертолизумаба пэгола можно применять на протяжении всей беременности, так как он не содержит Fc-фрагмент и обладает минимальным уровнем трансплацентарного переноса.

**Ключевые слова:** вульгарный псориаз, псориатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы ФНО- $\alpha$ , цертолизумаба пэгол

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

Для цитирования: Кубанов А. А., Бакулев А. Л., Глузмин М. И., Кохан М. М., Круглова Л. С., Руднева Н. С., Олисова О. Ю., Соколовский Е. В., Хобейш М. М. Цертолизумаба пэгол: новые возможности терапии среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(5):50–57. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-50-57>

# Certolizumab pegol: new opportunities for treatment of moderate to severe plaque psoriasis

Alexey A. Kubanov<sup>1</sup>, Andrey L. Bakulev<sup>2</sup>, Mikhail I. Gluzmin<sup>3</sup>, Muza M. Kokhan<sup>4</sup>, Larisa S. Kruglova<sup>5</sup>, Natalia S. Rudneva<sup>6</sup>, Olga Yu. Olisova<sup>7</sup>, Evgeny V. Sokolovsky<sup>8</sup>, Marianna M. Khobeish<sup>8</sup>

<sup>1</sup>State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation  
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

<sup>2</sup>Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation  
Bolshaya Kazachya str., 112, Saratov, 410012, Russian Federation

<sup>3</sup>Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation

<sup>4</sup>Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopatology  
Shcherbakova str., 8, Ekaterinburg, 620076, Russian Federation

<sup>5</sup>Central State Medical Academy, Administrative Department of the President of the Russian Federation  
Timoshenko str., 19, bldg 1A, Moscow, 121359, Russian Federation

<sup>6</sup>Tula Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary  
1yi proezd Mariny Raskovoy, 1A, Tula, 300053, Russian Federation

<sup>7</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>8</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
L'va Tolstogo str., 6–8, korpus 4, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) is one of the key inflammatory cytokines in the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis, and its inhibition with genetically engineered biological drugs ensures control of the main symptoms of these diseases. *Certolizumab pegol* is a PEGylated (linked to polyethylene glycol) Fab' fragment of a monoclonal antibody that inhibits human TNF- $\alpha$ . It is approved for treatment of moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. This review summarizes the results of randomized clinical trials of efficacy and safety of *certolizumab pegol* in plaque psoriasis (CIMPASI 1, CIMPASI 2, and CIMPACT) and psoriatic arthritis (Rapid-PsA). The represented data demonstrate high efficacy of *certolizumab pegol* in bio-naïve patients and in patients previously exposed to other TNF inhibitors or IL17 inhibitors. The absence of the Fc-fragment in *certolizumab pegol* ensures minimal to no placental transfer of the drug and enables its usage during the entire pregnancy.

**Keywords:** plaque psoriasis, psoriatic arthritis, genetically engineered biological drugs, TNF- $\alpha$  inhibitors, certolizumab pegol

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

For citation: Kubanov A. A., Bakulev A. L., Gluzmin M. I., Kokhan M. M., Kruglova L. S., Rudneva N. S., Olisova O. Yu., Sokolovsky E. V., Khobeish M. M. Certolizumab pegol: new opportunities for treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(5):50–57. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-50-57>

## Введение

Псориаз — хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание с вовлечением кожи и суставов [1]. В патогенезе псориаза ключевое значение имеют провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-23 (ИЛ-23) и интерлейкин-17 (ИЛ-17). Активация плазмацитоидных дендритных клеток, вызванная травмой, инфекцией, действием лекарственных препаратов или других триггеров, в сочетании с генетической предрасположенностью приводит к секреции интерферонов I типа (ИНФ-α и ИНФ-β), которые стимулируют созревание миелоидных дендритных клеток и образование ФНО-α, ИЛ-23 и ИЛ-12. ИЛ-23 и ИЛ-12 стимулируют дифференцировку и пролиферацию Th17- и Th1-лимфоцитов. Активированные Th17-клетки продуцируют ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-22, ФНО-α, хемокины (CXCL1 и CXCL8). ФНО-α и интерлейкин 17 активируют кератиноциты, усиливают пролиферацию эпидермиса, рекрутируют воспалительные клетки, такие как нейтрофилы и моноциты, а также вызывают продукцию антимикробных пептидов, в свою очередь, активирующих дендритные клетки, которые еще больше усиливают развитие воспаления. В результате в резидентных клетках кожи и тканей суставов (кератиноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки) возникает гиперпролиферация, нарушаются процессы дифференцировки [2].

У 30–40 % пациентов с псориазом диагностируется и псориазический артрит (ПА) [3]. Часто кожные симптомы появляются на несколько лет раньше суставных, возможно одновременное поражение кожи и суставов, реже наблюдается манифестация заболевания суставным синдромом [4–6]. Клинические проявления ПА включают олигоартрит или полиартрит, энтезит и дактилит. Псориазическая ониходистрофия встречается у более чем половины пациентов с псориазом (с симптомом «наперстка», лейконихией, симптомом «масляного пятна», онихолизисом и др.) и является одним из основных предикторов развития ПА наряду с высоким индексом PASI, псориазом волосистой части головы, инверсным псориазом, высоким ИМТ ( $\geq 35$ ) и увеитом [7, 8]. К распространенным коморбидным состояниями пациентов с псориазом относятся сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, хронические нарушения функции почек, нарушения психики, увеит и воспалительные заболевания кишечника [7].

Для лечения псориаза начиная с 2008 г. в РФ зарегистрированы ингибиторы ФНО-α: инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт. В декабре 2018 г. в РФ для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом, которым показана системная терапия, зарегистрирован новый ингибитор ФНО-α — цертолизумаба пэгол, с 2014 г. зарегистрированный в РФ для лечения псориазического артрита.

## Структура цертолизумаба пэгола

Цертолизумаба пэгол представляет собой ингибитор фактора некроза опухоли альфа с уникальной структурой. Молекула цертолизумаба пэгола состоит из антигенсвязывающего (Fab') фрагмента гуманизированного моноклонального антитела к ФНО-α, ковалентно связанного с высокомолекулярным полиэтиленгликолем (ПЭГ, ~40 кДа). Использование Fab'-фрагмента вместо полноразмерного антитела (как в случае других ГИБП), а также присоединение ПЭГ, представляющего

собой гидрофильный, инертный, нетоксичный полимер, обеспечивает быстрое проникновение и накопление цертолизумаба пэгола в воспаленных тканях [9, 10]. Молекула цертолизумаба пэгола является моновалентной, т.е. способной связываться только с одной молекулой ФНО-α, благодаря чему цертолизумаба пэгол не участвует в образовании крупных иммунных комплексов, тогда как другие ГИБП, представляющие собой бивалентные антитела (способные одновременно связать две молекулы ФНО-α), могут образовывать крупные иммунные комплексы, в которых одна молекула антитела может быть связана с двумя молекулами ФНО-α, каждая из которых, будучи тримером, может быть, в свою очередь, связана с тремя молекулами антител, образуя разветвленную сеть [10, 11]. Такие крупные комплексы быстрее выводятся из кровотока, что может снижать эффективную концентрацию препарата [12]. Важным с клинической точки зрения является тот факт, что цертолизумаба пэгол на сегодняшний день является единственным ГИБП, который не проходит через плаценту и не попадает в кровоток плода по Fc-зависимому механизму, что позволяет применять его при наличии клинической необходимости на протяжении всей беременности без негативного воздействия на развивающийся плод [13].

## Результаты клинических исследований цертолизумаба пэгола для лечения вульгарного псориаза

Эффективность цертолизумаба пэгола в отношении вульгарного псориаза была доказана в ходе международных рандомизированных контролируемых исследований третьей фазы с участием более 1100 пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом (PASI  $\geq 12$ , BSA  $\geq 10$ , PGA  $\geq 3$ ): (табл. 1) [14, 15].

Цертолизумаба пэгол продемонстрировал статистически значимые отличия от плацебо и высокую эффективность в отношении псориазического поражения кожи на неделе 16 при применении как в дозе 400 мг 1 раз в 2 недели, так и в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели (табл. 2) [14, 16]. Эффект был стойким и сохранялся в течение года терапии: PASI75 на неделе 48 сохранялся у 98 и 88 % пациентов, достигших PASI75 на неделе 16 и получавших дозу 400 мг 1 раз в 2 недели или 200 мг 1 раз в 2 недели соответственно [15].

Возможность использования двух режимов дозирования позволяет оптимизировать терапию и снизить лекарственную нагрузку при достижении эффекта. Так, по данным исследования SIMPACT, PASI75 на неделе 48 сохранялся у 80,0 % пациентов, которые до недели 16 получали цертолизумаба пэгол в дозе 400 мг / 2 нед. и достигли PASI75, а потом были переведены на дозу 200 мг / 2 нед. [15]. С учетом индивидуальных особенностей пациента и активности заболевания можно использовать один из следующих режимов:

- 400 мг цертолизумаба пэгола 1 раз в 2 недели с возможностью снижения дозы до 200 мг ЦЗП 1 раз в 2 недели при достижении стабильного клинического ответа;

- после индукционной дозы 400 мг цертолизумаба пэгола в недели 0, 2 и 4 перехода на поддерживающую дозу 200 мг 1 раз в 2 недели с возможностью увеличения дозы до 400 мг / 2 нед. при недостаточном ответе.

При возникновении необходимости прерывания лечения терапия цертолизумаба пэголом может быть продолжена в той же дозе с сохранением эффективности [17]. Так, в исследовании II фазы пациенты полу-

Таблица 1. Исследования III фазы цертолизумаба пэгола для лечения вульгарного псориаза  
Table 1. Phase III studies of *Certolizumab pegol* for the treatment of vulgar psoriasis

Название исследования	n	Группы исследования	Первичные конечные точки
CIMPASI 1 [14]	234	Плацебо 200 мг ЦЗП 1 раз в 2 недели* 400 мг ЦЗП 1 раз в 2 недели	PASI75 на неделе 16 PGA0/1 на неделе 16
CIMPASI 2 [14]	227	Плацебо 200 мг ЦЗП 1 раз в 2 недели* 400 мг ЦЗП 1 раз в 2 недели	PASI75 на неделе 16 PGA0/1 на неделе 16
CIMPACT [15]	559	Плацебо 200 мг ЦЗП 1 раз в 2 недели* 400 мг ЦЗП 1 раз в 2 недели 50 мг этанерцепта 2 раза в неделю	PASI75 на неделе 12 по сравнению с плацебо PASI75 на неделе 12 по сравнению с этанерцептом

Примечание: \* — после индукционной дозы 400 мг ЦЗП в недели 0, 2 и 4.  
Note: \* — after an induction dose of 400 mg of CZP at weeks 0, 2 and 4.

Таблица 2. Основные результаты исследований III фазы цертолизумаба пэгола для лечения вульгарного псориаза (количество пациентов, %)  
Table 2. Results of the phase III studies of *Certolizumab pegol* for the treatment of vulgar psoriasis

	Неделя 16			Неделя 48	
	плацебо	200 мг* / 2 нед.	400 мг / 4 нед.	200 мг* / 2 нед.	400 мг / 4 нед.
PASI75 [14]	9,9	76,7	82,0	70,7	83,6
PGA0/1 [14]	2,7	56,8	65,3	61,0	68,9
PASI90 [14]	2,5	45,9	52,2	50,0	61,6
PASI ≤5 [16]	12,2	77,6	83,0	73,1	82,3
PASI ≤3 [16]	6,8	65,1	70,5	63,7	75,2
PASI ≤1 [16]	2,6	36,2	39,9	39,9	48,2
DLQI 0/1 [14]	7,0	46,8	48,0	41,4	50,9

Примечание: \* — после индукционной дозы 400 мг ЦЗП в недели 0, 2 и 4. Объединенные данные исследований CIMPASI 1 и CIMPASI 2. Статистическая обработка данных проведена методом подстановки MCMC (Markov chain Monte Carlo, алгоритм Монте-Карло с применением цепей Маркова) [14] и NRI (non-responder imputation, метод подстановки данных отсутствия ответа) [16]. PASI75 (Psoriasis Area and Severity Index 75, 75 % улучшение индекса распространенности и тяжести псориаза); PASI90 (Psoriasis Area and Severity Index 90, 90 % улучшение индекса распространенности и тяжести псориаза); PGA0/1 (Physician Global Assessment 0/1, общая оценка врача (чистая / почти чистая кожа)); DLQI (Dermatology Life Quality Index, Дерматологический индекс качества жизни).

Note: \* — after an induction dose of 400 mg of CZP at weeks 0, 2 and 4. The combined data from CIMPASI 1 and CIMPASI 2. Statistical data processing was performed by the MCMC imputation method (Markov chain Monte Carlo) [14] and NRI (non-responder imputation) [16]. PASI75 (75 % improvement in Psoriasis Area and Severity Index); PASI90 (90 % improvement in Psoriasis Area and Severity Index); PGA0/1 (Physician Global Assessment 0/1 (clean / almost clean skin)); DLQI (Dermatology Life Quality Index).

Таблица 3. PASI75 при возобновлении терапии после перерыва (количество пациентов, %)  
Table 3. PASI75, resuming therapy after a break

	200 мг / 2 недели	400 мг / 2 недели
Неделя 12 после начала терапии цертолизумаба пэголом	74,6* (44/59)	82,8 (48/58)
Неделя 12 после возобновления терапии цертолизумаба пэголом после перерыва в лечении	67,7**	86,5

Примечание: \* — после индукционной дозы 400 мг в недели 0, 2 и 4. \*\* — при возобновлении терапии пациенты получали цертолизумаба пэгол в первоначально назначенной дозе: 400 мг/2 недели или 200 мг / 2 недели после индукционной дозы (400 мг в недели 0, 2 и 4). Перерыв в лечении составлял до 24 недель.

Note: \* — after an induction dose of 400 mg of CZP at weeks 0, 2 and 4. \*\* — for re-treatment patients received *Certolizumab pegol* in the same dose as they received in the first treatment period: 400 mg / 2 weeks or 200 mg / 2 weeks after the induction dose (400 mg in weeks 0, 2, and 4). A break in treatment was up to 24 weeks.

чали цертолизумаба пэгол в течение 12 недель, после чего прекращали терапию и возобновляли прием той же дозы в случае обострения симптомов заболевания. Перерыв в лечении мог продолжаться до 24 недель (в среднем около 15 недель). Эффективность через 12 недель после возобновления терапии была сравнимой с первоначальной эффективностью на неделе 12 (табл. 3).

У трети ( $n = 154$ ) пациентов, получавших цертолизумаба пэгол в исследованиях CIMPASI 1 и 2, наблюдалась псориазическая ониходистрофия в исходный период. Модифицированный индекс тяжести псориази-

ческого поражения ногтей (mNAPSI) составлял в среднем  $5,2 \pm 3,0$ . Терапия цертолизумаба пэголом была эффективна в отношении поражения ногтей: к неделе 48 индекс mNAPSI снижался в среднем на 4,4 балла, и полное разрешение ониходистрофии (mNAPSI = 0) отмечалось у 66,2 % пациентов с mNAPSI > 0 в исходный период ( $n = 133$ ; объединенный анализ двух режимов дозирования в исследованиях CIMPASI 1 и 2; анализ пациентов, продолжающих лечение на неделе 48 (OC, observed cases) [18].

В исследованиях цертолизумаба пэгола принимали участие как пациенты, ранее никогда не получавшие

генно-инженерные биологические препараты, так и пациенты, ранее получавшие другие ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) или ингибиторы ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб, бродалумаб). Эффективность цертолизумаба пэгола была сопоставимой у пациентов с псориазом, никогда ранее не получавших другие ГИБП ( $n = 597$ ), и у пациентов, получавших ранее ингибиторы ФНО-α ( $n = 116$ ) или ингибиторы ИЛ-17 ( $n = 110$ ) (табл. 4) [19].

**Результаты клинических исследований цертолизумаба пэгола для лечения псориатического артрита**

Эффективность цертолизумаба пэгола в отношении основных симптомов псориатического артрита оценивали в рамках рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы Rapid-PsA ( $n = 409$ ) (табл. 5). Для лечения ПА после индукционной дозы (400 мг ЦЗП в недели 0, 2 и 4) рекомендованная поддерживающая доза составляет 200 мг 1 раз в 2 недели. После ответа на терапию возможно использование альтернативного режима дозирования — 400 мг 1 раз в 4 недели. Облегчение симптомов артрита (различия в сравнении с плацебо по ACR20) наблюдалось уже после первой недели терапии, а различия в сравнении с плацебо по ACR50 и ACR70 — на 4-й неделе терапии [20]. Эффект был стойким и сохранялся на протяжении 4 лет (табл. 5) [21].

Терапия цертолизумаба пэголом сопровождалась минимальным прогрессированием деструктивных изменений суставов [21]. Структурные изменения оценивали с помощью модифицированного общего индекса Шарпа (mTSS) по результатам рентгенологических исследований. Отсутствием прогрессирования суставной деструкции считали изменение mTSS по сравнению с исходным значением не более чем на 0,5 балла. Минимальное прогрессирование суставной деструкции отмечалось как через 2, так и через 4 года терапии, доля пациентов с отсутствием прогрессирования на неделе 216 оставалась высокой (табл. 6).

Среди пациентов, принимавших участие в исследовании Rapid-PsA, в исходный период более чем у ~73 % отмечалась псориатическая ониходистрофия, у ~64 % — энтезит и у ~26 % — дактилит. Терапия цертолизумаба пэголом была эффективна в отношении указанных симптомов, обеспечивая их полное разрешение у более чем 70 % пациентов. Стойкий эффект сохранялся на протяжении всех 4 лет наблюдения (табл. 7).

Концепция лечения псориатического артрита до достижения цели подразумевает достижение ремиссии или низкой активности заболевания, а также предотвращение и минимизацию костно-деструктивных изменений. Среди пациентов, продолжающих терапию цертолизумаба пэголом в течение 4 лет, ремиссия (индекс DAPSA ≤ 4) наблюдалась у ~44 %, а низкая активность заболевания (DAPSA ≤ 14) — у ~76 %.

Таблица 4. Эффективность терапии вне зависимости от предшествующего приема других ГИБП. Количество пациентов (%), достигших PASI75, PGA0/1 и PASI90 на неделе 16  
Table 4. Therapy efficacy, regardless of the previous intake of other genetically engineered biological drugs. Number of patients (%) reaching PASI75, PGA0/1 and PASI90 at week 16

		Пациенты, не принимавшие ранее другие ГИБП ( $n = 597$ )	Пациенты, принимавшие ранее другие ГИБП ( $n = 253$ )
PASI75	Плацебо	8,5	2,5
	200 мг / 2 недели	68,2	71,7
	400 мг / 2 недели	77,0	72,0
PGA0/1	Плацебо	4,3	0
	200 мг / 2 недели	49,8	53,8
	400 мг / 2 недели	60,9	57,9
PASI90	Плацебо	1,7	0
	200 мг / 2 недели	38,4	45,3
	400 мг / 2 недели	47,7	47,7

Примечание: объединенные данные двух режимов дозирования в исследованиях CIMPA1, CIMPA2 и CIMPA3. Статистическая обработка данных проведена методом подстановки данных отсутствия ответа (NRI).  
Note: combined data from two dosing regimens in the CIMPA1, CIMPA2, and CIMPA3 studies. Statistical data processing was performed by the non-responder imputation method (NRI).

Таблица 5. Эффективность цертолизумаба пэгола в лечении псориатического артрита (динамика ACR)  
Table 5. Certolizumab pegol efficacy in the treatment of psoriatic arthritis (ACR dynamics)

	Неделя 12 [20] <sup>†</sup>			Неделя 24 [20] <sup>†</sup>			Неделя 48 [21]	Неделя 216 [21]
	Пбо	200 мг / 2 недели*	400 мг / 4 недели	Пбо	200 мг / 2 недели*	400 мг / 4 недели		
ACR20	24,3	58,0	51,9	23,5	63,8	56,3	77,0 <sup>§</sup> (66,3 <sup>†</sup> )	80,5 <sup>§</sup> (54,6 <sup>†</sup> )
ACR50	11,0	36,2	32,6	12,5	44,2	40,0	55,7 <sup>§</sup> (48,0 <sup>†</sup> )	63,8 <sup>§</sup> (43,2 <sup>†</sup> )
ACR70	2,9	24,6	12,6	4,4	28,3	23,7	38,7 <sup>§</sup> (33,3 <sup>†</sup> )	51,4 <sup>§</sup> (34,8 <sup>†</sup> )

Примечание: \* — после индукционной дозы 400 мг в недели 0, 2 и 4. Статистическая обработка данных проведена <sup>†</sup> — методом подстановки данных отсутствия ответа (NRI) или представлен <sup>§</sup> — анализ пациентов, продолжающих терапию (OC). ACR20/50/70 (American College of Rheumatology 20/50/70, 20 % / 50 % / 70 % — улучшение показателя оценки воспаления суставов Американской коллегии ревматологов).  
Note: \* — after an induction dose of 400 mg of CZP at weeks 0, 2 and 4. Statistical processing of data was carried out <sup>†</sup> — by the non-responder imputation method (NRI) or presented <sup>§</sup> — analysis of observed cases (OC). ACR20/50/70 (American College of Rheumatology 20/50/70, 20 % / 50 % / 70 % improved joint inflammation scores by the American College of Rheumatology).



Таблица 6. Деструкция суставов у пациентов с псориатическим артритом, получающим терапию цертолизумаба пэгола  
Table 6. Joint destruction in patients with psoriatic arthritis receiving the *Certolizumab pegol* therapy

	Неделя 96	Неделя 216
$\Delta mTSS \leq 0,5$	84,1 % (n = 180)	78,0 (n = 145)
$\Delta mTSS \leq 0$	73,4 % (n = 157)	65,1 % (n = 121)

Примечание: представлены объединенные данные для доз ЦЗП 200 мг / 2 недели и 400 мг / 4 нед.  $\Delta mTSS$  — изменение модифицированного общего индекса Шарпа (modified Total Sharp Score) по сравнению с исходным значением (16,03). Представлен анализ наблюдавшихся случаев (OC, observed cases).  
Note: combined data for CZP doses of 200 mg / 2 weeks and 400 mg / 4 weeks.  $\Delta mTSS$  is the change in the modified Total Sharp Score compared to the initial value (16.03). An analysis of observed cases is presented (OC, analysis of patients continuing therapy).

Таблица 7. Динамика активности псориатического артрита у пациентов, получающих цертолизумаба пэгол  
Table 7. Dynamics of psoriatic arthritis in patients receiving *Certolizumab pegol*

Показатель	Доля пациентов, %		
	неделя 24*	неделя 48*	неделя 216*
Полное разрешение энтезита (LEI = 0)	65,2 <sup>§</sup> (64,0 <sup>†</sup> )	71,1 <sup>§</sup> (68,0 <sup>†</sup> )	77,3 <sup>§</sup> (70,9 <sup>†</sup> )
Полное разрешение дактилита (LDI = 0)	73,8 <sup>§</sup> (69,9 <sup>†</sup> )	88,7 <sup>§</sup> (80,8 <sup>†</sup> )	92,0 <sup>§</sup> (80,8 <sup>†</sup> )
Полное разрешение псориатической ониходистрофии (mNAPSI = 0)	38,5 <sup>§</sup> (36,5 <sup>†</sup> )	54,1 <sup>§</sup> (50,8 <sup>†</sup> )	71,2 <sup>§</sup> (64,5 <sup>†</sup> )
Ремиссия (DAPSA $\leq 4$ )	25,3 <sup>§</sup> (23,4 <sup>†</sup> )	28,5 <sup>§</sup> (25,6 <sup>†</sup> )	44,3 <sup>§</sup> (35,9 <sup>†</sup> )
Низкая активность или ремиссия (DAPSA $\leq 4$ )	55,0 <sup>§</sup> (51,6 <sup>†</sup> )	66,2 <sup>§</sup> (60,4 <sup>†</sup> )	76,2 <sup>§</sup> (66,3 <sup>†</sup> )

Примечание: \* — представлены объединенные данные для доз ЦЗП 200 мг / 2 недели и 400 мг / 4 нед. Статистическая обработка данных проведена <sup>†</sup> — методом подстановки данных отсутствия ответа (NRI) или представлен <sup>§</sup> — анализ наблюдавшихся случаев (OC) или <sup>†</sup> — анализ данных последнего визита (LOCF). LDI (Leeds Dactylitis Index, Лидский индекс дактилита), LEI (Leeds Enthesitis Index, Лидский индекс энтезита); mNAPSI (Modified Nail Psoriasis Severity Index, модифицированный индекс тяжести псориатического поражения ногтей); DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis, индекс активности псориатического артрита (количество болезненных суставов (0–68) + количество припухших суставов (0–68) + СРБ (мг/дл) + активность ПсА по оценке пациента (0–10) + боль по оценке пациента (0–10)). Низкая активность ПсА: 4 < DAPSA  $\leq 14$ ; ремиссия: DAPSA  $\leq 4$ ).  
Note: Combined data for CZP doses of 200 mg / 2 weeks and 400 mg / 4 weeks. Statistical processing of data was performed by <sup>†</sup> — the non-responder imputation method (NRI) or by <sup>§</sup> — analysis of observed cases (OC) or <sup>†</sup> — analysis of data from the last visit (LOCF). LDI (Leeds Dactylitis Index, LEI (Leeds Enthesitis Index, Lida Index of Enthesitis); mNAPSI (Modified Nail Psoriasis Severity Index); DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis (the number of painful joints (0–68) + number of swollen joints (0–68) + CRP (mg/dl) + PsA activity according to the patient's assessment (0–10) + pain according to the patient (0–10)). Low PsA activity: 4 < DAPSA  $\leq 14$ ; remission: DAPSA  $\leq 4$ ).

Таблица 8. Профиль переносимости цертолизумаба пэгола в исследованиях CIMPASI 1, CIMPASI 2 и CIMPACT [22]  
Table 8. Safety overview of *Certolizumab pegol* in the CIMPASI 1, CIMPASI 2 and CIMPACT studies [22]

	n/N, частота НЯ [количество случаев на 100 пациенто-лет] (95 % ДИ)			
	все дозы ЦЗП	200 мг ЦЗП / 2 недели	400 мг ЦЗП / 2 недели	плацебо
Неделя 16	414/692 319,1 (289,1–351,4)	197/350 292,1 (252,8–335,9)	217/342 348,3 (303,5–397,9)	97/157 342,6 (277,8–417,9)
Неделя 48	709/962 219,6 (203,7–236,4)	321/460 221,2 (197,6–246,7)	444/627 228,6 (207,8–250,9)	—
Неделя 96	820/995 172,7 (161,1–184,9)	514/726 161,4 (147,8–176,0)	528/711 186,4 (170,9–203,0)	—

### Безопасность и переносимость цертолизумаба пэгола

Профили безопасности разных схем дозирования цертолизумаба пэгола в исследованиях вульгарного псориаза были схожи между собой и сопоставимы с плацебо на неделе 16 (табл. 8) [6, 18, 22]. Цертолизумаба пэгол обладает приемлемым профилем безопасности, соответствующим профилю безопасности препаратов этого класса (ингибиторов ФНО- $\alpha$ ) [16].

Поскольку ГИБП обладают иммунодепрессивным действием, их применение может ассоциироваться с повышенной частотой инфекционных заболеваний. В исследованиях цертолизумаба пэгола наиболее частыми нежелательными явлениями был назофарингит и инфекции верхних отделов дыхательных путей. В исследованиях бляшечного псориаза (CIMPASI 1, CIMPASI 2 и CIMPACT) принимали участие более 1100 пациентов, и за 96 недель наблюдения (1470 пациенто-лет) был

зарегистрирован только 1 случай реактивации латентного туберкулеза (0,1 %, IR = 0,1, 95 % ДИ: 0,0–0,4). В исследовании псориатического артрита (Rapid-PsA) за 4 года наблюдений 409 пациентов (1320 пациенто-лет) не было зарегистрировано ни одного случая развития туберкулеза.

### Применения цертолизумаба пэгола во время беременности и лактации

Актуальной проблемой является терапия пациенток со среднетяжелым и тяжелым псориазом в период планирования беременности, на протяжении гестации и лактации. На фоне беременности у 21 % пациенток активность псориаза стабилизируется, у 55 % наблюдается улучшение состояния, а у каждой четвертой пациентки происходит обострение симптомов псориаза. После родов обострение псориаза происходит

более чем у 50 % пациенток [23]. Планирование беременности рекомендуется после достижения ремиссии основного заболевания и проведения соответствующей коррекции лекарственной терапии. Однако часто (в ~50 % случаев) беременность возникает незапланированно [24]. Высокая активность псориаза может быть ассоциирована с повышенной частотой неблагоприятных исходов беременности (преждевременными родами, низким весом плода и др.), поэтому важно контролировать активность заболевания на протяжении гестации [25]. ГИБП представляют собой антитела (или рекомбинантные молекулы, включающие фрагменты антител), относящиеся к иммуноглобулинам класса G. Во II–III триместрах беременности в синцитиотрофобластах плаценты начинает экспрессироваться рецептор к Fc-фрагменту, который связывается с иммуноглобулинами G и обеспечивает их перенос из крови матери в кровотоки плода [26–28]. Таким образом все ГИБП, содержащие Fc-фрагмент, попадают в организм плода, где их концентрация может превышать концентрацию в крови матери в 2–4 раза [29]. Цертолизумаба пэгол благодаря отсутствию Fc-фрагмента не транспортируется через плаценту по Fc-зависимому механизму и, по данным фармакокинетического исследования CRIB (16 пациенток), не проникает в кровотоки плода или проникает на очень низком уровне (обнаружен в минимальном количестве у одного младенца) [13]. Анализ данных об исходах беременности ( $n = 538$ ), протекающей на фоне терапии цертолизумаба пэголом, показывает отсутствие повышенных рисков врожденных пороков развития [30]. При наличии клинической необходимости терапия цертолизумаба пэголом может быть продолжена на протяжении всего периода гестации. В исследовании CRADLE продемонстрировано, что концентрация цертолизумаба пэгола в грудном молоке является очень низкой и находится в безопасном диапазоне [31]. Таким образом,

цертолизумаба пэгол является единственным ГИБП, который может обеспечить эффективный контроль заболевания пациентки не только до беременности, но также при наличии клинической необходимости на всем протяжении беременности и в период грудного вскармливания. Назначение цертолизумаба пэгола пациенткам репродуктивного возраста (18–45 лет) до наступления беременности оставляет возможность контролировать активность псориаза и псориатического артрита на протяжении всей беременности в случае ее незапланированного возникновения без необходимости смены лекарственной терапии.

### Заключение

Поскольку ФНО- $\alpha$  является ключевым цитокином, лежащим в основании воспалительных сигнальных каскадов аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний, его ингибирование позволяет снизить активность псориаза кожи и ониходистрофии, периферического артрита, спондилита, увеита, дактилита и энтезита. Цертолизумаба пэгол эффективен при всех указанных состояниях, а особая структура обеспечивает ему дополнительные преимущества.

Цертолизумаба пэгол рекомендован пациентам со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом, которым показана системная терапия, в том числе пациентам с псориатическим артритом с учетом стойкого торможения деструкции суставов; пациентам, ранее не получавшим генно-инженерные биологические препараты или получавшим другие ингибиторы ФНО- $\alpha$  или ингибиторы интерлейкина 17; пациенткам репродуктивного возраста до наступления беременности для снижения активности заболевания и обеспечения контроля активности заболевания на протяжении всей беременности и в период грудного вскармливания при наличии клинической необходимости. ■

## Литература/References

- Greb J. et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16082. DOI: 10.1038/nrdp.2016.82
- Rendon A., Schakel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1475.
- Mease P. J., Armstrong A. W. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74(4):423–441.
- Gladman D. D., Antoni C., Mease P., Clegg D. O., Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 (Suppl 2):ii14–ii17. DOI: 10.1136/ard.2004.032482
- Leung Y. Y., Tam L. S., Kun E. W., Li E. K. Psoriatic arthritis as a distinct disease entity. *J Postgrad Med*. 2007;53:63–71.
- Tsuruta N. et al. Cross-sectional multicenter observational study of psoriatic arthritis in Japanese patients: Relationship between skin and joint symptoms and results of treatment with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors. *J Dermatol*. 2019;46(3):193–198.
- Ritchlin et al. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:957–970.
- Scher et al. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nature Reviews Rheumatology*. 2019;15:153–166.
- Carron P. et al. Scintigraphic Detection of TNF $\alpha$  with a Radiolabeled Anti-TNF $\alpha$  in Patients with Active Peripheral Spondyloarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65(10):1113.
- Nesbitt et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): In vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  agents. *Infl Bowel Dis*. 2007;13(11):1323–1332.
- Cassinotti A., Ardzzone S., Porro G. B. Certolizumab pegol: an evidence-based review of its place in the treatment of Crohn's disease. *Core Evid*. 2008;2(3):209–229.
- Tracey et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacology & Therapeutics* 2008;117(2):244–279.
- Mariette X., Förger F., Abraham B. et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):228–233. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212196
- Gottlieb AB et al. Certolizumab pegol for the treatment of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: pooled analysis of week 16 data from three randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(2):302–314.
- Lebwohl et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIM-PACT). *J Am Acad Derm*. 2018;79(2):266–276.e5.
- Gottlieb A. B. et al. Durable reduction in absolute PASI with certolizumab pegol in patients with chronic plaque psoriasis. *Acta Dermatovenerologica*. 2018;98(S219):P053.
- Reich K. et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol*. 2012;167(1):180–190.
- Gottlieb AB et al. Nail outcome improvements with certolizumab pegol in moderate to severe plaque psoriasis: results from phase 3 trials. *J EADV*. 2019;33(S3):P116. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.15514#>

19. Blauvelt et al. Certolizumab Pegol Is Effective for Chronic Plaque Psoriasis Regardless of Previous Exposure to Systemic Therapy: A Pooled Subanalysis of Ongoing, Phase 3 Studies (CIMPASI-1, CIMPASI-2, CIMPACT). AAD2018 Poster 7774. <https://www.aad.org/eposters/view/Abstract.aspx?id=7774>

20. Mease P. J. et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):48–55.

21. van der Heijde D. et al. 4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis. *RMD Open.* 2018;4:e000582. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000582

22. Blauvelt A. et al. Safety of certolizumab pegol in plaque psoriasis: pooled 96-week data from three phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled studies (CIMPASI-1, CIMPASI-2 and CIMPACT). *J EADV* 2019;33(Suppl 3):20–44. P032.

23. Murase J. E., Chan K. K., Garite T. J., Cooper D. M., Weinstein G. D. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol.* 2005;141:601–606.

24. Gottlieb A. B., Ryan C., Murase J. E. Clinical considerations for the management of psoriasis in women. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(3):141–150.

25. Bröms G., Haerskjold A., Granath F., Kieler H., Pedersen L., Berglind I. A. Effect of maternal psoriasis on pregnancy and birth outcomes: A population-based cohort study from Denmark and Sweden. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(8):728–734.

26. Hazes J. M., Coulie P. G., Geenen V. et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(11):1955–1968. DOI: 10.1093/rheumatology/ker302

27. Malek A. et al. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Repr Imm.* 1996;36:248–255.

28. Roopenian D. S., Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Imm.* 2007;7:715–725.

29. Mahadevan U et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(3):286–292.

30. Clowse M. E. B. et al. Characteristics and outcomes of prospectively reported pregnancies exposed to certolizumab pegol from a safety database. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(Suppl):A149.

31. Clowse M. E. B., Förger F., Hwang C. et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1890–1896.

## Информация об авторах

**Алексей Алексеевич Кубанов** — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, исполняющий обязанности директора Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Андрей Леонидович Бакuleв** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматологии и косметологии Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Михаил Иванович Глузмин** — к.м.н., доцент кафедры Кубанского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач Кожно-венерологического диспансера Министерства здравоохранения Краснодарского края

**Муза Михайловна Кохан** — д.м.н., профессор, заведующий научным клиническим отделом дерматологии Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии

**Лариса Сергеевна Круглова** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации

**Наталья Сергеевна Руднева** — к.м.н., главный врач Тульского областного клинического кожно-венерологического диспансера; главный внештатный специалист, дерматовенеролог, косметолог Министерства здравоохранения Тульской области

**Ольга Юрьевна Олисова\*** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: olisovaolga@mail.ru

**Евгений Владиславович Соколовский** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Марианна Михайловна Хобейш** — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

## Information about the authors

**Alexey A. Kubanov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Acting Director, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Andrey L. Bakulev** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation

**Mikhail I. Gluzmin** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Physician, Dermatovenereologic Dispensary, Ministry of Health of the Krasnodar Krai

**Muza M. Kokhan** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Clinical Dermatology Department, Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopatology

**Larisa S. Kruglova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy, Administrative Department of the President of the Russian Federation

**Natalia S. Rudneva** — Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Tula Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary; Chief Specialist, Dermatovenereologist, Cosmetologist, Ministry of Health of the Tula Region

**Olga Yu. Olishova\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: olisovaolga@mail.ru

**Evgeny V. Sokolovsky** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatovenereology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

**Marianna M. Khobeish** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Dermatovenereology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-58-67>

# Антибактериальная терапия вульгарных акне

Снарская Е. С.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет)  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
119435, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 4, к. 1

**Цель:** оценить эффективность и переносимость миноциклина в терапии среднетяжелых и тяжелых форм *acne vulgaris* в соответствии с современными представлениями о патогенезе заболевания.

**Материалы и методы.** Проведено долгосрочное многоцелевое наблюдение, в которое было включено 28 пациентов с установленным диагнозом *acne vulgaris*, среднетяжелые и тяжелые формы. Пациенты получали монотерапию лекарственным препаратом Минолексин® в зависимости от степени тяжести 50–100 мг в сутки. До начала исследования и после окончания лечения проводился осмотр больного с подсчетом высыпных элементов, клинический и биохимический анализ крови, исследование функции сальных желез, лазерная сканирующая микроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия, определение дерматологического индекса качества жизни, фотографирование (при согласии пациента). В процессе терапии проводился осмотр больного и оценка переносимости препарата.

**Результаты.** Получены доказательства эффективности миноциклина в лечении вульгарных акне средней и тяжелой степени тяжести, что подтверждается визуальными дерматологическими показателями, неинвазивными методами исследования (результаты себуметрии, конфокальной лазерной сканирующей микроскопии, доплеровской флоуметрии), показателями дерматологического индекса качества жизни. При изучении клинических и лабораторных показателей не выявлено проблем безопасности. Нежелательные явления в процессе исследования не зарегистрированы.

**Заключение.** Минолексин® (миноциклин) является высокоэффективным и безопасным препаратом для лечения вульгарных акне средней и тяжелой степени тяжести и может быть рекомендован для практического применения в амбулаторной практике.

Ключевые слова: *acne vulgaris*, вульгарные акне, патогенез, антибактериальная терапия, минолексин

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Снарская Е. С. Антибактериальная терапия вульгарных акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(5):58–67. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-58-67>

# Antibacterial therapy of vulgar acne

Elena S. Snarskaya

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
Bolshaya Pirogovskaya str., 4, korpus 1, Moscow, 119435, Russian Federation

**Purpose:** to evaluate the efficacy and safety of minocycline in the therapy of medium-heavy and severe forms of *acne vulgaris* according to modern ideas about pathogenesis of the disease.

**Materials and methods.** Long-term multi-purpose observation which included 28 patients with the established diagnosis of *acne vulgaris*, medium-weight and severe forms is made. Patients received monotherapy by Minoleksin® medicine, depending on severity — 50–100 mg a day. Prior to the research and after the end of treatment inspection of the patient with calculation the rash elements, clinical and biochemical blood analysis, a research of function of sebaceous glands, the laser scanning microscopy, a laser Doppler floumetry, definition of the dermatological index of quality of life, photography (was performed at the consent of the patient). In the course of therapy inspection of the patient and assessment of tolerance of drug was performed.

**Results.** The evidence of efficiency of minocycline in treatment of vulgar acnes of average and heavy severity is obtained that is confirmed by visual dermatological indicators, non-invasive methods of a research (results of a sebumetriya, the confocal laser scanning microscopy, a Doppler floumetriya), indicators of the dermatological index of quality of life. When studying clinical and laboratory indicators security concerns are not revealed. The undesirable phenomena in the course of the research are not registered.

**Conclusion.** Minoleksin® (minocycline) is highly effective and safe drug for treatment of vulgar acnes of average and heavy severity and it can be recommended for practical application in out-patient practice.

Keywords: *acne vulgaris*, vulgar acne, pathogenesis, antibacterial therapy, minoleksin

Conflict of interest: the author states that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Snarskaya E. S. Antibacterial therapy of vulgar acne. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(5):58–67. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-58-67>

■ Акне обыкновенные (*acne vulgaris*, или угри обыкновенные) — хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов [9].

Акне — это мультифакториальный дерматоз, в патогенезе которого большую роль играют генетически обусловленная гиперандрогения и генетически детерминированный тип секреции сальных желез [9]. Обыкновенные акне являются распространенным хроническим заболеванием сально-волосных фолликулов, чаще встречающимся в пубертатном периоде и резко снижающим качество жизни больных [1–3]. Пациенты с акне составляют основной контингент врачей — дерматологов и косметологов, при этом лекарственная терапия этого дерматоза требует вложения большого количества денежных средств. Сложный патогенез заболевания требует детального изучения, и современные исследования расширяют представление о патогенезе акне, отклоняясь от предшествующих тенденций в сторону выделения какого-либо одного главного фактора, как это было ранее (например, только доминирующая роль андрогенов) [10]. Благодаря современным инновационным молекулярно-биологическим исследованиям получены убедительные данные о наличии субклинического воспаления как основного звена патогенеза акне. По результатам исследования Do T.T. и соавт., в 28 % случаях воспалительные элементы акне развивались *de novo*, минуя стадию комедонов [1]. В свою очередь, Kircik L.H. и соавт. предложили новую концепцию патогенеза акне, согласно которой воспаление предшествует образованию комедонов и гиперкератинизации [2, 3]. Было установлено, что воспаление в сально-волосном фолликуле возникает еще до формирования элементов сыпи и проявляется значительным повышением количества CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, макрофагов, экспрессии ИЛ-1 и  $\alpha$ -интегринов [2, 3]. Особого внимания заслуживает тот факт, что повышение маркеров воспаления происходит как в месте последующего формирования элементов акне, так и в нормальной коже. Результаты этого исследования позволили сделать предположение, что традиционно считавшиеся «невоспалительными» микрокомедоны, открытые и закрытые комедоны, в действительности являются воспалительными [2, 3]. В подтверждение данной концепции можно привести результаты, полученные в других исследованиях. Например, согласно данным Leeming J. и соавт., в норме лишь из 12 % фолликулов выделяются *Cutibacterium acnes* (ранее называвшиеся *Propionibacterium acnes*), количество стафилококков в фолликулах, в основном *S. epidermidis*, составляет около 4 %, грибов *Malassezia* — 13 %, а не менее трети фолликулов и 20–54 % папулезных элементов акне стерильны [4, 5]. По данным Leeming J. и соавт. [5], в норме лишь из 12 % фолликулов выделяются *P. acnes*.

Согласно классификации, предложенной Американской академией дерматологии, выделяют легкую степень акне (наличие закрытых и открытых комедонов, до 10 папул), среднюю (многочисленные комедоны, единичные или многочисленные папулы и до 10 пустул, единичные узелки), тяжелую (многочисленные комедоны, множественная папуло-пустулезная сыпь, до трех узлов) и очень тяжелую (выраженная воспалительная реакция в глубоких слоях дермы с формиро-

ванием множественных болезненных узлов, кист, фурункулов и рубцов [6].

Показано, что частота возникновения акне у ребенка превышает 50 %, если они присутствуют у обоих родителей, при этом подчеркивается важная роль наследования повышенного синтеза андрогенов. Однако генетические факторы могут играть важную роль в развитии заболевания сальных желез только в том случае, когда на генетическую предрасположенность наслаивается воздействие других факторов окружающей среды. Несмотря на отсутствие единого представления об этиологии и патогенезе акне, важную роль в возникновении данного заболевания играет целый ряд взаимосвязанных патогенетических факторов, к которым безусловно относятся: нарушение качественных и количественных параметров кожного сала, изменения гормонального статуса, патологическая кератинизация фолликулярного канала, интенсивная колонизация *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) протоков сальных желез, развитие воспалительной реакции в перифолликулярных зонах [1–5]. Ключевым механизмом в запуске воспалительных изменений при этом выступают *C. acnes*, микробные липазы которых, выделяемые при избыточной пролиферации, способствуют образованию свободных жирных кислот, повреждающих стенку сально-волосного фолликула с последующим воспалением и пустулизацией. Размножение *C. acnes* приводит к повышению активности метаболических процессов, следствием которых является выделение медиаторов воспаления, ответственных за воспалительный процесс. Провоспалительные цитокины активируют фермент циклооксигеназу, в результате чего запускается воспалительная реакция, проявляющаяся на коже в виде папул, пустул, узлов и кист. Вместе с тем относительно недавно на поверхности кератиноцитов были обнаружены толл-подобные рецепторы (TLR), на которых фиксируются *C. acnes*, запускающие каскад воспалительных реакций. Предполагается, что процессу гиперкератинизации предшествует воспаление, т. к. компоненты клеточной стенки *C. acnes* связываются с TLR на мембране макрофагов, что стимулирует выработку различных цитокинов [4]. Таким образом, *C. acnes* принимают участие во многих процессах, имеющих место в патогенезе вульгарных акне, включая воспаление, гиперкератоз и избыточную продукцию себума, что обуславливает необходимость их эрадикации и является важным компонентом успешной терапии. Тактика лечения больных вульгарными акне определяется клинической формой и тяжестью заболевания, возрастом и полом больного, сопутствующими заболеваниями, эффективностью предшествующей терапии, особенностями течения и длительностью рецидивов. Выбор системных антибактериальных препаратов и линий лечебного ухода за кожей основан прежде всего на квалифицированной оценке стадии заболевания с обязательным учетом индивидуальных особенностей каждого больного. При длительном течении заболевания с частыми обострениями процесса даже легкая и средняя степени тяжести акне могут привести к формированию симптомокомплекса постакне, при этом особую сложность в терапии представляет сочетание первичных островоспалительных элементов акне, возникающих на фоне вторичных изменений кожи. В таких случаях добиться выраженного



косметического эффекта достаточно сложно и воздействовать на кожу следует последовательно и длительно, в течение нескольких сроков обновления эпителия. В лечении множественных диссеминированных папуло-пустулезных или инфильтративных, узлово-кистозных форм заболевания целесообразно проведение антибактериальной терапии [7]. Длительность применения системных антибиотиков обычно составляет 6–8 недель (максимально 18 недель), при неэффективности которой целесообразно применение системных ретиноидов. Согласно Европейским рекомендациям, в лечении средних и среднетяжелых форм вульгарных акне целесообразно сочетать пероральный прием антибиотиков с наружными средствами, содержащими ретиноиды или бензоила пероксид, у женщин возможно их сочетание с гормональной терапией. Кроме того, не следует одновременно назначать антибактериальные препараты для топического и системного применения [7]. Важная и неотъемлемая составляющая комплексной терапии акне — ежедневный уход за кожей с помощью средств противougревой лечебной косметики, не содержащей спирты и не обладающей комедогенными свойствами.

При легком течении дерматоза, как правило, назначается только наружная терапия, а при среднетяжелом и тяжелом течении — системная терапия (рис. 1).

Антибиотики группы тетрациклина, включающие доксициклин, тетрациклин, миноциклин, являются основными в схемах лечения акне (табл. 1) [7, 8].

Миноциклин отличается целым рядом преимуществ, является высокоэффективным препаратом первой линии для лечения среднетяжелых и тяжелых форм *acne vulgaris* и включен в Европейские рекомендации по лечению акне [7, 8].

В 2006 г. FDA одобрило новые расширенные рекомендации по применению миноциклина в лечение вульгарных акне на основании изучения многолетнего опыта применения препарата в странах Европы [7, 8]. Так, на основании клинического исследования с использованием трех дозировок миноциклина для лечения вульгарных акне (1, 2 и 3 мг/кг/сут) и плацебо было показано, что эффективность во всех трех группах сопоставима, однако при применении дозировки 1 мг/кг/сут побочные эффекты сравнимы с плацебо, что демонстрирует высокую эффективность миноциклина в малых дозах и его отличную переносимость [8].

Таблица 1. Системные антибиотики в лечении акне  
Table 1. Systemic antibiotics for treating acne

Препарат	Дозы	Эффективность	Недостатки
Препараты первой линии			
Миноциклин	100–200 мг в день	+++	—
Доксициклин	100–200 мг в день	++	Фоточувствительность
Тетрациклин	500 мг 2 раза в день	++	Плохая абсорбция с пищей
Альтернативные препараты			
Эритромицин	500 мг 2 раза в день	+	—

### Материалы и методы

С целью оценки эффективности и переносимости миноциклина в терапии среднетяжелых и тяжелых форм *acne vulgaris* проведено долгосрочное многоцелевое наблюдение, в которое было включено 28 пациентов. Сроки наблюдения составили 45 дней ( $\pm 2$  дня).

В Российской Федерации с 2012 г. зарегистрирован и успешно применяется единственный препарат миноциклина — Минолексин® капсулы, 50 и 100 мг (производитель АО «АВВА-РУС», Россия).

#### Характеристика лекарственного препарата миноциклин (Минолексин®)

Миноциклин является полусинтетическим антибиотиком второго поколения группы тетрациклинов.

Миноциклин обладает выраженным бактериостатическим эффектом, нарушая синтез белка в клетках грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. По отношению к ряду патогенов минолексин проявляет гораздо большую противомикробную активность, чем другие тетрациклины. *In vitro* миноциклин ингибирует рост золотистого и коагулазонегативного стафилококка, в частности метициллинрезистентного золотистого стафилококка и метициллинрезистентного штамма *S. epidermis* [8].

Миноциклин имеет длительный период полувыведения (приблизительно 16 ч), а максимальная концентрация в плазме крови и тканях составляет до 4 раз выше, чем при лечении другими препаратами группы тетрациклинов. Эквивалентный уровень в крови и тканях достигается как при пероральном, так и при внутривенном способе введения.

В сравнении с тетрациклином и доксициклином концентрация миноциклина в коже на 47 % выше, чем в сыворотке крови, так как он отличается способностью к кумуляции в дерме, кроме того, высокая липофильность препарата усиливает его способность проникать непосредственно в сальные железы, что обеспечивает быстрое наступление клинического улучшения. Молекула миноциклина в сравнении с другими тетрациклинами обладает наиболее выраженными липофильными свойствами, что обуславливает отличия в фармакокинетике от остальных препаратов данной группы и дает способность проникать через липидный слой бактерий.

Применение минолексина практически не несет риска возникновения антибиотикорезистентных штаммов в отличие от других представителей группы тетрациклинов, применение которых может привести к развитию толерантности к проводимому лечению. Одним из механизмов развития устойчивости к антибактериальным препаратам является увеличение липидного слоя клеточной стенки бактерии, что, в свою очередь, приводит к затруднению проникновения молекул антибиотика в клетку патогенов.

Фоточувствительность пациентов при применении препаратов миноциклина проявляется в меньшей степени, чем при лечении другими препаратами группы тетрациклинов, что позволяет проводить курс терапии данным препаратом независимо от времени года.

Миноциклин обладает высокой комплаентностью благодаря удобному режиму дозирования — суточная доза применяется в один или два приема по сравнению с более частой схемой приема других представителей тетрациклинов. Минолексин® разрешен к применению

у детей с 8 лет, обладает комфортным режимом дозирования при лечении *acne vulgaris* (50 мг 1 раз в день), что позволяет минимизировать возможные побочные эффекты.

Высокая растворимость и всасываемость минимизируют эффект абсорбции с пищей, что позволяет принимать препарат во время еды.

#### Характеристика пациентов

В исследование было включено 28 пациентов с установленным диагнозом *acne vulgaris*, среднетяжелые и тяжелые формы в возрасте от 13 до 35 лет, в среднем  $23,76 \pm 4,59$  года, мужчин — 12, женщин — 16.

#### Критерии включения:

- пациентки обоого пола с диагнозом вульгарные угри средней и тяжелой степени тяжести;
- отсутствие приема системных ретиноидов, антибактериальной и/или любой другой системной терапии не менее чем за 60 дней до начала исследования;
- отсутствие тяжелой соматической или психической патологии;
- информированное согласие участников на участие в исследовании.

#### Критерии исключения:

- дети до 14 лет;
- беременные и кормящие женщины;
- пациенты, не желающие отменять другие лекарственные средства;
- индивидуальная непереносимость компонентов миноциклина;
- пациенты, страдающие порфирией, системной красной волчанкой или пациенты с тяжелой печеночной или почечной недостаточностью, лейкопенией;
- несоблюдение правил применения миноциклина, предписанного врачом.

**Распределение по клинко-морфологическим формам** согласно Европейской классификации (XX Всемирный конгресс по дерматологии, 2002 г.):

- легкая степень (1)* — наличие открытых и закрытых комедонов и менее 10 папуло-пустулезных элементов;
- средняя степень (2)* — наличие более 10, но менее 40 папуло-пустулезных элементов;
- тяжелая степень (3)* — более 40 папуло-пустулезных элементов, а также узлы и кисты.

#### Дизайн исследования

Дерматологический осмотр проводился визуально с простым подсчетом высыпных элементов: папул, пустул и узлов, на основании чего определялась степень тяжести. У 22 (78,6 %) больных была определена средняя степень тяжести, у 6 (21,4 %) — тяжелая степень. Длительность заболевания в среднем составила  $7,93 \pm 4,86$  года. Дебют заболевания отмечался в возрасте  $13,78 \pm 2,25$  года.

Все пациенты получали монотерапию лекарственным препаратом Минолексин®, пациенты со среднетяжелыми формами *acne vulgaris* — 50 мг в сутки, с тяжелыми формами — 100 мг в сутки. В качестве дополнительного ухода все больные получали гель для умывания для проблемной кожи.

До начала исследования и после окончания лечения ( $45 \pm 2$  дня) проводился осмотр больного с подсчетом высыпных элементов, клинический и биохимический анализ крови, исследование функции сальных желез (себуметрия), лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ) (у 10 больных), лазерная доплеровская



флоуметрия (ЛДФ), определение дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), фотографирование (при согласии пациента). Основным критерием выбора данных методов обследования была их неинвазивность, возможность изучить патоморфологические изменения, происходящие в коже, без нарушения ее целостности, что имеет особое значение ввиду типичных локализаций высыпаний в эстетически значимых зонах лица. В процессе терапии (на  $20 \pm 2$  дня) проводился осмотр больного и оценка переносимости препарата.

#### **Методы обследования**

Дерматологический осмотр проводился визуально с простым подсчетом высыпных элементов: папул, пустул и узлов, на основании чего определялась степень тяжести.

Изучение гематологических показателей (гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов, средний объем эритроцитов, количество лейкоцитов, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов, лейкоцитарная формула) проводили с помощью общеклинических методов исследования на автоанализаторе JENSKulter (США) в клинической лаборатории Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Биохимические исследования крови изучали по следующим показателям: общий белок, глюкоза, креатинин, общий билирубин, холестерин, мочевиная кислота, аспарагиновая и аланиновая трансаминазы (АСТ и АЛТ), гамма-глутамилтрансфераза ( $\gamma$ -ГТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и выполнялись на автоанализаторе Kopelab 30i (Швейцария) в биохимической лаборатории Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Всем пациентам с целью объективной оценки клинических данных было проведено комплексное исследование физиологических параметров. Для этого применялся неинвазивный метод диагностики — себуметрия, основанный на фотометрическом анализе сальных пятен. Исследование проводилось при помощи аппарата Cutometer MPA 580 SK electronic (Германия) с насадками для себуметрии. Лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ) проводилась на микроскопе MAVIG Vivascore 1500, Германия/США). Основным критерием выбора данных методов обследования была их неинвазивность, возможность изучить патоморфологические изменения, происходящие в коже, без нарушения ее целостности, что имеет особое значение ввиду типичных локализаций высыпаний в эстетически значимых зонах лица.

#### **Оценка дерматологического индекса качества жизни больных**

Оценка качества жизни больных проводилась при помощи специальной анкеты, разработанной F.Y. Finlay (Уэльский университет, Великобритания) и русифицированной и валидизированной проф. Н.Г. Кочергиным. Применяется дерматологами для оценки степени негативного влияния кожного заболевания на различные аспекты жизни больного, характеризующие в целом его качество жизни (чем выше индекс — тем ниже качество жизни больного). ДИКЖ может быть использован как один из критериев оценки эффективности терапии кожного заболевания у конкретного больного.

Данная анкета состоит из 10 вопросов, которые показывают связь с различными аспектами жизни больного: профессиональные, бытовые, сексуальные, социальные, личностные.

#### **Вопросы пациентам для определения ДИКЖ**

1. Испытывали ли Вы зуд, жжение или болезненность на прошлой неделе?

2. Испытывали ли Вы ощущение неловкости или смущения в связи с состоянием Вашей кожи?

3. Как сильно Ваши проблемы с кожей мешали Вам заниматься уборкой дома или покупками?

4. Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор Вашего гардероба на прошлой неделе?

5. Как сильно влияло состояние Вашей кожи на Ваш досуг и социальную активность на прошлой неделе?

6. На прошлой неделе состояние Вашей кожи мешало Вам заниматься спортом?

7. Пропускали ли Вы учебу, отсутствовали на работе из-за состояния Вашей кожи? Если Вы ответили «нет», то насколько сильно Вас беспокоило состояние Вашей кожи, когда вы находились на работе или учебе?

8. Влияло ли состояние Вашей кожи на Ваши отношения с родственниками, партнерами, друзьями на прошлой неделе?

9. Насколько сильно Ваши проблемы с кожей влияли на Вашу сексуальную жизнь?

10. На прошлой неделе насколько сильно лечение заболевания кожи причиняло Вам неудобства, отнимало время, создавало проблемы?

На каждый вопрос предлагается 4 варианта ответа, каждый из которых оценивается соответственно от 0 до 3 баллов. Максимальная сумма баллов может равняться 30, при этом качество жизни пациента обратно пропорционально сумме баллов. Интерпретация значений ДИКЖ:

0–1 балл — нет влияния на жизнь пациента.

2–5 баллов — заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента.

6–10 баллов — заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента.

11–30 баллов — заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента.

21–30 баллов — заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента.

Дерматологический индекс качества жизни может быть использован как критерий оценки тяжести состояния больного и как критерий эффективности проводимой терапии. Снижение индекса в процессе лечения означает улучшение качества жизни больного.

Для статистической обработки данных использовались стандартные методы описательной и вариационной статистики, с использованием простого и множественного линейного регрессионного анализа. Значения рассчитывались и представлялись в виде  $M \pm m_M$ ,  $M \pm s$ ,  $P \pm m_P$  и  $r \pm m_r$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $P$  — относительные величины, выраженные в процентах (%),  $r$  — коэффициент корреляции,  $m (s)$  — ошибка репрезентативности (среднее квадратичное отклонение). При сравнении двух выборок друг с другом использовали непараметрический тест Уилкоксона. Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95 % ( $p < 0,05$ ).

#### **Результаты и обсуждение**

После проведенного курса лечения миноциклином у всех ( $n = 28$ ) пациентов уменьшилось количество высыпных элементов. У пациентов со среднетяжелыми формами заболевания количество папуло-пустулезных снизилось

с  $28,2 \pm 4,3$  до  $2,5 \pm 0,8$ , с тяжелыми формами — с  $42,5 \pm 3,5$  до  $5,2 \pm 1,3$ ; узлов — с  $3,02 \pm 0,4$  до  $0,6 \pm 0,2$ .

В результате проведенной терапии у 20 (91 %) больных со средней степенью тяжести больных была достигнута клиническая ремиссия (рис. 2 А, Б), у 2 (9 %) больных отмечено значительное улучшение. У 5 (83,3 %) больных с тяжелым течением вульгарных акне отмечалось значительное улучшение и у одного больного (16,7 %) — улучшение (рис. 3 А, Б).

До лечения средний показатель себуметрии значительно превышал норму, что подтверждает повышение салоотделения у больных с вульгарными угрями и жирную себорею. После проведенного лечения показатели

себуметрии значительно улучшились, снижаясь в зоне подбородка с 76 до 61 у.е., щек — с 65 до 50 у.е. и лба — с 81 до 68 у.е. Таким образом, после курса терапии наблюдалась выраженная тенденция к нормализации салоотделения.

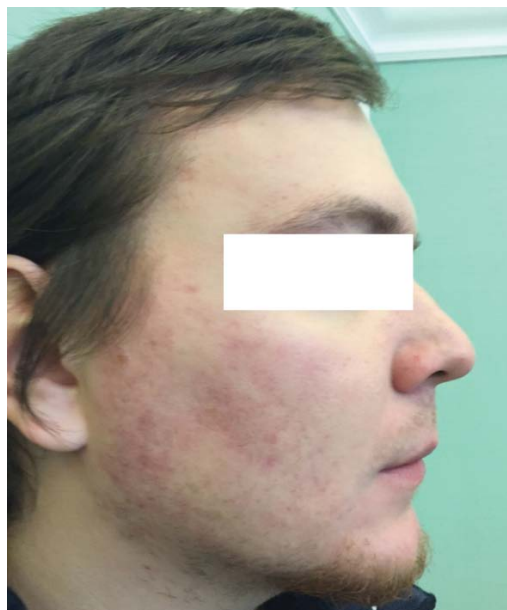
При анализе гемограммы и биохимических показателей крови до и после лечения не было отмечено никаких статистически достоверных отклонений (различие с контролем достоверно при  $p < 0,05$ ). После проведенного лечения все средние значения оставались в пределах тех же значений (табл. 2 и 3). В лейкоцитарной формуле выявлялись относительный лимфоцитоз у 3 больных, эозинофилия — у 2 больных ( $p > 0,05$ ).



А

Б

Рис. 2. Больной Е., 19 лет: А — вульгарные угри, средняя степень до лечения; Б — вульгарные угри, средняя степень после лечения  
 Fig. 2. Patient E., 19 years old. А — acne vulgaris, moderate rate, before treatment; Б — acne vulgaris, moderate rate, after treatment



А

Б

Рис. 3. Больной К., 23 года: А — вульгарные акне, тяжелая степень, до лечения; Б — вульгарные акне, тяжелая степень, после лечения  
 Fig. 3. Patient K., 23 years old. А — vulgaris acne, severe rate, before treatment; Б — vulgaris acne, severe rate, after treatment

Таблица 2. Показатели гемограммы больных вульгарными акне до и после лечения  
Table 2. Hemogram indicators for patients with vulgar acne before and after treatment

Показатель / единицы измерения	До лечения (n = 28)	После лечения (n = 28)	Нормальные показатели
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,6 $\pm$ 0,25	4,68 $\pm$ 0,52	4,10–5,1
Гемоглобин, г/л	12,4 $\pm$ 0,43	13,0 $\pm$ 0,51	12,3–15,3
Гематокрит, %	38,3 $\pm$ 2,31	38,9 $\pm$ 3,79	35,0–47,0
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,95 $\pm$ 0,81	5,87 $\pm$ 1,92	4,4–10,3
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	230 $\pm$ 31,9	240 $\pm$ 29,4	170–394
СОЭ, мм/час	11,6 $\pm$ 5,72	8,8 $\pm$ 2,16	1–20

Таблица 3. Результаты исследования биохимических показателей крови у пациентов с вульгарными акне до и после лечения  
Table 3. Examination of blood biochemical parameters in patients with vulgar acne before and after treatment

	До лечения (n = 28)	После лечения (n = 28)	Нормальные показатели
Глюкоза, ммоль/л	5,08 $\pm$ 0,14	5,12 $\pm$ 0,21	4,1–5,9
Креатинин, мкмоль/л	70 $\pm$ 3,13	71,1 $\pm$ 2,5	44–97
Общий белок, г/л	69,33 $\pm$ 1,61	69,28 $\pm$ 1,24	57–82
Общий билирубин, мкмоль/л	13,8 $\pm$ 1,18	13,7 $\pm$ 1,25	5,0–21,0
Мочевая кислота, мкмоль/л	299,97 $\pm$ 18,83	299,84 $\pm$ 17,9	184–464
Холестерин, ммоль/л	4,58 $\pm$ 0,26	4,57 $\pm$ 0,13	3,20–5,18
Триглицериды, ммоль/л	2,09 $\pm$ 0,23	2,08 $\pm$ 0,21	0,00–2,83
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л	22,83 $\pm$ 1,81	21,9 $\pm$ 1,89	0–34
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	27,3 $\pm$ 2,31	27,46 $\pm$ 2,35	10–49
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	143,67 $\pm$ 12,41	143,52 $\pm$ 12,12	70–290
Гамма-глутамилтранспептидаза, ЕД/л	24,4 $\pm$ 2,72	24,38 $\pm$ 2,16	0–38
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	192,43 $\pm$ 8,45	188,46 $\pm$ 8,86	120–246

Полученные результаты исследования гемограммы и основных показателей обменных процессов в организме у пациентов свидетельствуют о том, что миноциклин является безопасным препаратом для терапии вульгарных акне.

При изучении дерматологического индекса качества жизни у пациентов со средней ( $n = 22$ ) и тяжелой степенью ( $n = 6$ ) до лечения среднее значение ДИКЖ составляло 19,4  $\pm$  3,1 и 21,9  $\pm$  2,7 балла соответственно, что соответствует сильному негативному влиянию заболевания на жизнь пациента. При этом значения ДИКЖ в обеих группах мало отличались друг от друга, что, вероятнее всего, объясняется тем, что высыпания и в том и другом случае локализируются в основном на лице и вызывают различные чувства (стыд, неловкость, застенчивость и др.) с формированием комплекса неполноценности и нередко ведения замкнутого образа жизни. После проведенного лечения среднее значение индекса снизилось до 1,8  $\pm$  0,2 и 3,4  $\pm$  0,3 балла (соответственно), т.е. ДИКЖ уменьшился в 10,8 раза у больных со среднетяжелыми формами вульгарных акне и в 6,4 раза — у больных с тяжелыми формами (различия статистически достоверны). Это свидетельствует о значительном улучшении качества жизни пациентов.

При исследовании морфологии кожи с помощью конфокальной лазерной сканирующей *in vivo* микроскопии (КЛСМ) в области патологических очагов, характерных для акне, у всех пациентов до лечения

выявлялась неровность поверхности рогового слоя, представленного группами интенсивно окрашенных крупных полигональных клеток, разделенных между собой разветвленными темными линиями. В эпидермисе визуализировались расширенные устья сально-волосяных фолликулов (СВФ) с белым концентрическим веществом вдоль стенки, что говорит о наличии признаков фолликулярного гиперкератоза, одного из основных патогенетических факторов развития вульгарных угрей. Вокруг фолликулов отмечались признаки перифолликулярного инфильтрата. Глубже лежащие слои эпидермиса, зернистый, шиповатый и базальный, значительно не отличались от таковых в непораженной коже. Отмечалось расширение сосудов поверхностного сосудистого сплетения в очагах акне. Папулы представляли собой темные округлые структуры, заполненные внутри светлым аморфным содержимым и/или организованным воспалительным инфильтратом с высокой отражательной способностью. Для папул было характерно наличие значительного воспалительного инфильтрата в эпидермисе, в дерме отмечались выраженный экзодитоз, воспалительная реакция и гиперваскуляризация.

Пустулы при конфокальной микроскопии выглядели как отверстия, внутри которых визуализировалась четко очерченная масса светлого аморфного вещества, окруженного темным пространством с рассеянным воспалительным инфильтратом и нечетко очерченными контурами, отделяющими его от окружающей кожи.

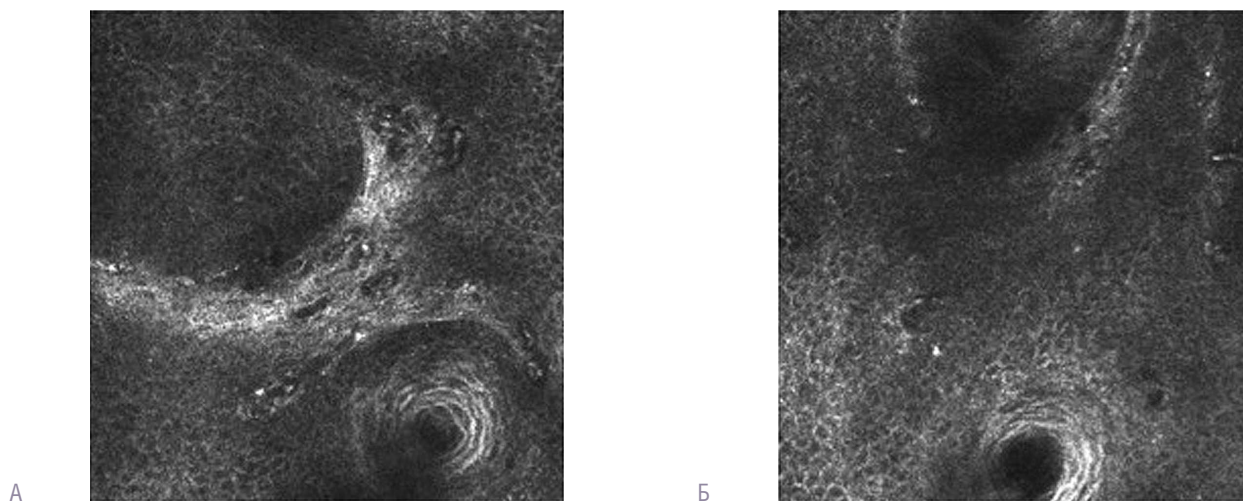


Рис. 4. Конфокальная лазерная сканирующая *in vivo* микроскопия очага с клиническим проявлением вульгарного акне средней степени тяжести: А — до лечения: отмечаются расширенные сосуды, заметны фокусы воспалительных инфильтратов и небольшие участки фиброзирования; Б — через 1 месяц после лечения: уменьшение количества расширенных сосудов, участки воспаления отсутствуют

Fig. 4. Confocal laser scanning *in vivo* microscopy of a site with the clinical manifestation of moderate acne vulgaris: A — before treatment: dilated vessels, foci of inflammatory infiltrates and small areas of fibrosis; Б — 1 month following treatment: a decrease in the number of dilated vessels, absence of inflammation areas

Сосуды и воспалительный инфильтрат всегда визуализировались по периферии элемента.

По результатам конфокальной лазерной сканирующей *in vivo* микроскопии, проведенной в динамике до и после лечения, отмечалось уменьшение признаков гиперкератинизации протоков СВФ и перифолликулярной инфильтрации, уменьшение количества расширенных сосудов, избытка волокнистых структур и признаков наличия воспалительного инфильтрата (рис. 4 А, Б).

По результатам анализа исследований методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) выявлено, что до лечения показатель микроциркуляции у всех обследуемых был повышен и составлял  $11,8 \pm 1,2$  перф. ед. при норме  $8,3 \pm 0,4$  перф. ед. Были выявлены нарушения по застойно-спастическому типу: показатель ALF/СКО  $\times 100$  % составил  $167,4 \pm 3,8$  % против  $137,3 \pm 3,9$  % ( $p < 0,01$ ), что подтверждает гипертонус в артериолярном звене микроциркуляторного русла. Показатель АНФ/СКО  $\times 100$  %, характеризующий высокочастотные колебания, обусловленные изменением давления в венозном звене микроциркуляторного русла, вызванного дыхательными экскурсиями, составил:  $122,3 \pm 3,5$  % против  $65,9 \pm 3,8$  % ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует об увеличении давления и выраженных застойных явлениях в веноулярном звене микроциркуляторного русла. Показатель АСФ/СКО  $\times 100$  % составил  $55,1 \pm 1,6$  % при норме  $33,7 \pm 2,4$  % ( $p < 0,001$ ), что говорит о снижении базального кровотока и наличии застойных явлений на уровне капилляров.

После проведенного лечения миноциклином показатели пассивного кровотока демонстрировали тенденцию к снижению ряда показателей: ПМ с  $11,8 \pm 1,2$  до  $9,9 \pm 1,07$  перф. ед. ( $p < 0,05$ ); снижение ALF/СКО  $\times 100$  % с  $167,4 \pm 3,8$  до  $148,3 \pm 4,5$  % ( $p < 0,01$ ); АНФ/СКО  $\times 100$  % с  $122,3 \pm 3,5$  до  $68,87 \pm 2,5$  % ( $p < 0,01$ ); АСФ/СКО  $\times 100$  % с  $55,1 \pm 1,6$  до  $39,4 \pm 1,7$  % ( $p < 0,01$ ).

В ходе исследования у двух пациентов отмечалась тошнота в первые дни приема лекарственного препарата Минолексин® в суточной дозе 100 мг, однако при снижении суточной дозы до 50 мг эти явления пре-

кратились. Других нежелательных явлений не выявлено. Ни один пациент не выбыл из исследования во время курса лечения.

### Заключение

1. Системный антибактериальный препарат Минолексин® (миноциклин) высокоэффективен в лечении вульгарных акне средней и тяжелой степени, что подтверждается неинвазивными методами исследования (результатами себуметрии, конфокальной лазерной сканирующей микроскопии).

2. В результате проведенной терапии у 20 (91 %) больных вульгарными акне средней степени тяжести была достигнута клиническая ремиссия, у двух (9 %) больных — значительное улучшение. У 5 (83,3 %) больных с тяжелым течением вульгарных акне отмечалось значительное улучшение и у одного больного (16,7 %) — улучшение. Лучшие результаты были получены у больных со средней степенью тяжести.

3. Качество жизни больных вульгарными акне значительно улучшается в результате лечения лекарственным препаратом Минолексин® (миноциклин), о чем свидетельствует редукция ДИКЖ (среднее значение индекса снизилось с  $19,4 \pm 3,1$  до  $1,8 \pm 0,2$  балла при средней степени тяжести и с  $21,9 \pm 2,7$  до  $3,4 \pm 0,3$  балла при тяжелом течении вульгарных угрей).

4. Результаты лазерной доплеровской флоуметрии выявили снижение базального кровотока и наличие застойных явлений на уровне капилляров у больных вульгарными угрями, что указывает на тенденцию к формированию рубцов в местах воспалительных элементов. После курса лечения показатели ЛДФ нормализовались, что косвенно свидетельствует о возможной профилактике развития синдрома комплекса постакне под влиянием минолексина.

5. Терапия антибактериальным препаратом минолексин является безопасным, о чем свидетельствуют результаты клинического и биохимического исследования крови до и после лечения, а также отсутствие нежелательных явлений у больных.

Таким образом, минолексин является высокоэффективным и безопасным препаратом для лечения вульгарных акне средней и тяжелой степени тяжести и может быть рекомендован для практического применения в амбула-

торной практике. Препарат обладает выраженным бактериостатическим эффектом и высоким уровнем липофильности, быстро проникает через липидный слой бактерий и интенсивно кумулируется в сальных железах. ■

## Литература/References

1. Do T. T., Zarkhin S., Orringer J. S. Computer-assisted alignment and tracking of acne lesions indicate that most inflammatory lesions arise from comedones and *de novo*. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(4):603–608.
2. Kircik L. H. Reevaluating treatment targets in acne vulgaris: adapting to a new understanding of pathophysiology. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(6):s57–60.
3. Rocha M. A., Costa C. S., Bagatin E. Acne vulgaris: an inflammatory disease even before the onset of clinical lesions. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014;13(3):162–167.
4. Beyot C., Auffret N., Poli F. et al. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. *JEADV*. 2014;3:271–278.
5. Leeming J., Holland K., Cunliffe W. J. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol*. 1988;118(2):203–208.
6. Zaleski-Larsen L. A., Fabi S. G., McGraw T., Taylor M. Acne Scar Treatment: A Multimodality Approach Tailored to Scar Type. *Dermatol Surg*. 2016 May;42(Suppl 2):139–149.
7. Gollnick H. P., Graupe K., Zaumseil R. P. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol*. 2001;11(6):538–544.
8. Torok H. M. MD Extended-release Formulation of Minocycline in the Treatment of Moderate-to-severe Acne Vulgaris in Patients over the Age of 12 Years. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013 Jul;6(7):19–22.
9. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. М., 2015. [Federal Clinical Guidelines for Acne Patient Management. Moscow, 2015. (In Russ.)]
10. Анисимова М. Ю. Акне (*acne vulgaris*) с позиции доказательной медицины. Вестник репродуктивного здоровья. 2010 Декабрь:14–22. [Anisimova M. Yu. Acne (*acne vulgaris*) from the perspective of evidence-based medicine. *Vestnik Reproductivnogo Zdorov'ya*. 2010 December:14–22. (In Russ.)]
11. Острецова М. Н. Современный взгляд на проблему этиопатогенеза и классификации рубцовых проявлений симптомокомплекса постакне. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017;20(3):167–173. [Ostretsova M. N. A modern view of the problem of etiopathogenesis and classification of cicatricial manifestations of the postacne symptom complex. *Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*. 2017;20(3):167–173. (In Russ.)]

### Информация об авторе

**Елена Сергеевна Снарская** — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

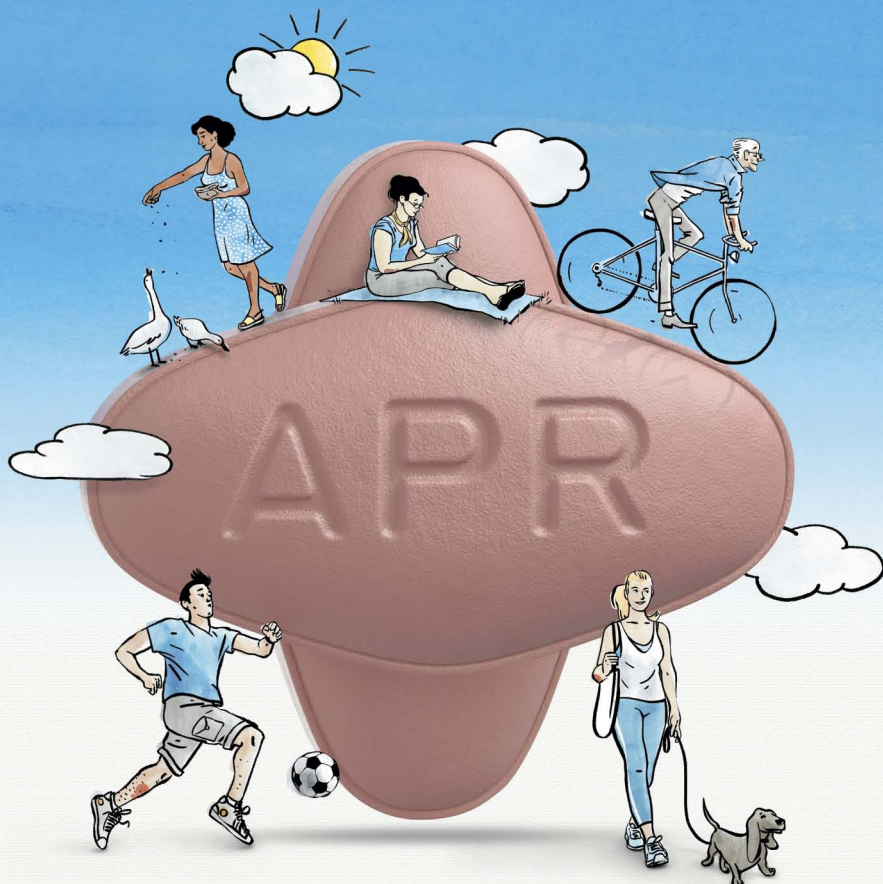
### Information about the author

**Elena S. Snarskaya** — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Skin and Venereal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: snarskaya-dok@mail.ru



## План научно-практических мероприятий РОДВК на 2020 год

 	<b>КРАСНОДАР</b> 26–27 марта	X Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа. Организуется Краснодарским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.	
 	<b>САМАРА</b> 24 апреля	IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области. Организуется Самарским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.	
 	<b>ВЛАДИМИР</b> 15 мая	IV Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа. Организуется Владимирским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.	
 	<b>САРАТОВ</b> 28–29 мая	VII Научно-практическая конференция дерматовенерологов «Григорьевские чтения». Организуется Саратовским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.	
 	<b>МОСКВА</b> 23–26 июня	<b>XX Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов.</b> <b>Организуется Российским обществом дерматовенерологов и косметологов.</b> В рамках Съезда состоится праздничное мероприятие, посвященное 135-летию основания Российского общества дерматовенерологов и косметологов.	
 	<b>АРХАНГЕЛЬСК</b> 11 сентября	IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа. Организуется Архангельским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.	
 	<b>СЕВАСТОПОЛЬ</b> Республика Крым 2 октября	VI Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма. Организуется региональными отделениями Российского общества дерматовенерологов и косметологов г. Севастополя и Республики Крым.	
 	<b>НОВОСИБИРСК</b> 15–16 октября	X Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа. Организуется Новосибирским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.	
 	<b>САНКТ-ПЕТЕРБУРГ</b> 22–24 октября	XIV Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения». Организуется Санкт-Петербургским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.	
 	<b>КАЗАНЬ</b> 12–13 ноября	X Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа. Организуется региональным отделением Республики Татарстан Российского общества дерматовенерологов и косметологов.	



# РЕЗУЛЬТАТ — оправдывает — ОЖИДАНИЯ

 **ОТЕСЛА®**  
(апремиласт) 30 мг  
таблетки

- + **Долгосрочная эффективность** при различных проявлениях псориаза и псориатического артрита<sup>1-4</sup>
- + **Благоприятный профиль безопасности**, в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями<sup>4-5</sup>
- + **Таблетированная форма выпуска**

1 Papp K, et al. J Am Acad Dermatol. 2015 Jul;73(1):37-49. 2 Paul C, et al. Br J Dermatol. 2015 Dec;173(6):1387-99. 3 Kavanaugh A., et al. ACR 2015. Abstract number 2843. 4 Инструкция по медицинскому применению препарата ОТЕСЛА®. 5 Mease P., et al. ACR 2015. Abstract number 2840.

#### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОТЕСЛА®

**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА:** ОТЕСЛА®

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-003829

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ**

**НАИМЕНОВАНИЕ:** апремиласт

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 30 мг

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Псориатический артрит. Лечение активного псориатического артрита (ПсА) у взрослых пациентов. Псориаз. Лечение бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у пациентов, которым показана фототерапия или системная терапия.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к апремиласту или другим компонентам, входящим в состав препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (недостаточно клинического опыта), редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** У пациентов, имеющих нарушения психики или указания на наличие таковых в анамнезе, или в случае планируемого приема пациентом иных сопутствующих препаратов, способных вызвать психические наруше-

ния; у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести; у пациентов с недостаточной массой тела. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.

**БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** До начала лечения необходимо исключить беременность. Женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективный метод контрацепции во время терапии. Апремиласт противопоказан при беременности. Неизвестно, поступает ли апремиласт или его метаболиты в молоко человека. Так как нельзя исключить риск нежелательного воздействия на ребенка при грудном вскармливании, то апремиласт не следует применять в период грудного вскармливания. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Для приема внутрь. Лечение препаратом ОТЕСЛА® может назначать только специалист, имеющий достаточный опыт в диагностике и лечении псориаза и псориатического артрита. Покрытые оболочкой таблетки нужно проглатывать целиком, желательно запивая их водой. Принимать вне зависимости от времени приема пищи. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.

**Таблица 1: Схема титрования дозы**

День 1		День 2		День 3		День 4		День 5		День 6 и далее	
Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер
10мг		10мг	10мг	10мг	20мг	20мг	20мг	20мг	30мг	30мг	30мг

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – снижение аппетита. Нарушения психики: часто – бессонница, депрессия; нечасто – суицидальные мысли и поведение. Нарушения со стороны нервной системы: часто – мигрень, головная боль напряжения, головная боль. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, тошнота; часто – рвота, диспепсия, частый стул, боль в верхних отделах живота, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто – желудочно-кишечное кровотечение. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – боль в спине. Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – утомляемость. Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – снижение массы

тела. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** При температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

**СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** По рецепту.

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:** Селджен Интернешнл Карл., Швейцария

**ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ:** Представительство корпорации «Селджен Интернешнл Холдингз Корпорейшн» (США)

125047, Россия, г. Москва, ул.1-ая Тверская-Ямская, д. 21  
Тел.: 8 (495) 777 65 55, факс: 8 (495) 213 09 39

**Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.**

2019-RUS-010