

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

scientific and practical journal

Том 96
№ 1
2020



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал
Т. 96, № 1, 2020



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ
И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ
И КОСМЕТОЛОГОВ»

«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»
Рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1924 году.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор).

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

Каримова 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 и сайте Научной электронной библиотеки www.elibrary.ru.

Журнал «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ» включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), в базу данных Russian Science Citation Index на платформе Web of Science, Ulrich's Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Science.

VESTNIK

DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Scientific and Practical Peer-Reviewed Journal
V. 96, No. 1, 2020



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



ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
"RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEROLOGISTS AND
COSMETOLOGISTS"

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal.
Established in 1924.

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of
Communications, Information Technologies and Mass Communications
(Roskomnadzor).

Certificate of Mass Media Registration 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
www.vestnikdv.ru

Advertising Manager

Ershova E. A.
tel.: (499) 785-20-21
e-mail: 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 and on the website of the Scientific Online Library. Please visit 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

КУБАНОВ А. А., КАРАМОВА А. Э., МОНЧАКОВСКАЯ Е. С.
Врожденный буллезный эпидермолиз: современные методы
диагностики и терапии. Перспективы регенеративной медицины

ХАЙРУТДИНОВ В. Р., БЕЛОУСОВА И. Э., САМЦОВ А. В.
Васкулиты кожи: классификация, диагностика
и дифференциальная диагностика (часть 1)

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ХРЯНИН А. А., СУХАРЕВ Ф. А.
Актуальные тенденции заболеваемости поздними формами
сифилиса в Новосибирске

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

КАРАМОВА А. Э., ЗНАМЕНСКАЯ Л. Ф., СВИЩЕНКО С. И.,
ЖИЛОВА М. Б., НЕФЕДОВА М. А., ПУГНЕР А. С.
Комбинированная терапия диссеминированной формы
кольцевидной гранулемы

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

КАРАМОВА А. Э., ЗНАМЕНСКАЯ Л. Ф., ЧИКИН В. В., МИХИНА В. А.,
НЕФЕДОВА М. А.
IgG/IgA-пузырчатка — редкий аутоиммунный буллезный дерматоз

КОШКИН С. В., ЕВСЕЕВА А. Л., РЯБОВА В. В., КОВРОВА О. С.
Особенности течения сифилиса у ВИЧ-инфицированных
пациентов — клинический случай

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

ЖУКОВ А. С., ХОТКО А. А., ХАЙРУТДИНОВ В. Р., САМЦОВ А. В.
Профили больных псориазом для назначения
генно-инженерной биологической терапии — клиническое
обоснование

САМЦОВ А. В.
Миноциклин в системной терапии акне

LITERATURE REVIEW

ALEXEY A. KUBANOV, ARFENYA E. KARAMOVA,
EKATERINA S. MONCHAKOVSKAYA
Congenital epidermolysis bullosa: modern methods of
diagnosis and therapy. Prospects for regenerative medicine

VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, IRENA E. BELOUSOVA,
ALEKSEY V. SAMTSOV
Cutaneous vasculitis: classification, diagnosis and differential
diagnosis (part 1)

SCIENTIFIC RESEARCHES

ALEXEY A. KHRYANIN, PHILIP A. SUKHAREV
Current trends in the incidence of late forms of syphilis in
Novosibirsk

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

ARFENYA E. KARAMOVA, LYUDMILA F. ZNAMENSKAYA,
SVETLANA I. SVISHCHENKO, MAR'YANA B. ZHILOVA,
MARIA A. NEFEDOVA, ANNA S. PUGNER
Combination treatment of disseminated granuloma annulare

CLINICAL CASES

ARFENYA E. KARAMOVA, LYUDMILA F. ZNAMENSKAYA,
VADIM V. CHIKIN, VIKTORIA A. MIHINA, MARIA A. NEFEDOVA
IgG/IgA-pemphigus — extremely rare blistering autoimmune diseases

SERGEI V. KOSHKIN, ANNA L. EVSEEVA, VERA V. RYABOVA,
OLGA S. KOVROVA
Features of the course of syphilis in HIV infected patients

DRUG TREATMENT
IN DERMATOVENEROLOGY

ALEKSANDER S. ZHUKOV, ALKES A. KHOTKO,
VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, ALEKSEY V. SAMTSOV
Profiles of patients with psoriasis for appointment
gene-engineering biological therapy — clinical justification

ALEKSEY V. SAMTSOV
Minocycline in acne system therapy

10

18

28

34

45

52

58

67

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ

- научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов
- специализированная профессиональная выставка

22-24 октября 2020

Санкт-Петербург, отель «Краун Плаза Санкт-Петербург Аэропорт»

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Санкт-Петербургское научное общество дерматовенерологов им. В.М. Тарновского (отделение Российского общества дерматовенерологов и косметологов)
- ОО «Человек и его здоровье»
- Технический организатор: ООО «Ай Си Эс»

Посещение всех научных заседаний и выставки бесплатно.

Подробная информация: www.congress-ph.ru

ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

ДО 8 АПРЕЛЯ - срок подачи заявок на доклады

ДО 8 ИЮНЯ - срок приема тезисов

ДО 29 ИЮНЯ - срок приема заявок на представление сложного или редкого клинического случая

ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ:

- Дерматовенерология: инновации и перспективы диагностики и терапии
- Микология: что нового для дерматовенерологов и дерматокосметологов
- Инфекции в дерматовенерологии
- Неврологические аспекты в дерматокосметологии и дерматовенерологии
- Возрастные изменения кожи, проблемы преждевременного старения кожи
- Дерматозы в детском и пожилом возрасте
- Наследственные заболевания в дерматологии
- Кожные проявления заболеваний обмена веществ
- Косметология: практические решения актуальных задач
- Трихология
- Современные лазерные технологии
- Аппаратная косметология
- Инъекционные методики
- Реабилитация в косметологии
- Конкурс редких клинических случаев
- Семинар по дерматоонкологии
- Секционное заседание по генетике

ТЕМАТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ВЫСТАВКИ:












Фармацевтические препараты
Медицинские лазерные системы
Косметологическое и диагностическое оборудование
Оборудование для физиотерапии и пластической хирургии
Препараты для мезотерапии, пилинга и контурной пластики, препараты ботулотоксина
Средства коррекции инволюционных изменений кожи
Расходные материалы



Подробная информация:
www.congress-ph.ru

(812)677-31-56
(812)677-31-16
welcome@congress-ph.ru

План научно-практических мероприятий РОДVK на 2020 год

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



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

II полугодие 2020 года

в каталоге агентства
«Роспечать»

«Газеты. Журналы»

во всех отделениях
связи России

Индекс
подписки

72082

РОДВК

ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА

135 лет

2020

23–26 июня



МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ СЪЕЗДА:

65–66 км МКАД, торгово-выставочный комплекс «Крокус Экспо», корпус 2, павильон 3, зал № 20

XX Всероссийский Съезд дерматовенерологов и косметологов

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОГРАММЫ СЪЕЗДА

Ежегодно в научную программу Съезда Оргкомитет включает наиболее актуальные вопросы, стоящие в текущий момент перед практической дерматовенерологией и косметологией.

В 2020 году таким вопросом стало обсуждение и утверждение клинических рекомендаций по ведению пациентов с болезнями кожи и подкожно-жировой клетчатки, инфекций, передаваемых половым путем, а также по проблемам эстетической медицины. Для этого нами предлагается провести заседания Съезда в принципиально новом формате – живого обсуждения рекомендаций, на которых будет возможно задать вопросы членам рабочих групп по их разработке. Это позволит, с одной стороны, поднять вопросы персонализированной медицины, инновационных технологий, с другой стороны, перевести их в практическую плоскость – внедрение в широкую клиническую практику для врачей.

Ряд рекомендаций мы разрабатываем совместно с медицинскими профессиональными общественными организациями других профилей: Союз педиатров России, Ассоциация ревматологов России, Общество онкогематологов, Ассоциация онкологов России, Российское общество колопроктологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, которые также примут участие в обсуждениях и дискуссиях.

Еще одним важным этапом в нашей жизни является переход к первичной специализированной аккредитации специалистов

после окончания ординатуры, а дальше и ко вторичной специализированной аккредитации, которая позволит продолжать профессиональную деятельность врачей дерматовенерологов и косметологов. Созданным Минздравом России на базе ГНЦДК методическим аккредитационно-симуляционным центром по специальностям «дерматовенерология» и «косметология» разработаны тестовые и ситуационные задания, а также станции объективного структурированного клинического экзамена в формате «виртуальной реальности». В ходе Съезда можно будет пройти тестовую аккредитацию, в том числе попробовав «виртуальную реальность» в «реальном» восприятии.

Конечно, мы представим результаты одного из самых востребованных проектов в российской дерматовенерологии – ведение всероссийского регистра больных хроническими заболеваниями кожи. Как и всегда, в программе Съезда будут и организационные секции, и обсуждение научных тем и достижений в дерматовенерологии и косметологии.

Завершится Съезд Конференцией общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», на которой наряду с традиционными вопросами мы должны будем утвердить клинические рекомендации. Самый последний день Съезда – торжественная часть, посвященная 135-летию РОДВК!

НОВЫЙ ФОРМАТ ПРОВЕДЕНИЯ СЪЕЗДА

Оргкомитет Съезда:

Для организации бронирования номеров гостиниц, оформления документов на оплату (регистрационного взноса или проживания), участия в работе выставки и научной программе необходимо связаться с Оргкомитетом Съезда:

тел. +7 (499) 785-20-21, +7 (499) 785-20-42

e-mail: ershova@cnikvi.ru, sobolevae@cnikvi.ru

<https://doi.org/10.25208/vdv551-2020-96-1-10-17>

Врожденный буллезный эпидермолиз: современные методы диагностики и терапии. Перспективы регенеративной медицины

Кубанов А. А., Карамова А. Э.*, Мончаковская Е. С.

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Врожденный буллезный эпидермолиз — клинически и генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний кожи, характеризующаяся образованием пузырей и/или эрозий в ответ на незначительное механическое воздействие. Многообразие и тяжесть клинических проявлений заболевания определяют раннюю инвалидизацию больных и снижение качества жизни, что требует разработки патогенетических и этиологических методов лечения. Методы генной терапии представляют собой наиболее перспективное направление для изучения, поскольку они способны воздействовать на причину развития врожденного буллезного эпидермолиза.

Ключевые слова: врожденный буллезный эпидермолиз, клеточная терапия, генная терапия, редактирование генома, вирусные векторы.

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

Для цитирования: Кубанов А. А., Карамова А. Э., Мончаковская Е. С. Врожденный буллезный эпидермолиз: современные методы диагностики и терапии. Перспективы регенеративной медицины. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (1): 10–17. <https://doi.org/10.25208/vdv551-2020-96-1-10-17>

Congenital epidermolysis bullosa: modern methods of diagnosis and therapy. Prospects for regenerative medicine

Alexey A. Kubanov, Arfenya E. Karamova*, Ekaterina S. Monchakovskaya

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

Congenital epidermolysis bullosa is a clinically and genetically heterogenous group of hereditary skin diseases characterized by the formation of bullae and/or erosions in response to insignificant mechanical effect. The variety and severity of clinical manifestations of the disease determine the early disablement of patients and the decrease in the quality of life, which requires the development of pathogenetic and etiological methods of treatment. Methods of gene therapy are the most promising direction to study, since they can affect the cause of congenital epidermolysis bullosa.

Keywords: congenital epidermolysis bullosa, cell therapy, gene therapy, genome editing, viral vectors.

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

For citation: Alexey A. Kubanov, Arfenya E. Karamova, Ekaterina S. Monchakovskaya. Congenital epidermolysis bullosa: modern methods of diagnosis and therapy. Prospects for regenerative medicine. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020; 96 (1): 10–17. <https://doi.org/10.25208/vdv551-2020-96-1-10-17>

Определение и эпидемиология

■ Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — группа наследственных заболеваний кожи, обусловленных мутациями в генах структурных белков эпидермиса и дермо-эпидермального соединения. Основным клиническим признаком ВБЭ — образование пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках в ответ на незначительную механическую травму [1].

ВБЭ относится к орфанным заболеваниям. По данным Национальных институтов здоровья (NIH, США), орфанным считается заболевание, число случаев которого составляет менее 200 000 на территории США [2]. В Российской Федерации, согласно Федеральному закону № 323-ФЗ (ред. от 25.06.2012) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в котором законодательно введено понятие редких (орфанных) болезней и согласно которому орфанными считаются заболевания с распространенностью не более 10 случаев заболевания на 100 000 населения [3].

Для изучения заболеваемости и распространенности ВБЭ и упрощения сбора информации во многих странах были созданы регистры больных, страдающих ВБЭ [4—9].

В Российской Федерации изучение распространенности и заболеваемости ВБЭ ведется с 2014 г. [10]. По состоянию на конец 2016 г. в 60 субъектах Российской Федерации число зарегистрированных заболеваний ВБЭ составило 417. Соответствующий показатель распространенности ВБЭ равен 3,9 на 1 млн населения. Заболеваемость ВБЭ всего населения Российской Федерации в 2016 г. составила 13,90 на 1 млн населения [11].

Классификация и клиническая картина

Согласно классификации ВБЭ от 2014 г., в зависимости от уровня образования пузыря выделяют 4 основных типа заболевания: простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ), пограничный буллезный эпидермолиз (ПГрБЭ), дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ) и синдром Киндлера [1].

ВБЭ — клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний, которые возникают вследствие мутаций в генах структурных белков эпидермиса и дермо-эпидермального соединения [12].

В настоящее время выявлены 20 генов, приводящих к развитию ВБЭ [13]; в 2016 г. был выявлен новый структурный белок, участвующий в патогенезе ВБЭ. Установлено, что мутация в гене белка KLHL24 (Kelch-подобный белок 24) отвечает за развитие нового клинического подтипа ПБЭ [14—16]. Вследствие мутаций в данном белке возникает излишнее убиквитинирование и деградация кератина 14, который является компонентом промежуточных филаментов цитоскелета клетки [17].

Кроме того, новые клинические фенотипы были выявлены благодаря обнаружению мутаций в генах CD151, PLEC1a, DST, EPH5 и ITGA3 [18—33].

Вовлеченность большого числа генов в патогенез заболевания определяет многообразие клинических проявлений. Распространенность поражения варьирует от локализованных высыпаний, ограниченных кожей ладоней и подошв, до генерализованных высыпаний с вовлечением слизистых оболочек внутренних органов. К одному из самых прогностически неблагоприятных

клинических подтипов ВБЭ относится тяжелый генерализованный рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз (РДБЭ) [34]. Он характеризуется множественными пузырями и эрозивно-язвенными дефектами, которые постоянно возникают спонтанно и/или вследствие травмы и приводят к прогрессирующему рубцеванию и развитию распространенных очагов рубцовой атрофии, псевдосиндактилий, деформации кистей по типу «варежки», контрактур суставов [35]. Тяжелый генерализованный РДБЭ сопровождается отставанием в физическом развитии, анемией, нутритивной недостаточностью, ранним развитием осложнений и ранней смертностью [36—39].

Избыточное образование рубцовой ткани и наличие длительно незаживающих дефектов кожи приводят к развитию плоскоклеточного рака кожи (ПРК) [40, 41]. Для ПРК при ВБЭ характерны быстрый рост опухоли, быстрое метастазирование и возникновение множественных очагов первичной опухоли [41]. ПРК является ведущей причиной смертности среди больных рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом. Кумулятивный риск развития ПРК у больных РДБЭ с тяжелым генерализованным подтипом составляет:

- 7,5% в возрасте 20 лет;
- 26,7% в возрасте 25 лет;
- 51,7% в возрасте 30 лет;
- 90,1% в возрасте 55 лет [40].

5-летняя выживаемость среди больных с РДБЭ-ассоциированным ПРК практически равна 0% [40, 41].

Методы диагностики

Учитывая многообразие клинических проявлений ВБЭ и сложность клинической диагностики, для подтверждения диагноза необходимы лабораторно-инструментальные методы исследования. С целью подтверждения диагноза ВБЭ применяют иммунофлюоресцентное антигенное картирование (ИАК), трансмиссионную электронную микроскопию (ТЭМ) и молекулярно-генетическую диагностику.

ТЭМ и ИАК позволяют выявить уровень расщепления в биоптатах кожи больных для дифференциальной диагностики между основными типами ВБЭ [1]. Методы генетической диагностики позволяют определить мутации в генах структурных белков дермо-эпидермального соединения, соответствующие определенным клиническим подтипам ВБЭ [42].

Трансмиссионная электронная микроскопия

ТЭМ позволяет визуализировать специфические ультраструктуры (кератиновые филаменты, десмосомы, полудесмосомы, супрабазальные плотные пластинки, якорные фибриллы и филаменты) и дать их количественную характеристику, характерную для определенных клинических подтипов ВБЭ [43]. Однако в настоящее время ТЭМ применяется редко, так как представляет собой трудоемкий метод, требующий наличия дорогостоящего оборудования и обученного персонала с большим опытом проведения исследования для диагностики ВБЭ [42, 43].

Иммунофлюоресцентное антигенное картирование

Иммунофлюоресцентное антигенное картирование (ИАК) позволяет определить не только уровень формирования пузыря, но и дефицит структурных белков эпидермиса и дермо-эпидермального соединения [44]. Установление клинического подтипа ВБЭ становится возможным при выявлении отсутствия или де-

фицита определенного белка. Полученная информация о нарушениях экспрессии белков кожи позволяет ограничить количество генов, которые необходимо изучить в ходе последующего молекулярно-генетического исследования [1].

Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование рекомендуется проводить всем пациентам с ВБЭ, поскольку определение мутации и типа наследования необходимо для прогнозирования течения заболевания, планирования семьи, пренатальной диагностики и для назначения персонализированных методов терапии [45].

Выявление мутаций имеет ценное значение для накопления научных данных о заболевании, поскольку в последнее время возросло число новых ранее не описанных клинических фенотипов [46]. Точные знания о характере и локализации мутации также необходимы для создания клеточных культур, используемых в исследованиях, и для разработки методов генной терапии.

Методы терапии врожденного буллезного эпидермолиза

В настоящее время патогенетические методы лечения ВБЭ находятся на разных этапах клинических исследований. Применяемое в настоящее время лечение является симптоматическим и направлено на ускорение заживления эрозивно-язвенных дефектов кожи и слизистых оболочек внутренних органов, предотвращение развития вторичной инфекции и коррекцию осложнений и сопутствующей патологии [47].

Наружная терапия — основной метод лечения. Она заключается в обработке пузырей и эрозий/язв растворами антисептиков, регулярных перевязках с применением атравматичных неадгезивных перевязочных средств [48]. Больным также назначается лечение для купирования боли и зуда, которые препятствуют нормальному заживлению и значительно снижают качество жизни пациентов [49, 50]. При наличии железодефицитной анемии, которая часто встречается при тяжелых протекающих подтипах ПгрБЭ и ДБЭ, показано назначение препаратов железа, желательно в парентеральной форме [51].

У больных ВБЭ с поражением слизистой оболочки полости рта/глотки/пищевода наблюдается недостаточность питания [52], поэтому данной категории больных назначается нутритивная поддержка высокобелковыми и высокоэнергетическими смесями [53].

При развитии у больных ВБЭ вторичного инфицирования применяются повязки с содержанием противомикробных и антисептических средств, системные и топические антибактериальные препараты [47, 48, 54].

Патогенетические методы терапии ВБЭ

Среди современных и перспективных методов лечения ВБЭ выделяют белковую, клеточную и генную терапию [55]. Белковая терапия заключается во внутривенном или внутривенном введении в отдельные участки кожи белка, который у пациента либо отсутствует, либо является дефектным [56]. Рекомбинантный белок вводится внутривенно или внутривенно. Проведенные доклинические исследования белковой терапии продемонстрировали перспективные результаты, однако для лечения пациентов требуется дальнейшее изучение и совершенствование этого метода [57].

Клеточная терапия

Клеточная терапия заключается во введении в организм человека аутологичных или аллогенных клеточных культур, способных заменить функцию генетически поврежденных клеток [58]. Цель клеточной терапии при дистрофическом буллезном эпидермолизе — заживление дефектов кожи и предупреждение их образования в последующем за счет повышения количества коллагена VII типа в зоне базальной мембраны [59]. Основным источником коллагена VII типа в коже являются фибробласты и кератиноциты [60]. Фибробласты являются простыми для культивирования, сохраняют в культуре диплоидный кариотип, имеют низкую экспрессию антигенов гистосовместимости после пассирования и характеризуются отсутствием онкогенного потенциала, что позволяет использовать культивируемые *in vitro* фибробласты человека в терапевтических целях [61, 62]. Низкая иммуногенность позволяет использовать для пересадки аллогенные фибробласты, полученные от неродственного пациенту донора. В отношении аллогенных фибробластов существует возможность быстрого накопления большого количества относительно недорогого клеточного материала, его криоконсервации и хранения больших запасов клеток для их срочного применения [62].

В нескольких клинических исследованиях I и II фазы с небольшим числом участников оценена эффективность и безопасность терапии больных РДБЭ методом внутрикожного введения аллогенных фибробластов [59, 63—65]. Использовали препарат аллогенных фибробластов, содержащий 20×10^6 клеток в 1 мл [64, 65]. Введение фибробластов осуществляли однократно в различные участки: в интактный участок кожи без пузыря, в дно эрозий или по краям эрозий. Было обнаружено, что внутрикожные инъекции фибробластов приводят к повышению экспрессии коллагена VII типа, увеличению количества якорных фибрилл в зоне дермоэпидермального соединения и ускорению заживления эрозий и язв. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было [59, 63—65].

Введение гемопоэтических стволовых клеток

Впервые трансплантация костного мозга на модели лабораторных мышей с РДБЭ была проведена в работе Tolar J. и соавт. в 2009 г. [66]. В результате проведенного исследования было отмечено увеличение экспрессии коллагена VII типа и возникновение рудиментарных якорных фибрилл в зоне базальной мембраны в области имеющихся дефектов кожи, что указывает на то, что часть гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) способна участвовать в процессе заживления [66]. Данная работа стала основой для клинических исследований с применением ГСК у больных ВБЭ [67].

В 2010 г. в публикации Wagner J. и соавт. впервые описана процедура трансплантации аллогенного костного мозга 6 больным РДБЭ. Это исследование с применением системной клеточной терапии у больных РДБЭ показало, что донорские клетки мигрируют к местам повреждения и эффект поддерживается на протяжении длительного времени. В результате проведенного лечения у 5 больных наблюдалось значительное уменьшение образования пузырей, улучшение заживления, повышение экспрессии коллагена VII типа и образование якорных фибрилл. Существенным недостатком процедуры является тяжелая переносимость в связи с проведением полной миелоабляции.

Результаты данной работы также предполагают использование генетически скорректированных аутологичных ГСК [68].

Введение мезенхимальных стволовых клеток

По данным Sasaki M. Et al. (2008), мезенхимальные стволовые клетки (МСК) играют роль в заживлении ран, которая продемонстрирована на лабораторных животных. Это обусловлено мультипотентностью МСК, которая позволяет им дифференцироваться в различные виды клеток, в том числе и в фибробласты [69]. Petrof и соавт. (2015) провели исследование с внутривенным введением аллогенных МСК 10 детям с РДБЭ. Клинически отмечалось уменьшение тяжести проявлений заболеваний и улучшение качества жизни пациентов [70]. Недостатком аллогенной трансплантации клеточных культур является поиск доноров. Однако благодаря получению индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (иПСК) [71, 72] появилась возможность применения аутологичной клеточной трансплантации при ВБЭ. Эффективность данного метода была продемонстрирована в исследованиях с моделями серповидноклеточной анемии, дистрофии Лейдена и дегенерации макулы [73—75]. В исследовании с лабораторными мышами после трансплантации иПСК терминально дифференцированные клетки кожи и костного мозга практически не вызвали иммунного ответа [76]. У больных РДБЭ и ПгрБЭ также были выделены иПСК, что может стать основой для создания персонализированной клеточной терапии [77, 78].

Все проведенные клинические исследования с применением различных клеточных культур продемонстрировали хорошие результаты в виде улучшения эпителизации эрозивно-язвенных дефектов кожи и повышения экспрессии коллагена VII типа в зоне базальной мембраны. Однако к существенному недостатку процедур относится кратковременность эффекта.

Генная терапия

Наиболее распространенный метод генной терапии — применение вирусных векторов. Для лечения РДБЭ были разработаны аденовирусные, ретровирусные и лентивирусные векторы [79]. Ретровирусные векторы использовали для трансдукции фибробластов, которые затем вводили в мышиную модель РДБЭ. В результате исследования продемонстрировано, что модифицированные фибробласты способны увеличивать экспрессию коллагена VII типа и образовывать функционально активные якорные фибриллы, и как следствие, приводить к клиническому улучшению [79, 80]. В работах Gache Y., Baldeschi C., Del Rio M. et al. (2001) и Titeux M., Pendaries V., Zanta-Boussif M. A. et al. (2010) из модифицированных клеток от больного РДБЭ были

выращены кожные лоскуты [80, 81]. Впервые ретровирусные векторы в лечении РДБЭ были использованы для трансдукции кератиноцитов, содержащих человеческий ген COL7A1 [81]. Из модифицированных кератиноцитов затем были выращены эпидермальные лоскуты для аутологичной терапии. После проведенного лечения клинический эффект наблюдался в течение 12 месяцев.

Аденовирусные векторы также использовались для коррекции мутаций в кератиноцитах и фибробластах больных РДБЭ. Кроме того, эти клетки затем были преобразованы в иПСК [82]. Скорректированные иПСК дифференцировались в кератиноциты, способные продуцировать нормальный коллаген VII типа и образовывать все слои эпидермиса. Модифицированные фибробласты, полученные с помощью лентивирусных векторов, в эксперименте показали свою способность экспрессировать коллаген VII типа в кожных лоскутах иммунодефицитных мышей [83].

В 2017 г. в работе Hirsch et. al впервые была проведена трансплантация эпидермальных лоскутов на 80% поверхности туловища пациенту 7 лет, с тяжелым генерализованным ПгрБЭ. Эпидермальные лоскуты содержали генетически модифицированные кератиноциты, полученные из биоптатов кожи больного. Культура кератиноцитов с мутацией в гене LAMB3 была скорректирована с применением ретровирусных векторов. В течение 3-летнего периода наблюдения после терапии у пациента не наблюдалось появления пузырей или эрозий даже после механического воздействия, также был восстановлен тургор кожи. В биоптатах кожи, полученных после трансплантации, экспрессия ламинина-332 соответствовала уровню экспрессии в биоптатах кожи здоровых добровольцев [84].

Заключение

В настоящее время результаты экспериментальных и клинических исследований с применением различных методов белковой, клеточной и генной терапии свидетельствуют о возможности увеличения содержания структурных белков в зоне дермо-эпидермального соединения и клинической эффективности в виде сокращения сроков заживления длительно существующих дефектов кожи у больных буллезным эпидермолизом. Методы генной терапии вызывают наибольший интерес исследователей, поскольку они воздействуют на причину развития ВБЭ.

Дальнейшие разработка и совершенствование данных методов позволят улучшить качество жизни таких пациентов, отсрочить развитие плоскоклеточного рака кожи и увеличить продолжительность жизни больных ВБЭ. ■

Литература/References

1. Fine J.D., Bruckner-Tuderman L., Eady R.A. et al. Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 1103—1126.
2. <https://report.nih.gov/nihfactsheets/ViewFactSheet.aspx?csid=126>
3. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.06.2012) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Fed-

eral Law of November 21, 2011 No. 323-FZ (as amended on June 25, 2012) "On the Basics of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation".]

4. Fine J.D. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol* 2016; 152 (11): 1231.

5. Danescu S., Has C., Senila S. et al. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Romania and genotype-phenotype correlations in patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 (5): 899—903.
6. Pavčić Z., Kmet-Vizintin P., Kansky A., Dobrić I. Occurrence of hereditary bullous epidermolyses in Croatia. *Pediatr Dermatol*. 1990; 7 (2): 108—110.
7. Kho Y.C., Rhodes L.M., Robertson S.J. et al. Epidemiology of epidermolysis bullosa in the antipodes: the Australasian Epidermolysis Bullosa Registry with a focus on Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 2010; 146: 635—640.
8. McKenna K., Walsh M., Bingham E. Epidermolysis bullosa in Northern Ireland. *Br J Dermatol*. 1992; 127 (4): 318—321.
9. Horn H.M., Priestley G.C., Eady R.A., Tidman M.J. The prevalence of epidermolysis bullosa in Scotland. *Br J Dermatol* 1997; 136 (4): 560—564.
10. Кубанов А.А., Альбанова В.И., Карамова А.Э., Чикин В.В., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии* 2015; 3: 21—30. [Kubanov A.A., Albanova V.I., Karamova A.E., Chikin V.V., Melekhina L.Ye., Bogdanova Ye.V. Prevalence of hereditary epidermolysis bullosa in the Russian Federation *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2015; 3: 21—30 (Russia).]
11. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Чикин В.В., и др. Эпидемиология и состояние оказания медицинской помощи больным врожденным буллезным эпидермолизом в Российской Федерации. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2018; 73 (6): 420—430. [Kubanov A.A., Karamova A.A., Chikin V.V., Bogdanova E.V., Monchakovskaya E.S. Epidemiology and Providing of Healthcare for Patients with Inherited Epidermolysis Bullosa in the Russian Federation *Annals of the Russian academy of medical sciences* 2018; 73 (6): 420—430 (Russia).]
12. Has C., Nyström A., Saeidian A.H., BrucknerTuderman L., Uitto J. Epidermolysis bullosa: Molecular pathology of connective tissue components in the cutaneous basement membrane zone. *Matrix Biol* 2018; 7172: 31329.
13. Has C., Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes. *Exp Dermatol*. 2018; 00: 1—7.
14. Lin Z., Li S., Feng C. et al. Stabilizing mutations of KLHL24 ubiquitin ligase cause loss of keratin 14 and human skin fragility. *Nat Genet* 2016; 48: 1508—1516.
15. Lee J.Y.W., Liu L., Hsu C.-K. et al. Mutations in KLHL24 Add to the Molecular Heterogeneity of Epidermolysis Bullosa Simplex. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 1378—1380.
16. He Y., Maier K., Leppert J. et al. Monoallelic Mutations in the Translation Initiation Codon of KLHL24 Cause Skin Fragility. *Am J Hum Genet* 2016; 99: 1395—1404.
17. Kim S., Coulombe P.A. Intermediate filament scaffolds fulfill mechanical, organizational, and signaling functions in the cytoplasm. *Genes Dev* 2007; 21: 1581—97.
18. Vahidnezhad H., Youssefian L., Saeidian A.H. et al. Recessive mutation in tetraspanin CD151 causes Kindler syndrome-like epidermolysis bullosa with multi-systemic manifestations including nephropathy. *Matrix Biol* 2018; 66: 22—33.
19. Gostyrńska K.B., Nijenhuis M., Lemmink H. et al. Mutation in exon 1a of PLEC, leading to disruption of plectin isoform 1a, causes autosomal-recessive skin-only epidermolysis bullosa simplex. *Hum Mol Genet*. 2015; 24 (11): 3155—62.
20. Liu L., Dopping-Hepenstal P.J., Lovell P.A. et al. Autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex due to loss of BPAG1-e expression. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 742—744.
21. Takeichi T., Nanda A., Liu L. et al. Founder mutation in dystonin-e underlying autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex in Kuwait. *Br J Dermatol* 2015; 172 (2): 527—31.
22. Turcan I., Pasmooij A.M.G., Gostyrński A. et al. Epidermolysis Bullosa Simplex Caused by Distal Truncation of BPAG1-e: An Intermediate Generalized Phenotype with Prurigo Papules. *J Invest Dermatol* 2017; 137 (10): 2227—30.
23. He Y., Leppert J., Steinke H. et al. Homozygous Nonsense Mutation and Additional Deletion of an Amino Acid in BPAG1e Causing Mild Localized Epidermolysis Bullosa Simplex. *Acta Derm Venereol* 2017; 97 (5): 657—9.
24. Cappuccio G., Pinelli M., Torella A. et al. Expanding the phenotype of DST-related disorder: a case report suggesting a genotype/phenotype correlation. *Am J Med Genet A* 201; 173 (10): 2743—6.
25. McGrath J.A., Stone K.L., Begum R. et al. Germline Mutation in EXPH5 Implicates the Rab27B Effector Protein Slac2-b in Inherited Skin Fragility. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 1115—1121.
26. Pigors M., Schwieger-Briel A., Leppert J. et al. Molecular heterogeneity of epidermolysis bullosa simplex: contribution of EXPH5 mutations. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 842—845.
27. Malchin N., Sarig O., Grafi-Cohen M. et al. A novel homozygous deletion in EXPH5 causes a skin fragility phenotype. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41: 915—918.
28. Rashidghamat E., Ozoemena L., Liu L., McGrath J.A., Martinez A.E., Mellerio J.E. Mutations in EXPH5 (exophilin-5) underlie a rare subtype of autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex. *Br J Dermatol* 2016; 174 (2): 452—453.
29. Has C., Sparta G., Kiritsi D. et al. Integrin alpha3 mutations with kidney, lung, and skin disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 1508—14.
30. Nicolaou N., Margadant C., Kevelam S.H. et al. Gain of glycosylation in integrin alpha3 causes lung disease and nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2012; 122: 4375—87.
31. Yalcin E.G., He Y., Orhan D., Pazzagli C., Emiralioglu N., Has C. Crucial role of posttranslational modifications of integrin $\alpha 3$ in interstitial lung disease and nephrotic syndrome. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 3679—88.
32. Lovric S., Fang H., Vega-Warner V. et al. Rapid detection of monogenic causes of childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9: 1109—1116.
33. Shukrun R., Vivante A., Pleniceanu O. et al. A Human Integrin- $\alpha 3$ Mutation Confers Major Renal Developmental Defects. *PLoS ONE* 2014; 9 (3): e90879.
34. Fine J.D. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5—12.
35. Fine J.D., Johnson L.B., Weiner M. et al. Pseudosyndactyly and musculoskeletal deformities in inherited epidermolysis bullosa (EB): experience of the National EB Registry, 1986—2002. *J Hand Surg (British and European Volume)* 200; 30B: 14—22.
36. Fine J.D., Mellerio J. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: Part I. Other organs. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 367—384.
37. Fine J.D., Mellerio J. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: Part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 387—402.
38. Fine J.D., Johnson L.B., Weiner M., Suchindran C. Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *J Pediatr* 2008; 152: 276—280.
39. Zidorio A.P.C., Dutra E.S., Leão D.O.D., Costa I.M.C. Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: Literature review. *An. Bras. Dermatol.* 2015; 90: 217—223.
40. Fine J.D., Johnson L.B., Weiner M., Li K.P., Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the national EB registry experience, 1986—2006. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 203—211.
41. Mellerio J.E., Robertson S.J., Bernardis C., Diem A., Fine J.D., George R., et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol* 2016; 174: 56—67.
42. Fine J.D., Eady R.A., Bauer E.A. et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the third international consensus

- meeting on diagnosis and classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 931—950.
43. Eady R.A.J., Dopping-Hepenstal P.J.C. Transmission electron microscopy for the diagnosis of epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28 (2): 211—222.
 44. Rao R., Mellerio J., Bhogal B.S., Groves R. Immunofluorescence antigen mapping for hereditary epidermolysis bullosa. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78: 692—7.
 45. Takeichi T., Nanda A., Liu L. et al. Impact of next generation sequencing on diagnostics in a genetic skin disease clinic. *Exp Dermatol* 2013; 22: 825—831.
 46. He Y., Balasubramanian M., Humphreys N. et al. Intronic ITGA3 Mutation Impacts Splicing Regulation and Causes Interstitial Lung Disease, Nephrotic Syndrome and Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 1056—1059.
 47. Denyer J., Pillay E., Clapham J. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. *An International Consensus. Wounds International* 2017.
 48. El Hachem M., Zambruno G., Bourdon-Lanoy E. et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014; 9: 76.
 49. Woo K.Y. Exploring the effects of pain and stress on wound healing. *Adv. Skin Wound Care* 2012; 25: 38—44.
 50. Kiecolt-Glaser J., Marucha P., Malarkey W., Mercado A., Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 1995; 346 (8984): 1194—6.
 51. Hwang S.J.E., Daniel B., Fergie B., Davey J., Murrell D.F. Prevalence of anemia in patients with epidermolysis bullosa registered in Australia. *IJWD*. 2015; 1 (1): 37—40.
 52. Haynes L. Clinical practice guidelines for nutritional support in children with epidermolysis bullosa including THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise in EB). London: Great Ormond Street Hospital; 2007. 36 p.
 53. Zidorio A.P., Dutra E.S., Leão D.O., Costa I.M. Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: literature review. *An Bras Dermatol* 2015; 90: 217—223.
 54. Pope E., Lara-Corrales I., Mellerio J. et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 904—917.
 55. Rashidghamat E., McGrath J.A. Novel and emerging therapies in the treatment of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Intractable Rare Dis Res* 2017; 6: 6—20.
 56. Woodley D.T., Keene D.R., Atha T. et al. Injection of recombinant human type VII collagen restores collagen function in dystrophic epidermolysis bullosa. *Nat Med* 2004; 10 (7): 693—695.
 57. Remington J., Wang X., Hou Y. et al. Injection of recombinant human type VII collagen corrects the disease phenotype in a murine model of dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol Ther* 2009; 17: 26—33.
 58. Uitto J., Has C., Bruckner-Tuderman L. Cell-based therapies for epidermolysis bullosa — from bench to bedside. *J Dtsch Dermatol Ges*; 2012; 10 (11): 803—807.
 59. Wong T., Gammon L., Liu L. et al. Potential of fibroblast cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2179—2189.
 60. Kühn T., Mezger M., Hausser I. et al. Collagen VII Half-Life at the Dermal-Epidermal Junction Zone: Implications for Mechanisms and Therapy of Genodermatoses. *J Invest Dermatol* 2016; 136 (6): 1116—23.
 61. Chen M., Woodley D.T. Fibroblasts as target cells for DEB gene therapy. *J Invest Dermatol* 2006; 126 (4): 708—710.
 62. Sriram G., Bigliardi P.L. and Bigliardi-Qi M. Fibroblast heterogeneity and its implications for engineering organotypic skin models in vitro. *Europ J Cell Biol* 2015; 94: 483—512.
 63. Nagy N., Almaani N., Tanaka A. HB-EGF induces COL7A1 expression in keratinocytes and fibroblasts: possible mechanism underlying allogeneic fibroblast therapy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2011; 131 (8): 1771—1774.
 64. Petrof G., Martinez-Queipo M., Mellerio J.E., Kemp P., McGrath J.A. Fibroblast cell therapy enhances initial healing in recessive dystrophic epidermolysis bullosa wounds: Results of a randomized, vehicle-controlled trial. *Br J Dermatol* 2013; 169: 1025—1033.
 65. Venugopal S.S., Yan W., Frew J.W. A phase II randomized vehicle-controlled trial of intradermal allogeneic fibroblasts for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*; 2013; 69 (6): 898—908.
 66. Tolar J., Ishida-Yamamoto A., Riddle M. et al. Amelioration of epidermolysis bullosa by transfer of wild-type bone marrow cells. *Blood* 2009; 113: 1167—74.
 67. Wagner J.E., Ishida-Yamamoto A., McGrath J.A. et al. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med* 2010; 363: 629—39.
 68. Tolar J., Wagner J.E. Allogeneic blood and bone marrow cells for the treatment of severe epidermolysis bullosa: repair of the extracellular matrix. *Lancet* 2013; 382 (9899): 1214—1223.
 69. Sasaki M., Abe R., Fujita Y., Ando S., Inokuma D., Shimizu H. Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type. *J Immunol* 2008; 180: 2581—7.
 70. Petrof G., Lwin S.M., Martinez-Queipo M. et al. Potential of Systemic Allogeneic Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Children with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 2319—2321.
 71. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663—76.
 72. Yu J., Vodyanik M.A., Smuga-Otto K. et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007; 318: 1917—20.
 73. Hanna J., Wernig M., Markoulaki S. et al. Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPSC cells generated from autologous skin. *Science* 2007; 318: 1920—3.
 74. Tedesco F.S., Gerli M.F., Perani L. et al. Transplantation of genetically corrected human iPSC-derived progenitors in mice with limb-girdle muscular dystrophy. *Sci Transl Med* 2012; 4: 140ra89.
 75. Mandai M., Watanabe A., Kurimoto Y. et al. Autologous induced stemcell-derived retinal cells for macular degeneration. *N Engl J Med* 2017; 376: 1038—46.
 76. Araki R., Uda M., Hoki Y. et al. Negligible immunogenicity of terminally differentiated cells derived from induced pluripotent or embryonic stem cells. *Nature* 2013; 494: 100—4.
 77. Tolar J., Xia L., Riddle M.J. et al. Induced pluripotent stem cells from individuals with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 848—56.
 78. Tolar J., Xia L., Lees C.J. et al. Keratinocytes from induced pluripotent stem cells in junctional epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 562—5.
 79. Jackow J., Titeux M., Portier S. et al. Gene-corrected fibroblast therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa using a self-inactivating COL7A1 retroviral vector. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 1346—54.
 80. Gache Y., Allegra M., Bodemer C., Pisani-Spadafora A., de Prost Y., Ortonne J.P., Meneguzzi G. Genetic bases of severe junctional epidermolysis bullosa presenting spontaneous amelioration with aging. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2453—2461.
 81. Titeux M., Pendaries V., Zanta-Boussif M.A. et al. SIN retroviral vectors expressing COL7A1 under human promoters for ex vivo gene therapy of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol Ther* 2010; 18: 1509—18.
 82. Sebastiano V., Zhen H.H., Haddad B. et al. Human COL7A1-corrected induced pluripotent stem cells for the treatment of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Sci Transl Med* 2014; 6: 264ra163.

83. Georgiadis C., Syed F., Petrova A. et al. Lentiviral engineered fibroblasts expressing codon-optimized COL7A1 restore anchoring fibrils in RDEB. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 284—92.

84. Hirsch T., Rothoef T., Teig N. et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature* 2017; 551: 327—332.

Информация об авторах

Алексей Алексеевич Кубанов — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России; e-mail: alex@cnikvi.ru

Арфеня Эдуардовна Карамова — к.м.н., заведующий отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Екатерина Сергеевна Мончаковская — младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России; e-mail: monchakovskaya@cnikvi.ru

Information about the authors

Alexey A. Kubanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: alex@cnikvi.ru

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; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Ekaterina S. Monchakovskaya — Junior Research Fellow, Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: monchakovskaya@cnikvi.ru

<https://doi.org/10.25208/vdv548-2020-96-1-18-27>

Васкулиты кожи: классификация, диагностика и дифференциальная диагностика (часть 1)

Хайрутдинов В. Р.*, Белоусова И. Э., Самцов А. В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Васкулиты кожи — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся воспалением стенки кровеносных сосудов кожи. Многообразие васкулитов кожи, их клиническое сходство, отсутствие четких диагностических критериев и единой терминологии обуславливают крайне сложный процесс диагностики данной группы заболеваний. Дерматовенеролог нередко является первым специалистом, осуществляющим диагностику васкулита. В настоящее время отсутствует единая «монодисциплинарная» классификация сосудистых повреждений, нет общепринятой терминологии и классификации васкулитов кожи. В отечественной дерматовенерологии васкулиты классифицируют по морфологическим элементам кожной сыпи, а не по этиологии и патогенезу. Это вносит трудности в понимание диагноза разными специалистами, соблюдение преемственности в ведении пациентов.

В статье представлена номенклатура васкулитов международной консенсусной конференции Чапел-Хилл 2012 г., дополненная органоспецифическими васкулитами кожи, приведено описание патоморфологических и клинических проявлений данной группы дерматозов, обобщены сведения о современной тактике лечения.

Ключевые слова: васкулиты кожи, классификация васкулитов, номенклатура васкулитов международной консенсусной конференции Чапел-Хилл 2012 г., СНСС2012, лейкоцитокластический васкулит, лечение васкулитов.

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

Для цитирования: Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э., Самцов А. В. Васкулиты кожи: классификация, диагностика и дифференциальная диагностика (часть 1). Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (1): 18–27. <https://doi.org/10.25208/vdv548-2020-96-1-18-27>

Cutaneous vasculitis: classification, diagnosis and differential diagnosis (part 1)

Vladislav R. Khairutdinov*, Irena E. Belousova, Aleksey V. Samtsov

Federal state budgetary educational institution of higher military education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" of the Russian Ministry of Defense
Akademika Lebedeva str., bldg 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

Cutaneous vasculitis is a heterogeneous group of diseases caused by inflammation of the blood vessel wall of the skin. The variety of cutaneous vasculitis, their clinical similarity, lack of clear diagnostic criteria and common terminology cause an extremely complex process of diagnosis of this group of diseases. A dermatologist is often the first specialist to diagnose vasculitis. Currently there is no single "monodisciplinary" classification of vascular damage, there is no generally accepted terminology and classification of cutaneous vasculitis. In domestic dermatovenerology, vasculitis is classified according to the morphological elements of the skin rash, and not by etiology and pathogenesis. This makes it difficult for different specialists to understand the diagnosis and maintain continuity in the management of patients. The article presents the nomenclature of vasculitis of the 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides, supplemented by organ-specific cutaneous vasculitis, describes the pathomorphological and clinical manifestations of this group of dermatoses, summarizes information about modern treatment tactics.

Keywords: cutaneous vasculitis, classification of vasculitis, Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides, CHCC2012, leukocytoclastic vasculitis, treatment of vasculitis.

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

For citation: Vladislav R. Khairutdinov, Irena E. Belousova, Aleksey V. Samtsov. Cutaneous vasculitis: classification, diagnosis and differential diagnosis (part 1). Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020; 96 (1): 18–27. <https://doi.org/10.25208/vdv548-2020-96-1-18-27>

■ В настоящее время нет общепринятой терминологии и классификации васкулитов и сосудистых нарушений кожи. Этот вопрос является одним из наиболее сложных, запутанных и дискуссионных не только в дерматовенерологии, но и в других дисциплинах. Дополнительные трудности в работе различных специалистов, соблюдении преемственности в ведении пациентов с васкулитами обусловлены существованием нескольких «монодисциплинарных» классификаций и определений сосудистых повреждений. Наиболее полная информация о васкулитах представлена в номенклатуре васкулитов международной консенсусной конференции Чепел-Хилл 2012 г. (Chapel Hill — СНСС2012). Номенклатура Чепел-Хилл не является классификацией, в ней нет диагностических критериев. Она включает информацию о всех формах васкулитов, достаточно объемна и неудобна для клинической работы. Основная цель создания номенклатуры СНСС2012 — это построение единого междисциплинарного подхода в понимании проблемы сосудистых повреждений, формулировка определений, согласованных всеми специалистами. Классификация васкулитов в номенклатуре Чепел-Хилл 2012 г. осуществляется в зависимости от диаметра поражаемых сосудов, этиологии и патогенетических особенностей воспалительного процесса [1, 2].

В отечественной дерматовенерологии все еще используется классификация васкулитов, разработанная на основе номенклатуры Чепел-Хилл 1994 г. В ее основу положен принцип классификации заболеваний не по этиологии и патогенезу, а по морфологическим элементам кожной сыпи. Недостатком подобного подхода является объединение совершенно разных васкулитов, сходных по клиническим проявлениям, в один дерматоз, и наоборот, разделение одного заболевания, характеризующегося различными элементами сыпи, на несколько васкулитов. Например, хорошо известный дерматовенерологам термин «папуло-некротический васкулит», согласно последним иммунологическим и патоморфологическим исследованиям, объединяет ANCA-ассоциированные васкулиты, IgA- и IgM/IgG васкулиты, лекарственно-индуцированные васкулиты и васкулиты, ассоциированные со злокачественными новообразованиями, васкулиты, ассоциированные с вирусным гепатитом В [1—3].

Кожа является одним из наиболее часто поражаемых органов при васкулитах. Номенклатура Чепел-Хилл 2012 г. не подходит для использования в практической деятельности. Для стандартизации определений, диагностических критериев и валидации классификации недавно была создана специальная рабочая группа экспертов, в которую вошли специалисты Европейской академии дерматологии, Американского общества дерматологов и ревматологов и др. (формирование дерматологической номенклатуры — D-CHCC) [2, 3].

Определение

Васкулиты кожи — гетерогенная группа заболеваний, причиной которых является воспаление стенки кровеносных сосудов кожи. Системный васкулит — это васкулит с поражением как минимум одного органа, кроме кожи [2].

Эпидемиология

Васкулиты относятся к редким заболеваниям. Значение показателя распространенности всех васкулитов варьирует, по оценке разных исследователей, от 0,4 до 14 и более случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость васкулитами сосудов малого диаметра в среднем составляет 3 случая на 100 тыс. населения в год. У детей наиболее часто встречается IgA-васкулит — 3—27 случаев на 100 тыс. населения в год [4—8].

Классификация

Васкулиты кожи включают несколько клинических вариантов поражения сосудов (табл. 1) [1]:

1. Поражение кожи как одно из проявлений (симптом) системного васкулита.
2. Системные васкулиты с преимущественным поражением кожи.
3. Органоспецифические васкулиты (васкулиты одного органа).

Согласно номенклатуре Чепел-Хилл 2012 г., сосуды делятся на малые и средние в зависимости от их структуры и функции, а не диаметра. К сосудам малого диаметра относятся интрапаренхимальные малые артерии, артериолы, капилляры, посткапиллярные венулы и малые вены. Сосуды среднего диаметра включают магистральные артерии и вены, а также их начальные ветви. К сосудам крупного диаметра относятся аорта и ее основные ветви. В дерме и подкожной клетчатке есть только сосуды малого диаметра, однако при васкулитах сосудов крупного или среднего диаметра более мелкие сосуды также могут в той или иной степени вовлекаться в воспалительный процесс.

При васкулитах кожи обычно наблюдается поражение сосудов малого диаметра, которые делят на две большие группы: ANCA-ассоциированные (ANCA — antineutrophil cytoplasmic antibodies — антинейтрофильные цитоплазматические антитела) и васкулиты, обусловленные отложением иммунных комплексов [9—10].

ANCA-ассоциированные васкулиты дифференцируют на основании клинических проявлений и патоморфологических изменений. Выделяют следующие клинические формы: микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом (устар. гранулематоз Вегенера) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (устар. болезнь Чарга — Стросса). Дополнительно, на основании серологических исследований, ANCA-ассоциированные васкулиты делят на ANCA-позитивные — с антителами к миелопероксидазе (MPO-ANCA) и к протеиназе-3 (PR3-ANCA), а также ANCA-негативные. Следует отметить, что эти клинико-морфологические формы и серотипы ANCA имеют значение для прогнозирования исходов заболевания [9—10].

В ряде наблюдений авторы описывают ограниченное поражение кожи при системных ANCA-ассоциированных васкулитах. В подавляющем большинстве случаев это васкулиты, индуцированные лекарственными препаратами (лекарственно-индуцированный ANCA-ассоциированный васкулит), при которых чаще выявляются антитела MPO-ANCA, чем PR3-ANCA. Критерием диагностики является наличие связи между приемом медикаментов и началом развития изменений в коже, а также быстрое разрешение высыпаний после прекращения поступления лекарственного препарата в организм [11—13].

Таблица 1. Варианты вовлечения сосудов кожи, согласно номенклатуре васкулитов международной консенсусной конференции (Чапел-Хилл 2012 — CHCC2012) [1, 2]
 Table 1. Variants of cutaneous vascular involvement according to the international consensus conference nomenclature of vasculitides (Chapel Hill 2012 — CHCC2012) [1, 2]

Категория	Варианты поражения кожи	
	проявление системного васкулита	системный васкулит с преимущественным поражением кожи или органоспецифический васкулит кожи
I. Васкулиты сосудов крупного диаметра:		
— Неспецифический аортоартериит (артериит Такаясу)	Нет	Нет
— Гигантоклеточный артериит	Редко	Нет
II. Васкулиты сосудов среднего диаметра:		
— Узелковый периартериит	Да	Да
— Болезнь Kawasaki	Нет	Нет
III. Васкулиты сосудов малого диаметра:		
1. ANCA-ассоциированные васкулиты:		
— Микроскопический полиангиит	Да	Да
— Гранулематоз с полиангиитом (болезнь Вегенера)	Да	Да
— Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (болезнь Чарга — Стросса)	Да	Да
2. Иммунокомплексные васкулиты:		
— Болезнь с образованием антител к базальной мембране клубочков (анти-GBM болезнь, устар. синдром Гудпасчера)	Нет	Нет
— Криоглобулинемический васкулит	Да	Да
— IgA-васкулит (болезнь Шенлейна — Геноха)	Да	Да
— Гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти-C1q васкулит)	Да	Да
I. Васкулит с вариабельным поражением сосудов:		
— Болезнь Бехчета	Да	Да
— Синдром Когана	Редко	Нет
II. Васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями:		
— Волчаночный васкулит	Да	Да
— Ревматоидный васкулит	Да	Да
— Васкулит при саркоидозе	Да	Да
— Васкулит при других системных заболеваниях	Да	Да
III. Васкулиты с установленной (вероятной) этиологией:		
— Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусным гепатитом C	Да	Да
— Васкулит, ассоциированный с вирусным гепатитом B	Да	Да
— Лекарственно-индуцированный иммунокомплексный васкулит	Да	Да
— Лекарственно-индуцированный ANCA-ассоциированный васкулит	Да	Да
— Септический васкулит	Да	Да
— Васкулит, ассоциированный со злокачественными новообразованиями	Да	Да
IV. Органоспецифические васкулиты — васкулиты одного органа (номенклатура CHCC2012 дополнена):		
— IgM/IgG васкулит	Нет	Да
— Нодулярный (узловатый) васкулит (индуративная эритема Базена)	Нет	Да
— Эритема возвышающаяся стойкая	Нет	Да
— Гипергаммаглобулинемический пятнистый васкулит (гиперглобулинемическая пурпура Вальденстрема)	Нет	Да
— Нормокомплементемический уртикарный васкулит	Нет	Да

Все васкулиты, обусловленные отложением иммунных комплексов, за исключением анти-GBM болезни (Glomerular Basement Membrane IgG antibody — болезнь с образованием антител к базальной мембране клубочков), могут поражать сосуды кожи. При IgA-васкулите (болезнь Шенлейна — Геноха, геморрагический васкулит) и IgM/IgG-васкулите отмечается воспаление посткапиллярных венул преимущественно нижних конечностей. Для других васкулитов, обусловленных отложением иммунных комплексов, характерно поражение не только посткапиллярных венул, но и других кровеносных сосудов, а также высыпания распространенного характера. Воспалительный процесс в сосудистой стенке развивается после фиксации на ней циркулирующих иммунных комплексов, образованных различными антигенами (инфекционные агенты, лекарственные препараты и др.) и антителами к ним. Воспаление приводит к повреждению эндотелия и окружающих тканей [14—16].

В номенклатуре Чапел-Хилл 2012 г. болезнь Бехчета и синдром Когана отнесены к васкулитам с вариабельным поражением сосудов.

Органоспецифические васкулиты (васкулиты одного органа) характеризуются клиническими, гистологическими и патофизиологическими отличиями от системных васкулитов. Номенклатура Чапел-Хилл, содержащая в разделе органоспецифических васкулитов лишь термин «кожный лейкоцитокластический васкулит», была дополнена экспертной группой дерматологов несколькими нозологическими формами [16].

Кроме васкулитов, выделяют другие сосудистые поражения кожи, такие как окклюзионные васкулопатии и пигментно-пурпурозные дерматозы (гемосидерозы).

Диагностика и дифференциальная диагностика

Пациенты с васкулитами кожи обычно предъявляют жалобы на наличие сыпи, чувство жжения и боли в области высыпаний, иногда беспокоит зуд.

Высыпания на коже могут быть представлены следующими первичными морфологическими элементами: геморрагическими пятнами (пурпура), нередко выступающими над уровнем кожи (геморрагические папулы, пальпируемая пурпура), узлами, пузырьками с геморрагическим содержимым, волдырями (существующими >24 часов). Наиболее часто встречаются мелкие (1—3 мм) геморрагические пятна — петехии. Геморрагические пятна могут иметь более крупные размеры (>3 мм) — экхимозы или сливаться, образуя сетчатый рисунок — ретикулярную пурпуру. Некоторые авторы с целью дифференциальной диагностики васкулитов и окклюзионных васкулопатий выделяют «воспалительный» и «невоспалительный» вариант пурпуры. В первом случае по периферии геморрагических пятен определяется выраженная эритема, свидетельствующая об активном (первичном) воспалительном процессе в дерме. Во втором — эритема отсутствует или минимальна, пурпура развивается вследствие окклюзии сосудов, которая практически не вызывает воспаления по периферии [16].

Вторичные элементы кожной сыпи включают точечные (очаговые) или обширные некрозы (инфаркты) кожи (в первом случае наблюдаются папуло-некротические высыпания, во втором — формирование струпа), язвы, поствоспалительные гиперпигментные пятна, рубцы (часто небольших размеров и округлой формы — «штампованные») [15, 17].

Высыпания могут локализоваться на любом участке кожи и видимых слизистых оболочках, но наиболее часто встречаются на нижних конечностях, особенно голенях и стопах, возможно усиление высыпаний в зонах компрессии. Количество элементов сыпи может варьировать от нескольких единиц до нескольких сотен или тысяч. Пурпура обычно появляется в течение нескольких дней и самостоятельно разрешается через 2—3 недели [15, 17].

Стандартного протокола обследования пациентов с васкулитами кожи не существует. Скрининговые тесты должны быть направлены на выяснение возможной причины развития заболевания и степени вовлечения других органов в воспалительный процесс. Выполняется клинический и биохимический (основные показатели метаболизма, функции печени и почек) анализы крови, общий анализ мочи, серологическое исследование крови на маркеры вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекцию, ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела. Специфические лабораторные тесты для большинства васкулитов отсутствуют, часто отмечаются неспецифические проявления системной воспалительной реакции — лейкоцитоз, повышенный уровень С-реактивного белка или артралгия, которые не являются достаточным доказательством васкулита и его системности. В ряде случаев в сыворотке больных определяют уровень криоглобулинов, антинейтрофильных цитоплазматических антител и антител к фактору комплемента C1q [18, 19].

Для верификации диагноза васкулита требуется проведение диагностической биопсии кожи с последующим гистологическим и, в ряде случаев, прямым иммунофлуоресцентным исследованием. Патоморфологические изменения при васкулитах кожи зависят от времени с момента развития процесса и проводимого лечения. Например, для диагностики лейкоцитокластического васкулита желательно выполнить биопсию в интервале 24—48 ч после появления высыпаний на коже. Прямое иммунофлуоресцентное исследование кожи необходимо проводить в еще более короткие сроки (8—24 ч) в связи с тем, что иммуноглобулины быстро разрушаются [15].

Термин «лейкоцитокластический васкулит» не отражает нозологическую принадлежность сосудистых поражений, является патоморфологическим определением типа (паттерна) повреждения стенки сосудов. Этот морфологический вариант воспаления может наблюдаться при различных васкулитах, отличающихся по механизму развития, а также при вторичных сосудистых поражениях (тканевая реакция по периферии язв, инфицированные повреждения). Для лейкоцитокластического васкулита характерны следующие изменения: наличие нейтрофильных гранулоцитов в стенке и вокруг поверхностных и глубоких сосудов дермы (периваскулярные нейтрофильные инфильтраты, в более старых очагах — смешанные инфильтраты), фрагменты ядер нейтрофилов (ядерная пыль, лейкоцитоклазия), отек, фибриноидный некроз и разрушение стенок сосудов, выход эритроцитов в окружающие ткани (рис. 1, 2) [14, 20].

Узелковый периартериит — некротизирующий системный артериит сосудов среднего или малого диаметра без развития гломерулонефрита, васкулита артериол, капилляров или венул, при котором не обнаруживаются антитела к цитоплазме нейтрофилов. При кожной форме узелкового периартериита

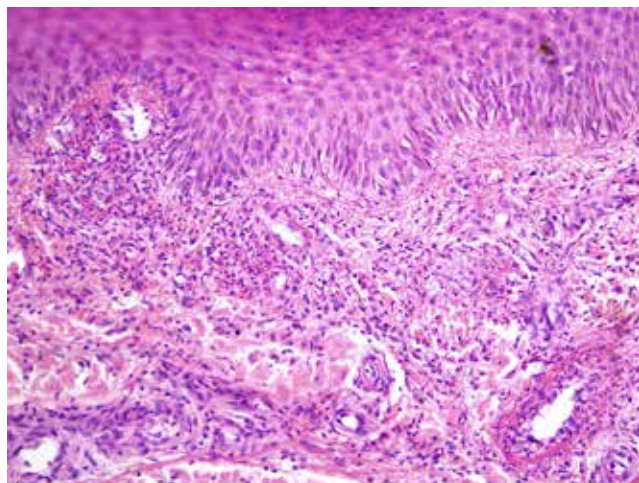


Рис. 1. Лейкоцитокластический васкулит. Нейтрофильные гранулоциты в стенке и вокруг поверхностных сосудов дермы, фрагменты ядер нейтрофилов (ядерная пыль, лейкоцитоклазия), отек, фибриноидный некроз стенок сосудов

Fig. 1. Leukocytoclastic vasculitis. Neutrophilic granulocytes in the wall and around the dermis' surface vessels, fragments of neutrophil nuclei (nuclear dust, leukocytoclasia), edema, and fibrinoid necrosis of vessel walls

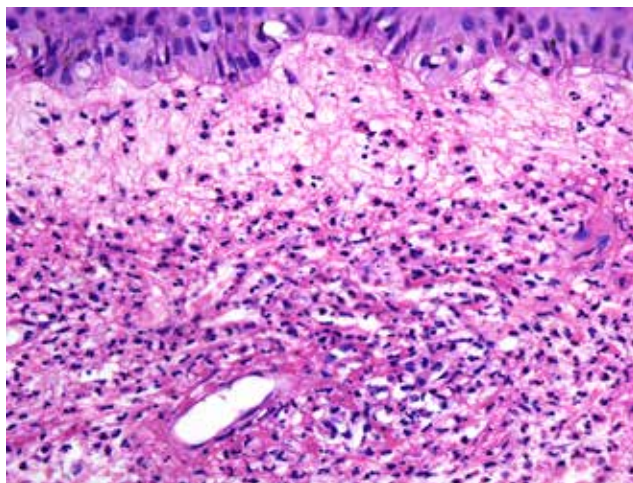


Рис. 2. Лейкоцитокластический васкулит. Выраженный отек сосочковой части дермы. Периваскулярный нейтрофильный инфильтрат с явлениями лейкоцитоклазии

Fig. 2. Leukocytoclastic vasculitis. Severe edema of the papillary dermis. Perivascular neutrophilic infiltrate with leukocytoclasia

поражаются малые артерии и артериолы в подкожной клетчатке, вены не затрагиваются. В дифференциальной диагностике узелкового периартериита с микроскопическим полиангиитом учитывается, что при первом заболевании всегда поражаются только артерии, но не посткапиллярные венулы. В отличие от нодулярного васкулита (индуративная эритема Базена) при узелковом периартериите воспаление не распространяется на адвентицию артерий и на дольки подкожной клетчатки [2, 9, 20].

ANCA-ассоциированные васкулиты в начале заболевания могут быть ограничены поражением только сосудов кожи. Наличие антител к цитоплазме нейтрофилов является обязательным условием для диагностики ANCA-ассоциированного васкулита, ограниченного кожей, поскольку клинические проявления заболевания характеризуются разнообразием, а диаметр поражаемых сосудов не является строго специфичным признаком [21].

Различают несколько патоморфологических вариантов поражения кожи при системных ANCA-ассоциированных васкулитах [9, 10]:

1. Лейкоцитокластический васкулит посткапиллярных венул дермы. Клинические проявления: геморрагические пятна, папулы, реже узлы.

2. Васкулит малых артерий или артериол. Клинически представлен «воспалительной» ретикулярной пурпурой или ливедо, узлами. В некоторых случаях могут наблюдаться очаговые некрозы (инфаркты) кожи.

3. Внесосудистое гранулематозное воспаление без васкулита (гранулематоз с полиангиитом и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом).

4. Другие слизисто-кожные поражения без васкулита (гиперпластический гингивит при гранулематозе с полиангиитом).

Микроскопический полиангиит является ANCA-ассоциированным васкулитом, при котором поражаются все кровеносные сосуды кожи малого диаметра (артериолы, капилляры, венулы), часто с лейкоцитоклазией,

и не встречаются отложения иммунных комплексов. Часто в процесс воспаления вовлекаются подкожные сосуды, включая артерии. При микроскопическом полиангиите отсутствует гранулематозное воспаление в коже или других органах [2, 9, 20].

При *гранулематозе с полиангиитом* происходит поражение тех же сосудов, что и при микроскопическом полиангиите, но в сопровождении гранулематозного инфильтрата. Формирование гранул может не затрагивать кровеносные сосуды, характерно палисадообразное расположение эпителиоидных и гигантских клеток вокруг очагов базофильных некрозов, количество эозинофилов незначительно. Может встречаться интерстициальный вариант гранулематозного воспаления [2, 9, 10].

Гистологическая картина изменений в коже при *эозинофильном гранулематозе с полиангиитом* включает периваскулярные эозинофильные инфильтраты в сочетании с проявлениями васкулита — от нейтрофильного лейкоцитокластического варианта (без выраженной лейкоцитоклазии) с обилием эозинофилов до васкулита артериол, малых артерий или вен. Внесосудистые изменения представлены диффузными интерстициальными инфильтратами в дерме, содержащими многочисленные эозинофилы и «фигуры пламени» — деградированные коллагеновые волокна с отложениями белков гранул эозинофилов, окруженные гистиоцитами и эозинофилами, а также дермальными гранулемами из палисадообразно расположенных макрофагов с примесью эозинофилов вокруг эозинофильных зон некробиоза (гранулема Чарга — Стросса). В анамнезе пациентов имеется бронхиальная астма [9, 10, 20].

ANCA-негативный вариант ANCA-ассоциированного васкулита встречается достаточно редко, обычно на начальных стадиях заболевания. Диагностика в таких ситуациях крайне затруднительна и осуществляется ретроспективно, после появления у пациента соответствующих антител [2].

Криоглобулинемический васкулит характеризуется развитием лейкоцитокластического васкулита

посткапиллярных венул (реже малых вен и артериол) с отложением депозитов из криоглобулинов в пораженных сосудах. В сыворотке крови больных обнаруживают криоглобулины II и III типа. Описаны случаи моноклональной криоглобулинемии I типа, однако при высоких титрах криоглобулинов I типа чаще наблюдается не васкулит, а окклюзионная васкулопатия, вызванная агрегацией криоглобулинов в просвете мелких сосудов. При окклюзионной васкулопатии у пациента нет клинических проявлений васкулита — пальпируемой пурпуры, наблюдается развитие геморрагических некрозов, характерна «невоспалительная» сетчатая пурпура [22—23].

Патоморфологические изменения при *IgA-васкулите* (устар. *пурпура Шенлейна — Геноха*) и *IgM/IgG-васкулите* практически неотличимы и имеют гистологическую картину лейкоцитокластического васкулита посткапиллярных венул (реже артериол и малых вен кожи) (см. рис. 1, 2). Дифференцировать заболевание можно методом прямой иммунофлуоресценции при верификации класса иммуноглобулинов, образующих депозиты в стенке кровеносных сосудов (IgA1 или IgM и IgG соответственно). Диагноз *IgA-васкулита* или *IgM/IgG-васкулита* устанавливаются в тех случаях, когда исключены другие васкулиты иммунных комплексов — криоглобулинемический, васкулиты при моноклональной гаммапатии, ревматоидном артрите, дерматомиозите, системной красной волчанке. Например, при выявлении криоглобулинов класса IgA устанавливается диагноз криоглобулинемический васкулит, а не болезнь Шенлейна — Геноха, так как *IgA-васкулит* по рекомендации ACR (American College of Rheumatology) диагностируется при наличии двух критериев из четырех: 1) пальпируемая пурпура; 2) возраст ≤ 20 лет; 3) острая боль в животе; 4) при гистологическом исследовании выявляют гранулоциты в стенке артериол или венул. По критериям EULAR/PRINTO/PRES (European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/Paediatric Rheumatology European Society) для подтверждения диагноза *IgA-васкулита* обязательно должны быть высыпания в виде пальпируемой пурпуры или петехий, с преобладающей локализацией на коже нижних конечностей, при отсутствии тромбоцитопении и коагулопатии, и одно из следующих условий: 1) боль в животе; 2) положительная реакция прямой иммунофлуоресценции с IgA; 3) артрит или артралгия; 4) поражение почек (гематурия или протеинурия) [2, 8, 23, 24].

При *гипокомплементемическом уртикарном васкулите* (*анти-C1q васкулит*) более чем у половины пациентов выявляются антитела к C1q фактору комплемента (анти-C1q). Патоморфологические изменения в коже представлены фибриноидным некрозом стенки сосудов с периваскулярной лейкоцитоклазией, ограниченным отеком сосочкового слоя дермы. При прямой иммунофлуоресценции в сосудистой стенке выявляются депозиты компонентов комплемента и иммуноглобулинов. Анти-C1q васкулит следует дифференцировать с нейтрофильным уртикарным дерматозом, который так же как и гипокомплементемический уртикарный васкулит, встречается у больных СКВ и при некоторых аутовоспалительных синдромах. При нейтрофильном уртикарном дерматозе на коже больных имеются бледные гиперемические пятна, папулы и бляшки, но не волдыри. При гистологическом исследовании кожи лейкоцитокластический васкулит не встречается, наблюдаются периваскулярные

и диффузные интерстициальные нейтрофильные инфильтраты, нейтрофильный эпидермотропизм — миграция нейтрофилов в эпидермис, волосяные фолликулы, сальные и потовые железы. *Нормокомплементемический уртикарный васкулит* относится к нейтрофильным дерматозам. Клинические проявления поражения кожи при этой форме васкулита не отличаются от анти-C1q васкулита. В сыворотке крови отмечается нормальный уровень фракций комплемента и не выявляются анти-C1q антитела. При обоих вариантах уртикарного васкулита выявляется изолированное поражение посткапиллярных венул, в то время как при васкулитах, ассоциированных с системными заболеваниями (СКВ, ревматоидный артрит и др.), наблюдается воспаление более глубоких и крупных сосудов [26—28].

При *болезни Бехчета* на ранней стадии любых высыпаний на коже, за исключением акнеформных (фолликулярных) пустул, выявляются поражения сосудов малого диаметра с отеком эндотелия и лейкоцитоклазией, иногда васкулит с фибриноидным некрозом. Тромбоз крупных сосудов развивается при васкулите *vasa vasorum*. Гистологическое исследование узлов позволяет обнаружить в гиподерме лейкоцитокластический септальный васкулит с обилием гистиоцитов. В отличие от узловой эритемы при болезни Бехчета не наблюдается формирование радиальных гранулем Мишера и инфильтратов в жировых дольках подкожной клетчатки. При исследовании биоптатов кожи в более поздние сроки можно выявить только периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты и лимфоциты в стенке сосудов. Этот факт вызвал дискуссию о том, относится ли болезнь Бехчета к васкулопатиям или лимфоцитарным васкулитам [29].

Нодулярный (узловатый) васкулит (индуративная эритема Базена) представляет лобулярный панникулит с васкулитом сосудов гиподермы. Наиболее часто выявляется поражение венул жировых долек, реже — малых лобулярных и септальных вен, еще реже — изолированное поражение малых вен и артерий септальных перегородок подкожной клетчатки (рис. 3, 4). Кроме васкулита, патоморфологические изменения кожи могут включать коагуляционный и казеозный некроз, а также нейтрофильные, гранулематозные или лимфоцитарные инфильтраты. При дифференциальной диагностике с острой узловой эритемой учитывают, что для нодулярного васкулита характерно хроническое течение, поражение гибательных поверхностей голеней, изъязвление узлов, при гистологическом исследовании выявляется поражение долек гиподермы. Узловая эритема имеет острое течение, узлы локализуются на переднебоковых поверхностях голеней, не изъязвляются, патоморфологические изменения представлены септальным панникулитом без васкулита [30].

Эритема возвышающаяся стойкая — это нейтрофильный дерматоз (классифицируется как поражение дермы с васкулитом), при котором отмечается хронический локализованный фиброзирующий лейкоцитокластический васкулит. Изменения в коже начинаются с поражения посткапиллярных венул (отложения фибрина в стенках сосудов, лейкоцитоклазия), в стенках часто обнаруживаются депозиты из иммунных комплексов. Периваскулярные инфильтраты смешанные, включают нейтрофильные гранулоциты (присутствуют всегда), гистиоциты, плазматические клетки и эозинофильные лейкоциты (рис. 5). На ранних стадиях развивается

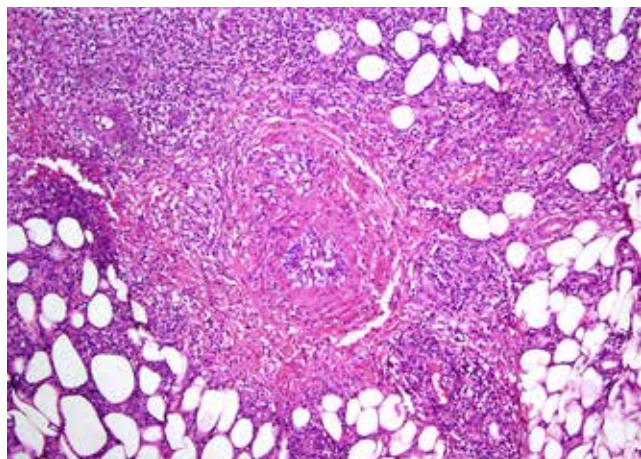


Рис. 3. Нодулярный (узловатый) васкулит. Поражение септальной артерии подкожной клетчатки (септальный васкулит). Инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами мышечного слоя, отек и пролиферация эндотелиальных клеток
Fig. 3. Nodular (erythema induratum) vasculitis. Lesions of the septal artery of the hypoderm (septal vasculitis). Muscular layer neutrophilic leukocyte infiltration, edema and proliferation of endothelial cells

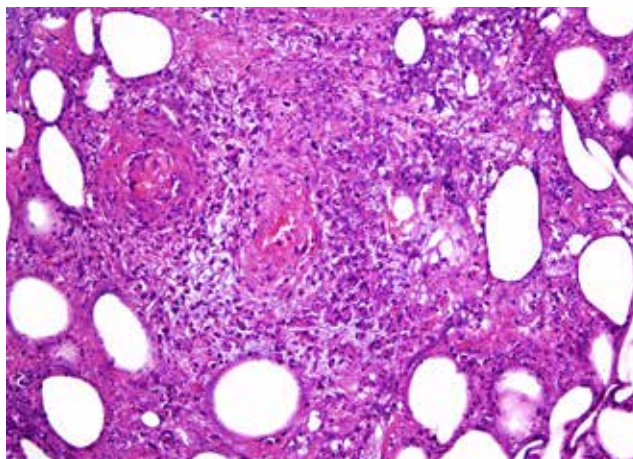


Рис. 4. Нодулярный (узловатый) васкулит. Поражение венул жировых долек (лобулярный васкулит). Некроз и инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами стенок вен с явлениями тромбоза
Fig. 4. Nodular (erythema induratum) vasculitis. Lesions of venules of fatty lobules (lobular vasculitis). Necrosis and neutrophilic leukocyte infiltration of vein walls with thrombosis

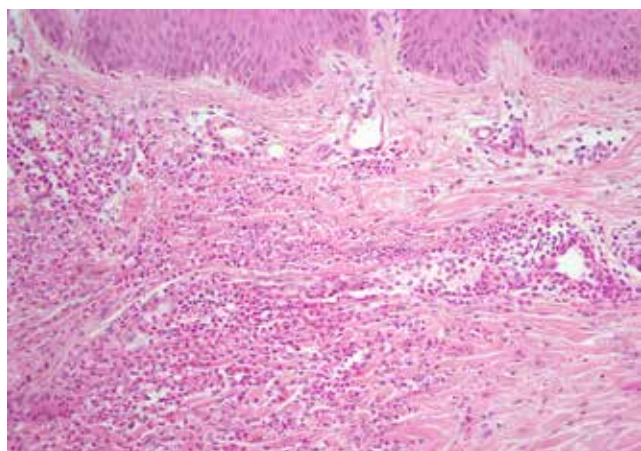


Рис. 5. Эритема возвышающаяся стойкая. Инфильтрация дермы нейтрофильными лейкоцитами. Лейкоцитокластический васкулит сосудов малого калибра
Fig. 5. Erythema elevatum diutinum. Infiltration of the dermis with neutrophilic leukocytes. Leukocytoclastic vasculitis of small-caliber vessels

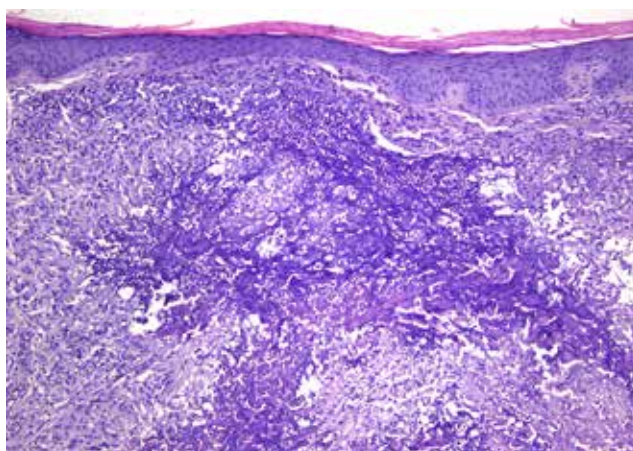


Рис. 6. Ревматоидный васкулит. Некробиотическая палисадообразная гранулема в дерме (т. н. синяя гранулема), нейтрофильная инфильтрация с некрозом стенок сосудов малого калибра
Fig. 6. Rheumatoid vasculitis. Necrobiotic palisade granuloma in the dermis (i.e. blue granuloma), and neutrophilic infiltration with necrosis of the small-caliber vessels' walls

выраженный отек сосочковой дермы, который клинически иногда ошибочно расценивается как везикуляция. Позже в периваскулярных инфильтратах увеличивается количество гистиоцитов, отмечается пролиферация веретенообразных клеток, развивается фиброз [31, 32].

При гипергаммаглобулинемическом пятнистом васкулите (гиперглобулинемической пурпуре Вальден-стрема) поражаются сосуды кожи малого диаметра. На их стенках обнаруживаются отложения иммуноглобулинов. Заболевание развивается у пациентов с гипергаммаглобулинемией (обычно поликлональной, реже — моноклональной) [33].

Волчаночный васкулит обычно протекает с поражением сосудов малого диаметра, наиболее часто — посткапиллярных венул, но нередко в воспалительный процесс вовлекаются более крупные сосуды. Гистоло-

гическая картина обычно соответствует варианту лейкоцитокластического васкулита [22].

Ревматоидный васкулит развивается у пациентов с длительным анамнезом ревматоидного артрита, имеющих положительный ревматоидный фактор. Спектр патоморфологических изменений в коже включает варианты поражения от лейкоцитокластического васкулита посткапиллярных венул с депозитамми IgM/IgG, реже — IgA, до васкулита артерий подкожной клетчатки (гистологическая картина панникулита). При вовлечении в воспаление *vasa vasorum* процесс может сопровождаться невротацией. Иногда наблюдается воспаление мышечных артерий. Характерным признаком ревматоидного васкулита является частое формирование некробиотических палисадообразных гранулем в дерме (рис. 6). От IgA-васкулита или

IgM/IgG-васкулита заболевание отличается частым поражением сосудов более крупного диаметра [34].

Васкулит при саркоидозе чаще представлен патоморфологическим вариантом лейкоцитокластического или (реже) — гранулематозного васкулита. В первом

случае изменения в коже развиваются на фоне острого саркоидоза, протекающего с лихорадкой и артралгией, и существуют непродолжительное время. Саркоидный гранулематозный васкулит встречается у больных с хроническим течением заболевания [35]. ■

Литература/References

- Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 1—11.
- Sunderkötter C.H., Zelger B., Chen K.R. et al. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2018 Feb; 70 (2): 171—184.
- Кожные и венерические болезни: справочник. Под ред. О.Л. Иванова. М.: Медицина, 2007. 352 с. [Skin and sexually transmitted diseases: reference book. Ed. O.L. Ivanova. M: Medicine, 2007. 352 p. (Russia).]
- Blanco R., Martinez-Taboada V.M., Rodriguez-Valverde V., Garcia-Fuentes M. Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients. *Medicine (Baltimore).* 1998; 77 (6): 403—418.
- Garcia-Porrúa C., Gonzalez-Gay M.A. Comparative clinical and epidemiological study of hypersensitivity vasculitis versus Henoch-Schönlein purpura in adults. *Semin. Arthritis Rheum.* 1999; 28 (6): 404—412.
- Nataraja A., Mukhtyar C., Hellmich B. et al. Outpatient assessment of systemic vasculitis. *Best Pract. Res. Clin. Rheum.* 2007; 21: 713—732.
- Piram M., Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr. Opin. Rheum.* 2013; 25: 1718.
- Arora A., Wetter D.A., Gonzalez-Santiago T.M., Davis M.D., Lohse C.M. Incidence of leukocytoclastic vasculitis, 1996 to 2010: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89: 1515—1524.
- Chen K.R. Skin involvement in ANCA-associated vasculitis. *Clin. Exp. Nephrol.* 2013; 17: 676—682.
- Cottin V., Bel E., Bottero P. et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): a study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun. Rev.* 2017; 16: 1—9.
- Irvine A.D., Bruce I.N., Walsh M.Y., Bingham E.A. Microscopic polyangiitis: delineation of a cutaneous-limited variant associated with antilymphoperoxidase autoantibody. *Arch. Dermatol.* 1997; 133: 474—477.
- Newell E.L., Mallipeddi R., Murdoch M.E. et al. A case of cutaneous extravascular necrotizing granuloma without systemic manifestations. *Clin. Exp. Dermatol.* 2007; 32: 509—512.
- Pendergraft W.F., Niles J.L. Trojan horses: drug culprits associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 42—9.
- Carlson J.A. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology.* 2010; 56 (1): 3.
- Micheletti R.G. Small vessel vasculitis of the skin. Systemic vasculitides: current status and perspectives, 2016; p. 438 (233—244).
- Sunderkötter C., Michl C. Cutaneous alterations in vasculitides: Part 1: Nomenclature, classification and correlation between clinical signs and histological features. *Internist (Berl).* 2019; Aug; 60 (8): 799—804.
- Xu L.Y., Esparza E.M., Anadkat M.J. et al. Cutaneous manifestations of vasculitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 38 (5): 348—360.
- Silva de Souza A.W. Autoantibodies in systemic vasculitis. *Front. Immunol.* 2015; 6: 184.
- Rao D.A., Wei K., Merola J.F. et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA) and proteinase 3-ANCA without immunofluorescent ANCA found by routine clinical testing. *J Rheumatol* 2015; 42 (5): 847—852.
- Ratzinger G., Zelger B.G., Carlson J.A., Burgdorf W., Zelger B. Vasculitic wheel: an algorithmic approach to cutaneous vasculitides. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2015; 13: 1092—1117.
- Marzano A.V., Raimondo M.G., Berti E., Meroni P.L., Ingegnoli F. Cutaneous Manifestations of ANCA-Associated Small Vessels Vasculitis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* 2017; 53 (3): 428—438.
- Ramos-Casals M., Stone J.H., Cid M.C., Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012; 379: 348—360.
- Terrier B., Karras A., Kahn J.E. et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine (Baltimore).* 2013; 92: 61—68.
- Mills J.A., Michel B.A., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1114—1121.
- Hocevar A., Rotar Z., Jurcic V. et al. IgA vasculitis in adults: the performance of the EULAR/PRINTO/PRES classification criteria in adults. *Arthritis Res Ther.* 2016 Mar 2; 18: 58.
- Davis M.D., Daoud M.S., Kirby B., Gibson L.E., Rogers R.S. III. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 38: 899—905.
- Loricera J., Calvo-Rio V., Mata C. et al. Urticarial vasculitis in northern Spain: clinical study of 21 cases. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93: 53—60.
- Broekaert S.M., Boer-Auer A., Kerl K. et al. Neutrophilic epitheliotropism is a histopathological clue to neutrophilic urticarial dermatosis. *Am. J. Dermatopathol.* 2016; 38: 39—49.
- Kim B., LeBoit P.E. Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in Behcet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am. J. Dermatopathol.* 2000; 22: 379—390.
- Segura S., Pujol R.M., Trindade F., Requena L. Vasculitis in erythema induratum of Bazin: a histopathologic study of 101 biopsy specimens from 86 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 59: 839—851.
- Wahl C.E., Bouldin M.B., Gibson L.E. Erythema elevatum diutinum: clinical, histopathologic, and immunohistochemical characteristics of six patients. *Am. J. Dermatopathol.* 2005; 27: 397—400.
- Kavand S., Lehman J.S., Gibson L.E. Granuloma faciale and erythema elevatum diutinum in relation to immunoglobulin G4-related disease: an appraisal of 32 cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 2016; 145: 401—406.
- Malaviya A.N., Kaushik P., Budhiraja S. et al. Hypergammaglobulinemic purpura of Waldenström: report of 3 cases with a short review. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000; 18: 518—522.
- Chen K.R., Toyohara A., Suzuki A., Miyakawa S. Clinical and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis. *Br. J. Dermatol.* 2002; 147: 905—913.
- Fernandes S.R., Singen B.H., Hoffman G.S. Sarcoidosis and systemic vasculitis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2000; 30: 33—46.

Информация об авторах

Хайрутдинов Владислав Ринатович — д.м.н., доцент, доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова; e-mail: haric03@list.ru; тел.: +7 (905) 205-75-99

Белоусова Ирена Эдуардовна — д.м.н., доцент, профессор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова; e-mail: mailto:irena.belousova@mail.ru; тел.: +7 (921) 965-12-18

Самцов Алексей Викторович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова; e-mail: mailto:avsamtsov@mail.ru; тел.: +7 (812) 271-87-81

Information about the authors

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; tel.: +7 (905) 205-75-99

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: mailto:irena.belousova@mail.ru; tel.: +7 (921) 965-12-18

Aleksey V. Samtsov — 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: mailto:avsamtsov@mail.ru; tel.: +7 (812) 271-87-81

<https://doi.org/10.25208/vdv552-2020-96-1-28-33>

Актуальные тенденции заболеваемости поздними формами сифилиса в Новосибирске

Хрянин А. А.*, Сухарев Ф. А.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52

Проанализированы основные тенденции заболеваемости сифилисом, в том числе его поздними формами, в Новосибирске в 2013—2017 гг. Установлено, что в этот период наблюдается тенденция к снижению заболеваемости сифилисом в Новосибирске, однако отмечено увеличение случаев выявления поздних форм сифилиса, в частности позднего скрытого сифилиса и нейросифилиса, преимущественно у мужчин 40 лет и старше. Представлен также уникальный клинический случай, демонстрирующий сложность дифференциальной диагностики нейросифилиса.

Ключевые слова: эпидемиологическая ситуация, сифилис, поздний сифилис, нейросифилис.

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

Для цитирования: Хрянин А. А., Сухарев Ф. А. Актуальные тенденции заболеваемости поздними формами сифилиса в Новосибирске. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (1): 28–33. <https://doi.org/10.25208/vdv552-2020-96-1-28-33>

Current trends in the incidence of late forms of syphilis in Novosibirsk

Alexey A. Khryanin*, Philip A. Sukharev

FSBEI of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
630091, Novosibirsk, Krasny Prospect, bldg 52

The main trends in the incidence of syphilis, including its late forms, are analysed in Novosibirsk in 2013—2017. It was found that during this period there was a trend to a decrease in the incidence of syphilis in Novosibirsk, but there was an increase in cases of detection of late forms of syphilis, in particular late latent syphilis and neurosyphilis, mainly in men at the age of 40 years and older. A unique clinical case demonstrating the complexity of differential diagnosis of neurosyphilis is also presented.

Keywords: epidemiological situation, syphilis, late syphilis, neurosyphilis.

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

For citation: Alexey A. Khryanin, Philip A. Sukharev. Current trends in the incidence of late forms of syphilis in Novosibirsk. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020; 96 (1): 28–33. <https://doi.org/10.25208/vdv552-2020-96-1-28-33>

Введение

В настоящее время в Российской Федерации в результате проведения противозидемических мероприятий создавалась относительно благоприятная эпидемиологическая ситуация по заболеваемости сифилисом. Уровень заболеваемости к 2017 г. достиг 19,5 случая на 100 тыс. населения, что в 14 раз ниже аналогичного показателя 1997 г. — 277,3 случая на 100 тыс. населения [1—3].

Несмотря на это сифилис остается одним из наиболее опасных социально значимых заболеваний среди инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Его можно считать, в том числе, и «болезнью поведения». Многим пациентам, страдающим сифилисом, присущ ряд индивидуальных черт, определяющих склонность к многочисленным, возможно, случайным половым контактам и к отсутствию контроля над половым влечением [3]. В 90-е годы XX века Россия пережила эпидемию, с последствиями которой мы сталкиваемся до сих пор [2]. В настоящее время справедливо говорить о последствиях той эпидемии, о «скрытой эпидемии» сифилиса, которая продолжается с соблюдением всех эпидемиологических законов уже в других, скрытых и поздних формах заболевания, в связи с этим по-прежнему актуален мониторинг эпидемиологической ситуации.

Цель исследования. Провести анализ заболеваемости сифилисом в Новосибирске в период 2013—2017 гг.

Материалы и методы. Ретроспективный эпидемиологический анализ отчетов о заболеваемости сифилисом в России и Новосибирской области с 2013 по 2017 г. Использованы данные статистического отдела ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (отчетные формы №9 и 34) о регистрации лиц со впервые выявленной

инфекционной патологией (ИППП и заразные кожные болезни). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы «Инфомед».

Результаты и обсуждение. По данным официальной статистики в Новосибирске в период с 2013 по 2017 г. сохранялась тенденция к снижению выявления новых случаев сифилиса: показатель заболеваемости в 2013 г. составил 28,2 случая на 100 тыс. населения (451 случай), в 2014 г. — 18,8 (302 случая), в 2015 г. — 24,9 (399 случаев), в 2016 г. — 23,7 (379 случаев), в 2017 г. — 20,2 случая на 100 тыс. населения (324 случая). По Российской Федерации показатель заболеваемости в 2017 г. равнялся 19,5 случая на 100 тыс. населения [1] (рис. 1).

Частота выявления новых случаев сифилиса в 2017 г. по сравнению с 2013 г. в Новосибирске уменьшилась на 28%. Наибольший спад пришелся на период с 2013 по 2014 г., когда заболеваемость сифилисом снизилась на 33%. Этот факт можно считать значительным, поскольку снижение заболеваемости с 2013 по 2017 г. по РФ составляло от 8 до 14% в год.

При оценке гендерной и возрастной принадлежности установлено, что сифилис чаще выявляли у мужчин в возрастных группах 30—39 лет и 40 лет и старше (рис. 2). Заболеваемость среди мужчин была выше по сравнению с аналогичным показателем у женщин на 15—30% в разные годы, наибольшая разница отмечена в 2017 г. — мужчин заболело больше на 30% (рис. 3). Тенденция соответствует таковой по Российской Федерации — на протяжении последнего десятилетнего периода регистрируемая заболеваемость всеми формами сифилиса по РФ среди мужчин выше, чем среди женщин [1].

Оценивая структуру заболеваемости за анализируемый период (2013—2017 гг.) в Новосибирске, можно говорить о стойком снижении доли ранних форм си-

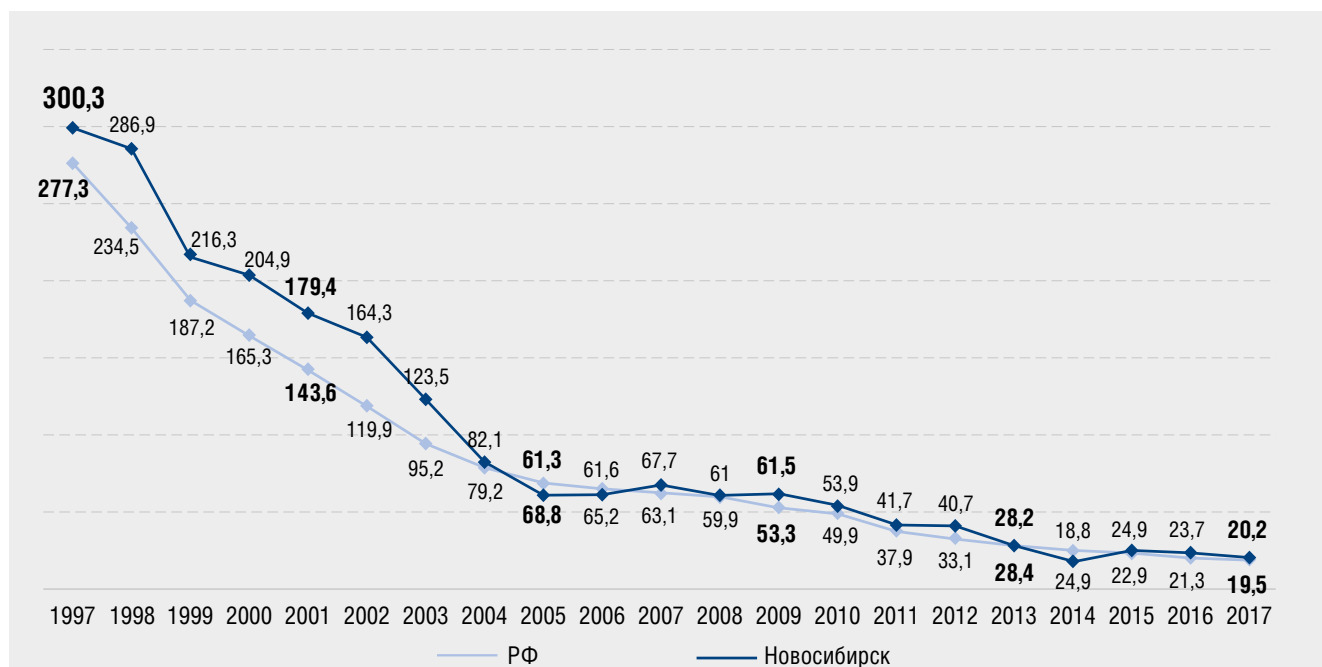
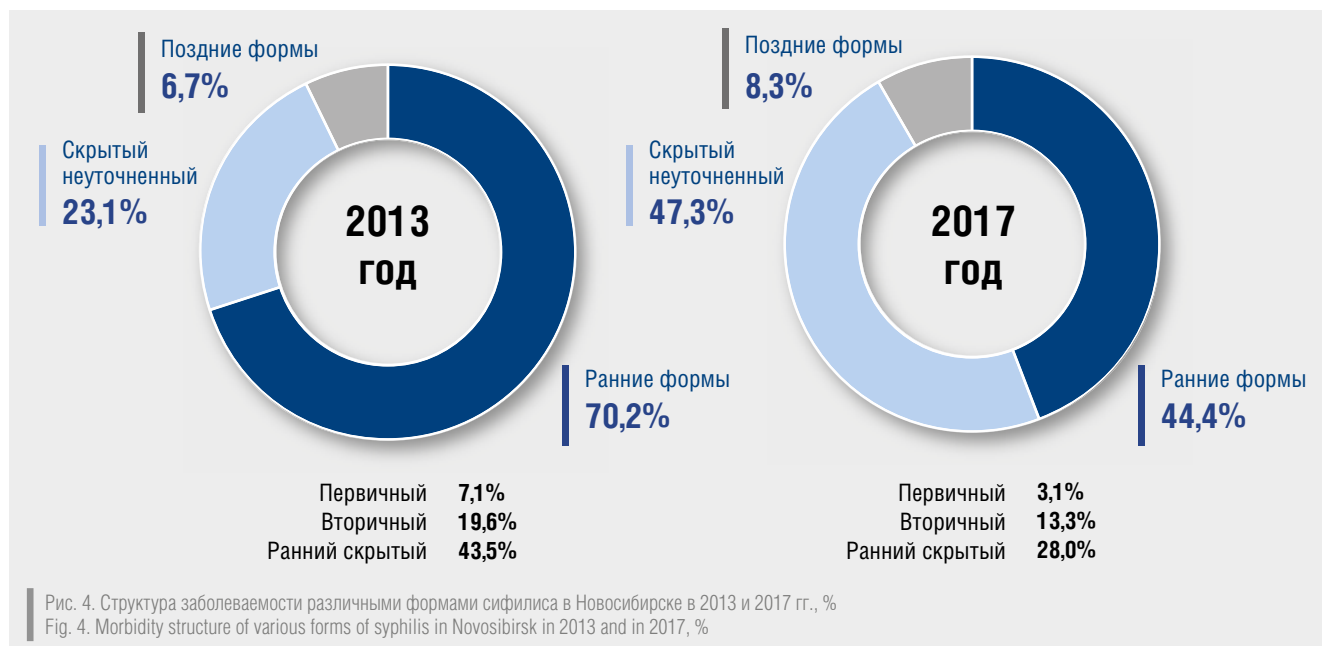
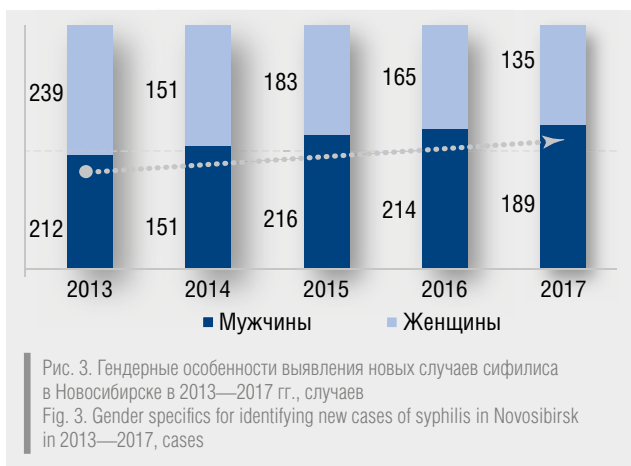
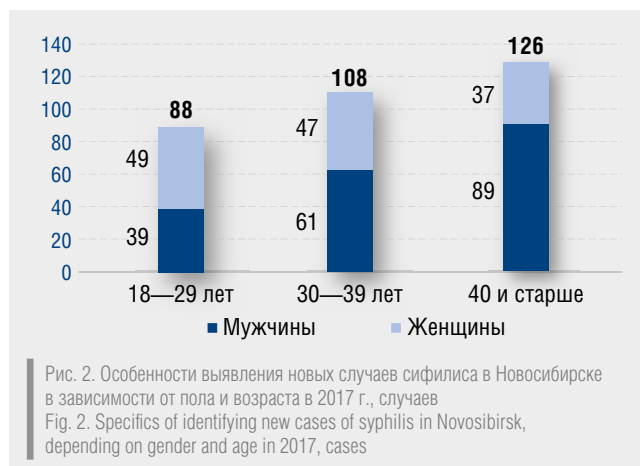


Рис. 1. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации и Новосибирске (1997—2017 гг.), случаев на 100 тыс. населения
Fig. 1. Syphilis morbidity in the Russian Federation and Novosibirsk (1997—2017), cases per 100 ths. persons



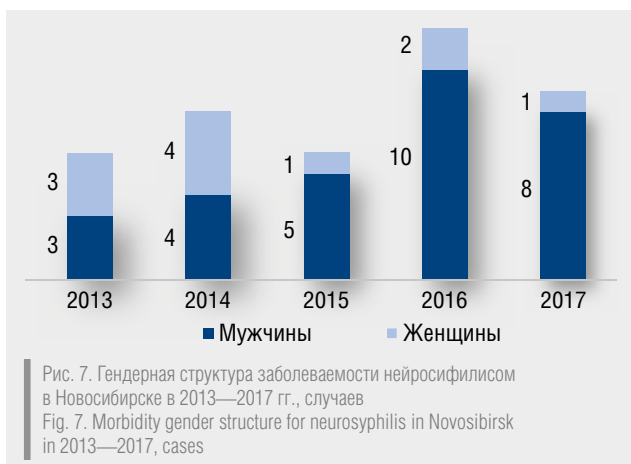
филлиса, на которые в 2017 г. пришлось 44,4% от всех выявленных случаев сифилиса (в 2013 г. — 70,2%). Настораживает более чем двукратное увеличение в 2017 г. числа случаев скрытого неуточненного сифилиса — 47,3% (в 2013 г. — 23,1%) и нарастание доли поздних форм — 8,3% (в 2013 г. — 6,7%) (рис. 4). Таким образом, на фоне сокращения ранних форм сифилиса наблюдается рост его поздних форм [1].

В структуре поздних форм в течение всего пятилетнего периода преобладал поздний скрытый сифилис (55—76% от всех поздних форм), на втором месте по частоте выявления следует нейросифилис (20—42% от всех поздних форм) (рис. 5).

В Российской Федерации за десятилетний период произошел более чем двукратный подъем заболеваемости нейросифилисом (2006 г. — 0,30 случая на 100 тыс. населения; 2016 г. — 0,80 случая на 100 тыс. населения) [1]. Эквивалентный подъем заболеваемости в Новосибирске произошел менее чем за пятилетний период (2013 г. — 0,35 случая на 100 тыс. населения; 2016 г. — 0,75 случая на 100 тыс. населения) (рис. 6).

Прослеживается стойкая тенденция к увеличению числа выявляемых случаев нейросифилиса:





в 2017 г. их было на 50% больше по сравнению с 2013 г. (9 и 6 случаев соответственно), а в 2016 г. — на 100% (12 случаев). Нейросифилис в Новосибирске преимущественно выявляли в возрастной группе 40 лет и старше, при этом в гендерной структуре — абсолютное превалирование заболеваемости среди мужчин: в 2016 г. — 10 из 12 заболевших, в 2017 г. — 8 из 9 заболевших, т.е. в 5 и 8 раз больше соответственно (рис. 7). По России показатель соотношения между числом заболевших женщин и мужчин также смещается в сторону последних [1].

В связи с особенностями эпидемиологической обстановки приводим уникальный клинический случай (без указания на конкретную медицинскую организацию, обращая внимание на то, что все совпадения случайны; тем не менее считаем целесообразным представить этот случай как клинический пример сложности дифференциальной диагностики нейросифилиса).

Пациентка была обследована по поводу диагноза «Острое нарушение мозгового кровообращения по недифференцированному типу». По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пациентки были выявлены признаки объемного образования в левой теменной доле с «масс-эффектом», что, по мнению врачей, соответствовало типичной картине опухоли (рис. 8).

Однако после получения положительных результатов серологических тестов для выявления антител

к *T. pallidum* и спинномозговой (цереброспинальной) жидкости оказалось, что под опухолью головного мозга маскировалась сифилитическая гумма (нейросифилис поздний). После проведенного специфического противосифилитического лечения у пациентки, по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), отмечалась положительная динамика: уменьшение отека вещества головного мозга и выраженности дислокации срединных структур (рис. 9).

Данный клинический случай наглядно демонстрирует, насколько сложна дифференциальная диагностика позднего сифилиса (нейросифилиса), который может успешно маскироваться под другие заболевания.

Таким образом, выявленная тенденция к увеличению заболеваемости поздними формами сифилиса приводит к сложным клиническим ситуациям, в неврологии и нейрохирургии в частности. Отсутствие должной настороженности в рамках данной патологии и невыполнение диагностического минимума приводят к врачебным ошибкам в клинической практике.

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что эпидемиологическая ситуация по заболеваемости сифилисом в Новосибирске остается нестабильной: на фоне общей тенденции к снижению числа новых случаев сифилиса, а также уменьшению доли его ранних форм растет количество выявляемых поздних форм, в частности позднего скрытого сифилиса и нейросифилиса, которые регистрируются преимуще-

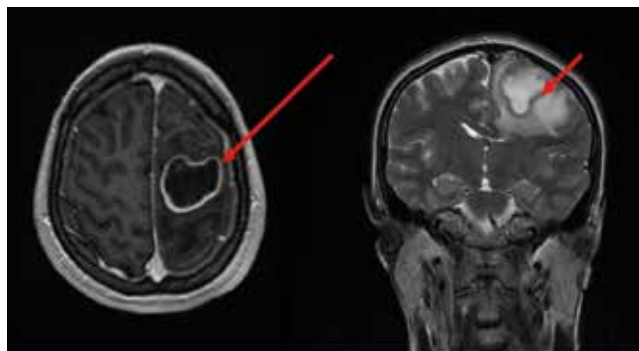


Рис. 8. Результаты магнитно-резонансной томографии пациентки
Fig. 8. A patient's MRI findings

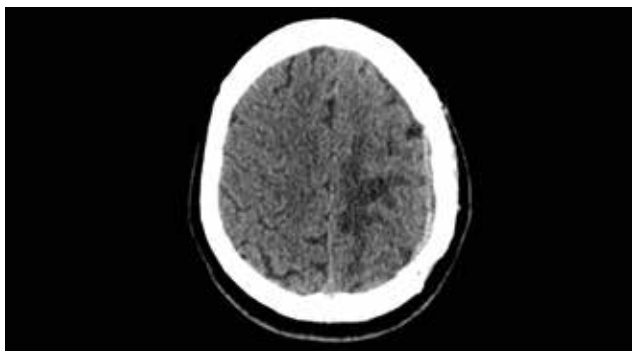


Рис. 9. Результаты МСКТ после противосифилитического лечения (через 6 мес.)
Fig. 9. MSCT findings after antisyphilitic treatment (in 6 months)

ственно у взрослой части мужского населения города. Это диктует необходимость дальнейшего мониторинга заболеваемости сифилисом и улучшению мер профилактики этой социально значимой проблемы.

ИППП являются управляемыми, как уже показал опыт реализации программ по борьбе с ними в разных странах и предупреждению их распространения среди населения. Для воспитания здорового поколения в Российской Федерации необходима разработка на государственном уровне программ, которые должны быть направлены на формирование у населения ценностного отношения к своему здоровью. Эти программы должны включать в себя разделы, касающиеся развития рационального отношения к своему здоровью и к репродуктивному здоровью как важной составляющей общего благополучия человека и общества [1].

На борьбу с ИППП, и в том числе сифилисом, должна быть направлена содружественная и максимально эффективная деятельность не только узкоспециализированных врачей, но и врачей смежных специальностей, которая должна включать не только лечение уже

заболевших, но и раннюю диагностику и в первую очередь профилактику заболевания.

Заключение

Как показало проведенное исследование, в Новосибирске в 2013—2017 гг. наблюдалось снижение общей заболеваемости сифилисом, а также доли его ранних форм. Вместе с тем в этот период возросло число поздних форм, в частности позднего скрытого сифилиса и нейросифилиса, которые регистрировались в основном у мужчин старше 40 лет. Последнее предполагает применение гендерно ориентированных технологий в воспитании подростков и молодежи, постоянного мониторинга и совершенствования мер профилактики ИППП. Половое воспитание, особенно подростков, должно быть основано на формировании мотивации к здоровому образу жизни, стремлению к сохранению и укреплению собственного здоровья, в том числе здоровья своей половой системы, благодаря здоровому образу жизни и социально ответственному поведению. ■

Литература/References

1. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2006—2016 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2017. №5. С. 16—25. [Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E. Incidence of Syphilis in the Russian Federation Over the Period 2006—2016. Vestnik dermatologii i venerologii. 2017; (5): 16—25. (Russia).]
 2. Потехаев Н.Н., Фриго Н.В., Алмазова А.А., Лебедева Г.А. Эпидемиология сифилиса в современных условиях. Клиническая дерматология

и венерология. 2015. №14 (1). С. 22—34. [Potekaev N.N., Frigo N.V., Almazova A.A., Lebedeva G.A. Epidemiology of syphilis in modern conditions. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2015. №14 (1). P. 22—34. (Russia).]
 3. Юцковский А.Д. Сифилитическая инфекция на современном этапе. РМЖ. 2011. Т. 19, № 21. С. 1301—1304. [Yutkovsky A.D. Syphilitic infection at the present stage. RMJ. 2011. Vol. 19, № 21. P. 1301—1304. (Russia).]

Информация об авторах

Хрянин Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: khryanin@mail.ru
Сухарев Филипп Андреевич — студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Information about the authors

Alexey A. Khryanin — Dr. Sci. (Med.); Prof of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology of the FSBEI of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: khryanin@mail.ru
Philip A. Sukharev — Student of the sixth year of the Medical Department of the FSBEI of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/vdv549-2020-96-1-34-44>

Комбинированная терапия диссеминированной формы кольцевидной гранулемы

Карамова А. Э., Знаменская Л. Ф., Свищенко С. И., Жилова М. Б., Нефедова М. А., Пугнер А. С.*

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Цель. Представить результаты лечения диссеминированной формы кольцевидной гранулемы с применением дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии и низкоинтенсивной лазерной терапии.

Материал и методы. 2 пациенткам в возрасте 50 и 53 лет, обратившимся с жалобами на распространенные высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей и гистологически верифицированным диагнозом, проведено комбинированное лечение с применением дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии и низкоинтенсивной лазерной терапии инфракрасного спектра. Проведено 16 процедур общей дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии и 10 процедур низкоинтенсивной лазерной терапии контактно на очаги поражения. Учитывая разнонаправленность механизмов действия методов фототерапии и лазеротерапии, процедуры проводились в разные дни либо с многочасовым интервалом.

Результаты. При использовании метода дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии в комбинации с лазерной терапией отмечено существенное улучшение к 21-му дню терапии. Побочных эффектов в процессе лечения не отмечалось, переносимость процедур была хорошей.

Заключение. Комбинированное применение дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии и низкоинтенсивной лазерной терапии инфракрасного спектра является эффективным при лечении диссеминированной формы кольцевидной гранулемы.

Ключевые слова: кольцевидная гранулема, ПУВА-терапия, УФА-1 терапия, низкоинтенсивное лазерное излучение.

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

Для цитирования: Карамова А. Э., Знаменская Л. Ф., Свищенко С. И., Жилова М. Б., Нефедова М. А., Пугнер А. С. Комбинированная терапия диссеминированной формы кольцевидной гранулемы. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (1): 34–44. <https://doi.org/10.25208/vdv549-2020-96-1-34-44>

Combination treatment of disseminated granuloma annulare

Arfenya E. Karamova, Lyudmila F. Znamenskaya, Svetlana I. Svishchenko, Mar'yana B. Zhilova, Maria A. Nefedova, Anna S. Pugner*

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

Purpose. To present the results of the treatment of disseminated form of granuloma annulare with remote long-wave ultraviolet therapy and low level laser therapy.

Material and methods. Two female patients at the age of 50 and 53 years with complaints of generalised eruptions on the skin of the trunk, upper and lower limbs and a histologically confirmed diagnosis were treated using a combination of remote long-wave ultraviolet therapy and low level laser therapy of infrared spectrum. 16 sessions of remote long-wave ultraviolet therapy and 10 sessions of low level laser therapy were conducted directly on the lesions. Considering the multidirectionality of the mechanisms of action of phototherapy and laser therapy, the procedures were carried out on different days or with many hours long intervals.

Results. Combined use of the remote long-wave ultraviolet therapy and laser therapy led to a significant improvement by the 21st day of the treatment. No side effects were noticed during the treatment, tolerance of the sessions was good.

Conclusion. Combined use of the remote long-wave ultraviolet therapy and low level laser therapy of infrared spectrum is effective in treatment of disseminated form of granuloma annulare.

Keywords: granuloma annulare, PUVA-therapy, UVA1-phototherapy, low-level laser radiation.

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

For citation: Arfenya E. Karamova, Lyudmila F. Znamenskaya, Svetlana I. Svishchenko, Mar'yana B. Zhilova, Maria A. Nefedova, Anna S. Pugner. Combination treatment of disseminated granuloma annulare. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020; 96 (1): 34–44. <https://doi.org/10.25208/vdv549-2020-96-1-34-44>

■ Кольцевидная гранулема — доброкачественное неинфекционное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся появлением кольцевидно расположенных папул и развитием гранулематозного воспаления [1]. Впервые дерматоз был описан в 1895 г. доктором К. Фоксом в виде «кратера» и «овального кольца» на коже пальца 11-летней девочки. В 1902 г. заболевание получило название «кольцевидная гранулема» [2].

Кольцевидная гранулема считается достаточно редким заболеванием, встречается в любом возрасте, однако чаще развивается у детей и у взрослых молодого возраста, имеет благоприятный прогноз. Установлено, что женщины болеют в 2—2,5 раза чаще, чем мужчины [3—5]. Этиология заболевания остается неизвестной. В современной литературе описаны случаи кольцевидной гранулемы, ассоциированные с заболеваниями щитовидной железы, злокачественными опухолями, сахарным диабетом, нарушениями липидного обмена, вирусными инфекциями (опоясывающий герпес, вирус Эпштейна — Барр, вирусные гепатиты В и С), туберкулезом, саркоидозом [6—21]. Имеются единичные данные о развитии кольцевидной гранулемы после татуажа, укусов насекомых, вакцинации, мезотерапии, приема лекарственных препаратов (аллопуринол, топирамид, ингибиторы фактора некроза опухоли- α) [22—28]. Выявлена ассоциация кольцевидной гранулемы с антигенами системы HLA, в частности, у больных с локализованной формой часто определяют HLA-B8, с диссеминированной формой — HLA-A29 и HLA-BW35 [29].

В патогенезе кольцевидной гранулемы основное место отводят реакциям гиперчувствительности замедленного типа, а также экспрессии фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-2, интерлейкина-18 [30—32]. По мнению ряда авторов, в патогенезе дерматоза существенную роль играет развитие микроангиопатии [5]. Однако в настоящее время не получено данных, что же является первичным: повреждение соединительной ткани с развитием микроангиопатии либо васкулит с последующим формированием гранулем [33].

Описано несколько клинических форм кольцевидной гранулемы. Локализованная форма встречается в 75% случаев, наиболее часто у детей высыпания локализуются преимущественно на коже тыла кистей и стоп. Спонтанный регресс наблюдается в течение 2 лет в 50% случаев [34]. Подкожная форма встречается в основном у детей до 5 лет, характеризуется плотными узлами на коже нижних конечностей, ягодичной области, волосистой части головы, которые могут разрешаться самостоятельно [35]. Перфорирующая форма встречается довольно редко, преимущественно на коже кистей, проявляется мелкими поверхностными папулами с западением в центре или корочками, возможно выделение желатиноподобного содержимого и образование рубцов [36]. Дугообразная дермальная форма представлена крупными очагами, образованными гиперпигментированными и эритематозными пятнами, папулы встречаются редко [37].

Диссеминированная форма встречается в 15% случаев у пациентов старше 40 лет. Высыпания распространенные, симметричные, в большинстве случаев самостоятельно не регрессируют, а эффективность системных и наружных методов терапии дискутируется [1]. Различают 4 гистологических подтипа коль-

цевидной гранулемы: палисадный, интерстициальный («непалисадный»), саркоидный и смешанный [38]. Палисадный подтип представлен фокусом дезорганизации соединительной ткани, вокруг которого отмечается лимфоцитарный инфильтрат и палисадно расположенные гистиоциты, формирующие гранулемы. При интерстициальном подтипе гистиоциты расположены между фрагментированными коллагеновыми волокнами. При саркоидном подтипе обнаруживаются эпителиоидные гистиоциты, что может имитировать гранулемы саркоидного типа. Однако обилие муцина, обнаруживающегося в 94% случаев, является отличительной чертой в дифференциальной диагностике с другими неинфекционными гранулематозными заболеваниями, в частности, саркоидозом и липоидным некробиозом [39—41].

Известно, что все методы фототерапии оказывают иммуносупрессивное, антипролиферативное и противовоспалительное действие, что патогенетически обосновывает их применение при диссеминированных формах заболевания [42, 43]. Особенностью воздействия дальнего длинноволнового диапазона 350—400 нм (УФА-1) помимо вышеуказанных механизмов является модуляция активности матриксных мелаллопротеиназ, участвующих в расщеплении дезорганизованных коллагеновых волокон в дерме [44, 45]. Имеются данные, что низкоинтенсивное лазерное излучение способствует улучшению микроциркуляции в дерме и разрешению проявлений микроангиопатии [46].

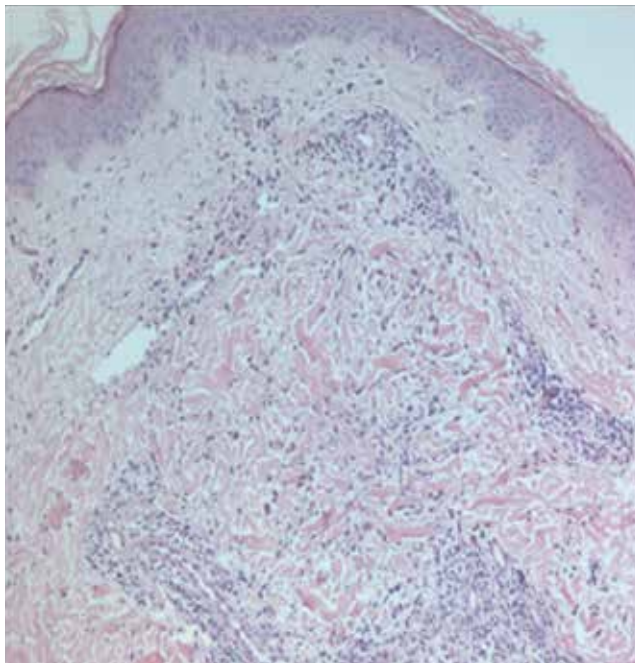
С целью повышения эффективности терапии предложена комбинация двух физических факторов, влияющих на различные патогенетические механизмы при кольцевидной гранулеме.

Приводим собственные клинические наблюдения

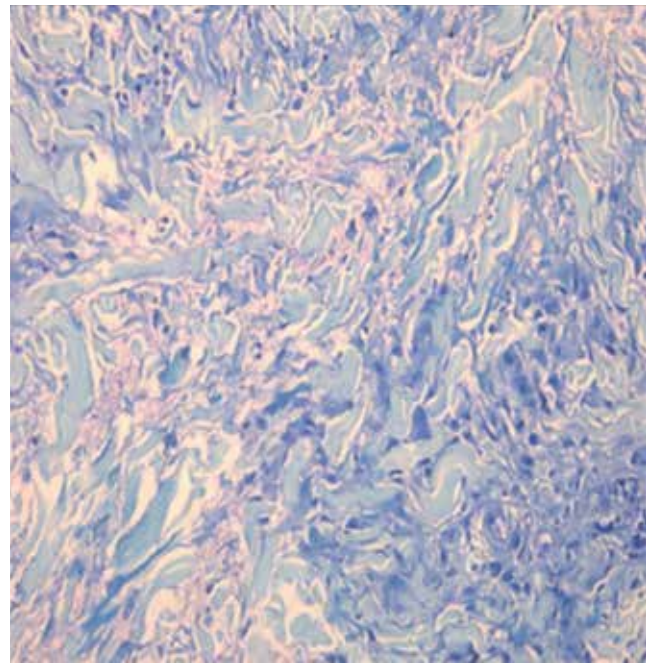
Клинический случай № 1.

Пациентка Т., 53 года, поступила в отделение клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с жалобами на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся незначительным зудом.

Считает себя больной с 2016 г., когда впервые после психоэмоционального перенапряжения отметила появление розового пятна на коже тыльной поверхности правой кисти, отмечался незначительный зуд. За медицинской помощью не обращалась, самостоятельно использовала мази левомеколь, ацикловир без эффекта. В течение года высыпания распространились на кожу туловища, верхних и нижних конечностей. В 2017 г. при обращении к врачу-дерматологу по месту жительства поставлен диагноз «Дерматит», назначен преднизолон в дозе 10 мг перорально в течение 2 дней, далее по 5 мг в сутки, через день в течение 8 дней без эффекта. В апреле 2019 г. при повторном обращении к врачу-дерматологу по месту жительства установлен диагноз кольцевидной эритемы Дарье, назначены витаминотерапия, антигистаминные препараты, топические глюкокортикостероиды без эффекта. В сентябре 2019 г. обратилась на консультацию к врачу-дерматологу КДЦ ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, где поставлен диагноз кольцевидной гранулемы, диссеминированной формы? С целью уточнения диагноза проведена диагностическая биопсия кожи, по заключению которой: «эпидермис утолщен с умеренным гиперкератозом. В средних и глубоких отделах дер-



а



б

Рис. 1. Кольцевидная гранулема. Гистологическое исследование биоптата кожи. Эпидермис утолщен с умеренным гиперкератозом. В средних и глубоких отделах дермы мелкие фокusy дезорганизации соединительной ткани, окруженные лимфогистиоцитарным инфильтратом с палисадным расположением гистиоцитов (а — окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$). Слабая метахромазия, свидетельствующая о наличии муцина (б — окраска толуидиновым синим, $\times 400$)

Fig. 1. Granuloma annulare. Histological examination of skin biopsy. The epidermis is thickened with moderate hyperkeratosis. There are small foci of connective tissue disorganization surrounded by lymphohistiocytic infiltrate with a palisade arrangement of histiocytes in the middle and deep departments of dermis. (a — hematoxylin and eosin stain, $\times 100$). Weak metachromasia, showing at the presence of mucin (b — toluidine blue stain, $\times 400$)

мы мелкие фокusy дезорганизации соединительной ткани, окруженные лимфогистиоцитарным инфильтратом с палисадным расположением гистиоцитов, при окраске толуидиновым синим отмечается слабая метахромазия. Заключение: выявленные изменения соответствуют клиническому диагнозу кольцевидной гранулемы» (рис. 1).

Сопутствующие заболевания: витилиго, пролапс внутренних половых органов 1—2-й степени, узловой зоб 1-й степени, гиперметропия слабой степени обоих глаз. Локальный статус при поступлении: кожный патологический процесс носил распространенный характер, высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей представлены множественными симметричными очагами размером от 2 до 10 см, в виде гладких, блестящих узелков, расположенных кольцевидно, преимущественно неправильной формы, цвет которых варьировал от ярко-розового с синюшным и/или буроватым оттенком до бледно-розового. На коже нижних конечностей множественные депигментированные пятна диаметром от 1 см до 4 см молочно-белого цвета с четкими границами. Свечение очагов депигментации под лампой Вуда ярко-белого цвета (рис. 2).

Клинический анализ крови, общий анализ мочи — в пределах референсных значений, биохимический анализ крови — холестерин 6,72 ммоль/л, остальные показатели в пределах референсных значений.

Согласно федеральным клиническим рекомендациям основным методом физиотерапевтического лечения диссеминированной формы кольцевидной гранулемы

является ПУВА-терапия, однако, учитывая сопутствующую патологию — витилиго, целесообразным явилось использование метода дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии, не вызывающего фотодерматита, ввиду отсутствия эритемогенного диапазона в спектре и достижения терапевтических доз излучения.

Консультирована врачами-специалистами: терапевтом, эндокринологом, гинекологом; противопоказаний к проведению общей УФ-терапии не выявлено.

Больной назначен курс общей УФА-1 терапии низкими дозами с режимом 5 раз в неделю в комбинации с курсом низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного спектра 890 нм с режимом 5 раз в неделю контактно на очаги поражения. Начальная доза УФА-1 облучения составила 1,0 Дж/см², максимальная — 10,0 Дж/см², суммарная — 59 Дж/см². Режим лазерного излучения непрерывный, мощность 80 Вт, длительность импульса 100 нс, частота 150—80 Гц, контактно, по 1—2 минуты на поле, всего 10 полей. Наружно использовалась мазь с бетаметазоном на высыпания с режимом 1 раз в сутки в течение 21 дня.

Всего проведено 16 процедур общей УФА-1 терапии и 10 процедур локального низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного спектра. В результате проведенной терапии отмечалось уменьшение интенсивности эритемы высыпаний, регресс части элементов, уплощение папулезных элементов. В процессе проводимой терапии побочных эффектов отмечено не было, процедуры больная переносила хорошо. Курс лечения завершен с улучшением.

Клинический случай № 2.



а



б



в



г

Рис. 2. Пятнистые кольцевидные очаги неправильной округлой и овальной формы, с периферическим венчиком розовато-синюшного цвета, кольцевидные очаги, сформированные блестящими, гладкими, уплощенными узелками бледно-розового цвета (а, в, д, ж — до лечения); уменьшение интенсивности окраски очагов поражения, уплощение узелковых элементов (б, г, е, з — после лечения)

Fig. 2. Spotted annular foci of irregular round and oval shape, with a peripheral corolla of a rose-cyanotic color, annular foci, formed by shiny, smooth, flattened nodules of pale pink color (а, в, д, ж — prior to treatment); discoloration of foci lesions, and flattening of nodular elements (б, г, е, з — after treatment)



д



е



ж



з



а

б

в



г

д

е

ж



з

и

к

л

Рис. 3. Пятна кольцевидной формы с периферическим венчиком застойно розового цвета, узелки розового цвета на поверхности элементов (а, б, г, е, з, к — до лечения); уменьшение интенсивности эритемы высыпаний, регресс узелковых элементов с формированием пятен розового цвета, очаги гиперпигментации на коже подмышечных областей, наружных поверхностях плеч (в, д, ж, и, л — после лечения)

Fig. 3. Spots are ring-shaped with a peripheral rim of stagnant pink color, pink nodules on the surface of the elements (a, b, g, e, z, k — until treatment); decrease in the intensity erythema's rashes, regression of nodular elements with the formation of pink spots, foci of hyperpigmentation on the skin axillary areas, outer surfaces of the shoulders (v, d, zh, i, l — after treatment)

Пациентка С., 50 лет, поступила в отделение клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с жалобами на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся незначительным зудом.

Считает себя больной с 2016 г., когда впервые отметила появление на коже передней брюшной стенки высыпаний, сопровождающихся незначительным зудом. При обращении к врачу-дерматологу по месту жительства поставлен диагноз атопического дерматита, проведено лечение (гипосенсибилизирующая терапия, антигистаминные и наружные препараты) без эффекта. В течение нескольких месяцев пациентка отметила возникновение новых высыпаний на коже верхних и нижних конечностей. При повторном обращении к врачу-дерматологу по месту жительства установлен диагноз кольцевидной эритемы. Назначена наружная терапия мазью с бетаметазоном 1 раз в сутки 10 дней, без эффекта. В октябре 2019 г. обратилась на консультацию к врачу-дерматологу в КДЦ ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, поставлен диагноз кольцевидной гранулемы, диссеминированной формы, проведена диагностическая биопсия с последующим гистологическим исследованием. Заключение: «эпидермис обычной толщины, с незначительным акантозом, гребни сглажены, с незначительным ортокератозом. В сетчатой дерме — множественные фокусы дезорганизации соединительной ткани, окруженные лимфоцитарным инфильтратом с участками палисадного расположения гистиоцитов. Периваскулярно густые муфтообразные лимфоцитарные инфильтраты. При окраске толуидиновым синим в фокусах дезорганизации коллагена отмечаются небольшие фокусы отчетливой метакромазии. В окружающей дерме умеренный фиброз. Заключение: выявленные изменения соответствуют клиническому диагнозу кольцевидной гранулемы».

На основании клинической картины заболевания, результатов гистологического исследования установлен диагноз кольцевидной гранулемы, диссеминированной формы. В связи с распространенностью кожного патологического процесса, отсутствием эффекта от проводимой терапии по месту жительства больная госпитализирована в стационар.

Сопутствующие заболевания: миопия слабой степени, сложный миопический астигматизм слабой степени правого глаза, смешанный астигматизм средней степени левого глаза, пресбиопия, начальная возрастная катаракта, желчнокаменная болезнь вне обострения, коллоидный узел щитовидной железы.

В клиническом анализе крови, биохимическом анализе крови, общем анализе мочи показатели в пределах референсных значений.

Локальный статус: кожный патологический процесс носил распространенный характер, локализовался на коже туловища, верхних и нижних конечностей, представлен воспалительными пятнами кольцевидной формы диаметром от 2 до 15 см, красновато-синюшного цвета с разрешением в центре, по периферии имелись плотные, гладкие полушаровидные узелки (рис. 3).

Учитывая наличие в анамнезе у больной катаракты, проведение ПУВА-терапии с пероральным приемом фотосенсибилизатора противопоказано. Консультирована врачами-специалистами: терапевтом, эндокрино-

логом, гинекологом; противопоказаний к проведению общей УФ-терапии не выявлено.

С учетом сопутствующей патологии была назначена комбинированная терапия с применением общей УФА-1 фототерапии низкими дозами с режимом 5 раз в неделю с экранированием глаз, области шеи и половых органов в сочетании с курсом локального низкоинтенсивного лазерного инфракрасного спектра 890 нм на очаги поражения с режимом 5 раз в неделю. Начальная доза общего УФА-1 облучения составила 5,0 Дж/см², максимальная — 20 Дж/см², суммарная — 252 Дж/см². Режим лазерного излучения непрерывный, мощность 80 Вт, длительность импульса 100 нс, частота 80—150 Гц, контактно, по 2 минуты на поле, всего 10 полей. Наружно использовалась мазь с бетаметазоном на высыпания с режимом 1 раз в сутки в течение 21 дня.

Проведено 16 процедур общей УФА-1 фототерапии и 10 процедур низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного спектра на очаги поражения. На фоне проводимой терапии отмечалось уменьшение интенсивности окраски высыпаний, регресс папулезных элементов, формирование вторичной гиперпигментации.

В процессе проводимой терапии побочных эффектов отмечено не было, процедуры пациентка переносила хорошо, выписана со значительным улучшением.

Обсуждение

Лечение диссеминированной формы кольцевидной гранулемы представляет собой достаточно сложную задачу. Основным методом лечения локализованной формы кольцевидной гранулемы — использование глюкокортикостероидных мазей высокой степени активности. Однако, учитывая, что частота встречаемости распространенных форм заболевания составляет 15% [47], проблема выбора метода терапии представляется весьма актуальной. В 2017 г. Nambiar K.G. и соавторами был описан клинический случай успешного лечения диссеминированной кольцевидной гранулемы препаратом пентоксифиллин перорально в дозе 400 мг 3 раза в сутки. Улучшение наблюдалось на 3-м месяце терапии, в течение 6 месяцев рецидивов не отмечалось [48]. В 2018 г. Chandan N. представил клиническое наблюдение успешного лечения двух пациентов амоксициллином и комбинацией доксициклина и пентоксифиллина, что послужило основанием предположить наличие бактериального компонента в патогенезе кольцевидной гранулемы [49]. В литературе имеются отдельные публикации об эффективности применения фотодинамической терапии. В среднем проводилось 5 сеансов с интервалом 2—4 недели, положительный эффект наблюдался с 4-й процедуры. Общая эффективность лечения составила около 60% [50, 51]. В 2019 г. Chen A. проведен анализ эффективности генно-инженерных биологических препаратов у 34 пациентов с неинфекционными гранулематозными заболеваниями, из них у 27 была диагностирована кольцевидная гранулема. Использовались препараты инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб и этанерцепт. Уже на 10-й неделе терапии у 80% больных, получавших терапию ингибиторами фактора некроза опухоли- α , наблюдался положительный ответ, тогда как только у одного из пяти пациентов был отмечен

ответ на этанерцепт [52]. Описаны единичные случаи успешного лечения кольцевидной гранулемы апремиластом в течение 4 месяцев [53]. Отдельные работы посвящены применению метотрексата в дозе 12,5—15 мг в неделю. Положительный эффект наблюдался через месяц терапии, при этом около 64% пациентов достигли полного или частичного регресса высыпаний [54]. Имеются отдельные публикации об эффективности методов фототерапии при диссеминированной форме кольцевидной гранулемы [55—58]. В результате использования методов дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии, узкополосной (311 нм) фототерапии, ПУВА-терапии отмечалась положительная динамика в виде частичного или полного регресса высыпаний.

Неясность этиологии и патогенеза заболевания определяет трудности в выборе терапии при различных формах заболевания. Нередко заболевание рефрактерно к проводимой терапии. По данным мировой литературы, до настоящего времени использование

тех или иных системных лекарственных препаратов, а также методов фототерапии ограничивается лишь описанием отдельных случаев. Это связано с редкостью дерматоза, недостаточностью опыта применения системных препаратов и методов физиотерапевтического воздействия, а также отсутствием сравнительных рандомизированных исследований эффективности различных видов терапии [59].

Заключение

В статье представлен успешный опыт комбинированного лечения с применением низких доз (10—20 Дж/см²) дальней длинноволновой фототерапии в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением инфракрасного спектра в лечении больных диссеминированной формой кольцевидной гранулемы. Полученные клинические результаты позволяют рекомендовать предложенную методику в клинической практике. ■

Литература/References

1. Харчилава М.Г., Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Клинико-патоморфологические изменения кожи при кольцевидной гранулемы. Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95 (2): 8—14. [Kharchilava M. G., Khairutdinov V. R., Belousova I. E., Samtsov A. V. Clinical and pathological changes in the skin with granuloma annulare. Vestnik dermatologii i venerologii. 2019; 95 (2): 8—14 (Russia).]
2. Little E. G. Granuloma annulare. Proc R Soc Med. 1908; 1 (Dermatol Sect): 95—163.
3. Хебиф Т.Т. Кожные болезни: Диагностика и лечение. М. 2006; 574—577. [Habif Thomas P. Skin Disease. Diagnosis and Treatment. M., 2006; 574—577 (Russia).]
4. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. М., 2009; 230—233. [Katsambas A. D., Lotti T. M. European Handbook of Dermatological Treatments. M., 2009; 230—233 (Russia).]
5. Вольф К., Лоуэлл А. Голдсмит и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. М., 2012; 401—405. [Wolff K., Lowell A. Goldsmith et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. M., 2012; 401—405 (Russia).]
6. Vazquez-Lopez F., Gonzalez-Lopez M. A., Raya-Aguado C., Perez-Oliva N. Localized granuloma annulare and autoimmune thyroiditis: a new case report. J Am Acad Dermatol. 2000; 43 (5 Pt 2): 943—945.
7. Mangold A. R. et al. Clinical and histopathologic features of paraneoplastic granuloma annulare in association with solid organ malignancies: A case-control study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2018; 79 (5): 913—920.
8. Atas H. et al. Two subsequent metachronous diseases: Granuloma annulare and colon adenocarcinoma. Journal of cancer research and therapeutics. 2018; 14 (2): 1247—1248.
9. Li A., Hogan D. J., Sanusi I. D., Smoller B. R. Granuloma annulare and malignant neoplasms. Am J Dermatopathol. 2003; 25: 113—116.
10. Cohen P. R. Granuloma annulare, relapsing polychondritis, sarcoidosis, and systemic lupus erythematosus: conditions whose dermatologic manifestations may occur as hematologic malignancy-associated mucocutaneous paraneoplastic syndromes. Int J Dermatol. 2006; 45: 70—80.
11. Shimizu S., Yasui C., Tsuchiya K. Atypical generalized granuloma annulare associated with two visceral cancers. J Am Acad Dermatol. 2006; 54 (5 Suppl): S. 236—238.
12. Setoyama M., Kerdel F. A., Byrnes J. J., Kanzaki T. Granuloma annulare associated with Hodgkin's disease. Int J Dermatol. 1997; 36: 445—448.
13. Schwartz R. A., Hansen R. C., Lynch P. J. Hodgkin's disease and granuloma annulare. Arch Dermatol. 1981; 117: 185—186.
14. Agrawal P. et al. Granuloma annulare: A rare dermatological manifestation of diabetes mellitus. Journal of family medicine and primary care. 2019; 8 (10): 3419.
15. Watanabe S., Tanaka M., Kobayashi K. et al. Remission of generalized erythematous granuloma annulare after improvement of hyperlipidemia and review of the Japanese literature. Dermatol Pract Concept. 2014; 4: 97—100.
16. Wang Y. F., Yi G., Xu X. L. Generalized Interstitial Granuloma Annulare with Tuberculosis and Cutis Laxa: Case Report. International Journal of Dermatology and Venereology. 2019; Publish Ahead of Print DOI: 10.1097/JD9.000000000000060.
17. Tambe S., Zambare U., Nayak C. Subcutaneous granuloma annulare in an HIV-positive patient International journal of STD & AIDS. 2019; 30 (2): 206—208.
18. Ruocco E., Baroni A., Cutri F. T., Filioli F. G. Granuloma annulare in a site of healed herpes zoster: Wolf's isotopic response. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003; 17: 686—688.
19. Ma H. J., Zhu W. Y., Yue X. Z. Generalized granuloma annulare associated with chronic hepatitis B virus infection. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006; 20: 186—189.
20. Granel B., Serratrice J., Rey J. et al. Chronic hepatitis C virus infection associated with a generalized granuloma annulare. J Am Acad Dermatol. 2000; 43 (5 Pt 2): 918—919.
21. Chopra A. et al. Granuloma annulare skin lesions in a case of sarcoidosis. Indian dermatology online journal. 2018; 9 (2): 117.
22. Gradwell E., Evans S. Perforating granuloma annulare complicating tattoos. Br J Dermatol. 1998; 138: 360—361.

23. Takayama K., Satoh T., Yokozeki H. Papular granuloma annulare with subcutaneous granulomatous reaction induced by a bee sting. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88: 519—520.
24. Kakurai M., Kiyosawa T., Ohtsuki M., Nakagawa H. Multiple lesions of granuloma annulare following BCG vaccination: case report and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2001; 40: 579—581.
25. Strahan J.E., Cohen J.L., Chorny J.A. Granuloma annulare as a complication of mesotherapy: a case report. *Dermatol Surg.* 2008 Jun; 34 (6): 836—838.
26. Singh S.K., Manchanda K., Bhayana A.A., Verma A. Allopurinol induced granuloma annulare in a patient of lepromatous leprosy. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013; 4: 152—154.
27. Cassone G., Tumiati B. Granuloma annulare as a possible new adverse effect of topiramate. *Int J Dermatol.* 2014; 53: 259—261.
28. Ahmad U., Li X., Sodeman T., Daboul I. Hepatitis C virus treatment with pegylated interferon-alfa therapy leading to generalized interstitial granuloma annulare and review of the literature. *Am J Ther.* 2013; 20: 585—587.
29. Li A., Hogan D.J., Sanusi I.D., Smoller B.R. Granuloma annulare and malignant neoplasms. *Am. J. Dermatopathol.* 2003; 25 (2): 113—6.
30. Chen A., Truong A.K., Worswick S. The role of biologics in the treatment of chronic granuloma annulare. *International journal of dermatology.* 2019; 58 (5): 622—626.
31. Chen A., Truong A.K., Worswick S. The role of biologics in the treatment of chronic granuloma annulare. *International journal of dermatology.* 2019; 58 (5): 622—626.
32. Fayyazi A., Schwyer S., Eichmeyer B., et al. Expression of IFN-gamma, coexpression of TNF-alpha and matrix metalloproteinases and apoptosis of T-lymphocytes and macrophages in granuloma annulare. *Arch Dermatol Res.* 2000; 292 (8): 384—390.
33. Pătrașcu V., Giurcă C., Ciurea R.N., Georgescu C.V. Disseminated granuloma annulare: study on eight cases. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2013; 54 (2): 327—31.
34. Dabski K., Winkelmann R.K. Generalized granuloma annulare: histopathology and immunopathology: systematic review of 100 cases and comparison with localized granuloma annulare. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989; 20 (1): 28—39.
35. Felner E.I., Steinberg J.B., Weinberg A.G. Subcutaneous granuloma annulare: a review of 47 cases. *Pediatrics.* 1997; 100 (6): 965—7.
36. Penas P.F., Jones-Caballero M., Fraga J., Sanchez-Perez J., Garcia-Diez A. Perforating granuloma annulare. *Int. J. Dermatol.* 1997; 36 (5): 340—8.
37. Dabski K., Winkelmann R.K. Generalized granuloma annulare: histopathology and immunopathology: systematic review of 100 cases and comparison with localized granuloma annulare. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989; 20 (1): 28—39.
38. Piette E.W., Rosenbach M. Granuloma annulare: Clinical and histologic variants, epidemiology, and genetics. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Sep; 75 (3): 457—465.
39. Kallioinen M., Sandberg M., Kinnunen T., Oikarinen A. Collagen synthesis in granuloma annulare. *J Invest Dermatol.* 1992 Apr; 98 (4): 463—468.
40. Huizenga T., Kado J.A., Pellicane B., Borovicka J., Mehregan D.R., Mehregan D.A. Interstitial granulomatous dermatitis and palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis. *Cutis.* 2018 May; 101 (5): E19—E21.
41. Cohen P.R., Carlos C.A. Granuloma annulare mimicking sarcoidosis: report of patient with localized granuloma annulare whose skin lesions show 3 clinical morphologies and 2 histology patterns. *The American Journal of Dermatopathology.* 2015; 37 (7): 547—550.
42. Жилова М.Б., Волнухин В.А. Фототерапия псориаза: основные механизмы действия. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014; 6: 32—36. [Zhilova M.B., Volnukhin V.A. Phototherapy for psoriasis: Basic mechanisms of action. *Russian journal of skin and venereal diseases.* 2014; 6: 32—36 (Russia).]
43. York N.R., Jacobe H.T. UVA1 phototherapy: a review of mechanism and therapeutic application. *International Journal of Dermatology* 2010; 49: 623—630.
44. Gruss C., Reed J.A., Altmeyer P. et al. Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea. fibroblasts. *Lancet.* 1997; 350: 1295—6.
45. Petersen M.J., Hansen C., Craig S. Ultraviolet A irradiation stimulates collagenase production in cultured human fibroblasts. *J Invest Dermatol.* 1992; 99: 440—4.
46. Кочетков М.А., Волнухин В.А., Козлов В.И. Эффективность применения низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении больных кольцевидной гранулемой. *Лазерная медицина.* 2000; 4 (3): 10—13. [Kochetkov M.A., Volnukhin V.A., Kozlov V.I. Low intensive laser radiation effectiveness in granuloma annulare treatment. *Lasernaya Meditsina* 2000; 4 (3): 10—13 (Russia).]
47. Bansal M., Pandey S.S., Manchanda K. Generalized papular granuloma annulare. *Indian Dermatol Online J.* 2012; 3 (1): 74—6.
48. Nambiar K.G. et al. Successful treatment of generalized granuloma annulare with pentoxifylline. *Indian dermatology online journal.* 2017; 8 (3): 218.
49. Chandan N. et al. Successful treatment of two individual cases of generalized granuloma annulare with amoxicillin/clavulanic acid and a combination of doxycycline and pentoxifylline. *Dermatology online journal.* 2018; 24 (8).
50. Weisenseel P. et al. Photodynamic therapy for granuloma annulare: more than a shot in the dark. *Dermatology.* 2008; 217 (4): 329—332.
51. Piaserico S. et al. Generalized granuloma annulare treated with methylaminolevulinate photodynamic therapy. *Dermatology.* 2009; 218 (3): 282—284.
52. Chen A., Truong A.K., Worswick S. The role of biologics in the treatment of chronic granuloma annulare. *International journal of dermatology.* 2019; 58 (5): 622—626.
53. Blum S., Altman D. Treatment of generalized granuloma annulare with apremilast: A report of 2 cases. *JAAD case reports.* 2019; 5 (11): 976.
54. Naka F., Strober B.E. Methotrexate treatment of generalized granuloma annulare: a retrospective case series. *Journal of Dermatological Treatment.* 2018; 29 (7): 720—724.
55. Pavlovsky M. et al. NB-UVB phototherapy for generalized granuloma annulare. *Dermatologic therapy.* 2016; 29 (3): 152—154.
56. Aichelburg M.C. et al. Patch granuloma annulare: clinicopathological characteristics and response to phototherapy. *British Journal of Dermatology.* 2019; 181 (1): 198—199.
57. Attili S.K., Dawe R.S., Ibbotson S.H. Ultraviolet A1 phototherapy: One center's experience. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017; 83 (1): 60—65.
58. Schnopp C., Tzaneva S., Mempel M., Schulmeister K., Abeck D., Tanew A. UVA1 phototherapy for disseminated granuloma annulare. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005; 21: 68—71.
59. Luk J., Schliemann S., Elsner P. Treatment of generalized granuloma annulare — a systematic review. *JEADV.* 2015; 29, 1467—1480.

Информация об авторах

Карамова Арфеня Эдуардовна — к.м.н., заведующий отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

Знаменская Людмила Федоровна — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

Свищенко Светлана Игоревна — к.м.н., заведующий отделением клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

Жилова Марьяна Борисовна — д.м.н., заведующий физиотерапевтическим отделением ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

Нефедова Мария Андреевна — младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

Пугнер Анна Степановна — врач-дерматовенеролог отделения клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России; e-mail: pugner@cnikvi.ru

Information about the authors

Arfenya E. Karamova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosme-tology, 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

Svetlana I. Svishchenko — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of clinical dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

Mar'yana B. Zhilova — Dr. Sci. (Med.), Head of the department of physical therapy State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

Maria A. Nefedova — Junior Researcher, Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

Anna S. Pugner — Dermatovenerologist, Department of clinical dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: pugner@cnikvi.ru

<https://doi.org/10.25208/vdv554-2020-96-1-45-51>

IgG/IgA-пузырчатка — редкий аутоиммунный буллезный дерматоз

Карамова А. Э.*, Знаменская Л. Ф., Чикин В. В., Михина В. А., Нефедова М. А.

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Цель. Представить клинический случай IgG/IgA-пузырчатки у женщины 32 лет.

Материал и методы. Для диагностики заболевания было проведено клиническое и лабораторное обследование: цитологическое исследование мазка-отпечатка со дна эрозии, гистологическое исследование биоптата кожи из очага поражения, иммунофлюоресцентное исследование биоптата видимо неповрежденной кожи.

Результаты. Клинические проявления заболевания имели сходство с герпетическим дерматитом Дюринга, морфологические — с вульгарной пузырчаткой, однако при иммунофлюоресцентном исследовании биоптата кожи в эпидермисе были в равной степени выявлены депозиты как IgG, так и IgA, что позволило установить диагноз IgG/IgA-пузырчатки. Терапия дапсоном в дозе 100 мг в сутки привела к значительному улучшению состояния больной.

Заключение. Диагностика пузырных дерматозов требует проведения иммунофлюоресцентного исследования биоптата видимо неповрежденной кожи. Эффективным препаратом терапии больной IgG/IgA пузырчаткой явился дапсон.

Ключевые слова: буллезные дерматозы, IgG/IgA-пузырчатка, дапсон.

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

Для цитирования: Карамова А. Э., Знаменская Л. Ф., Чикин В. В., Михина В. А., Нефедова М. А. IgG/IgA-пузырчатка — редкий аутоиммунный буллезный дерматоз. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (1): 45–51. <https://doi.org/10.25208/vdv554-2020-96-1-45-51>

IgG/IgA-pemphigus — extremely rare blistering autoimmune diseases

Arfenya E. Karamova*, Lyudmila F. Znamenskaya, Vadim V. Chikin, Viktoria A. Mihina, Maria A. Nefedova

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

Purpose. To present a clinical case of IgG/IgA pemphigus in a 32-year-old woman.

Material and methods. Clinical and laboratory examinations were performed to diagnose the disease: cytological examination of an impression smear from the bottom of the erosion, histological examination of a skin biopsy sample from the lesion, immunofluorescent examination of a biopsy sample of visually accessible unaffected skin.

Results. Clinical manifestations of the disease were similar to Dühring's dermatitis herpetiformis, morphological ones — to pemphigus vulgaris, but immunofluorescent examination of the skin biopsy sample in equal measure revealed deposits of both IgG and IgA in the epidermis, which allowed to determine a diagnosis of IgG/IgA pemphigus. Dapsone therapy at a dose of 100 mg per day led to a significant improvement in the patient's condition.

Conclusion. Diagnosis of bullous dermatoses requires immunofluorescent examination of a biopsy sample of visually accessible unaffected skin. Dapsone was an effective medication for the patient with IgG/IgA pemphigus.

Keywords: bullous dermatoses, IgG/IgA pemphigus, dapsone.

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

For citation: Arfenya E. Karamova, Lyudmila F. Znamenskaya, Vadim V. Chikin, Viktoria A. Mihina, Maria A. Nefedova. IgG/IgA-pemphigus — extremely rare blistering autoimmune diseases. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020; 96 (1): 45–51. <https://doi.org/10.25208/vdv554-2020-96-1-45-51>

■ IgG/IgA-пузырчатка описана в 1994 г. Т. Chorzelски и соавт. и представляет собой редкий дерматоз, который характеризуется примерно одинаковым отложением IgG и IgA на клеточной поверхности кератиноцитов [1—7]. Антигенами кератиноцитов, к которым продуцируются патогенные IgG- и IgA-аутоантитела у больных IgG/IgA-пузырчаткой, являются главным образом десмоглеины 1-го и 3-го типов (Dsg1/Dsg3) и/или десмоколлина 1, 2 и 3 (Dsc1—Dsc3), однако не всегда отмечается продукция IgG- и IgA-антител одновременно ко всем аутоантигенам [6, 8—15]. Патогенные свойства этих IgG- и IgA-аутоантител связывают с их способностью вызывать развитие акантолиза [4—7].

В литературе описано сочетание IgG/IgA-пузырчатки с другими аутоиммунными заболеваниями — синдромом Шегрена, язвенным колитом, миастенией [12, 16, 17]. У больных IgG/IgA-пузырчаткой выявляли также различные новообразования: рак поджелудочной железы, яичников, эндометрия, желчного пузыря и легкого, лимфопролиферативные заболевания, IgA-гаммапатии [3, 16, 18—22]. Тем не менее из-за малого числа наблюдений оценить клиническое значение этих ассоциаций в настоящее время не представляется возможным.

Распределение больных IgG/IgA-пузырчаткой по полу примерно равное, начало болезни отмечалось в среднем в возрасте 48,5 года [22].

Приводим собственное наблюдение в связи с редкостью данного дерматоза

Пациентка Д., 32 лет, жительница г. Ухта (Республика Коми), поступила в отделение клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с жалобами на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождавшиеся зудом.

Считает себя больной с июля 2016 г., когда впервые отметила появление на коже в плече-лопаточной области «пузырьков с плотной крышкой со светло-желтым содержимым». Постепенно высыпания распространились на кожу волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей, в связи с чем пациентка обратилась к врачу-дерматологу по месту жительства, где был поставлен диагноз «Стрептодермия» и проведена антибактериальная терапия без эффекта. В сентябре 2016 г. по месту жительства выполнена диагностическая биопсия кожи с последующим морфологическим исследованием, по результатам которого был выставлен диагноз «Дерматит Дюринга?» и проведена десенсибилизирующая, антибактериальная и наружная терапия без эффекта. В ноябре 2016 г. в связи с сохраняющимися высыпаниями пациентка госпитализирована в стационар ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

При поступлении патологический кожный процесс носил распространенный воспалительный характер. На коже туловища на эритематозно-отечном фоне наблюдались сгруппированно расположенные пузырьки до 0,3 см в диаметре с плотной крышкой и светло-желтым содержимым, имелись множественные эрозии ярко-красного цвета размером от 0,5 до 3 см с венчиком гиперемии. Отмечались единичные эрозии в стадии эпителизации, покрытые геморрагическими корками, множественные гиперпигментированные пятна от светло-коричневого до темно-коричневого цвета (рис. 1 а—в). Слизистые оболочки не были поражены.

При цитологическом исследовании мазка-отпечатка со дна эрозии обнаружены акантолитические клетки.

Исследование содержимого пузыря выявило 14% эозинофилов (при норме 2—4%). В общем и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи все показатели были в пределах референсных значений.

Проведено морфологическое исследование биоптата кожи, полученного в области свежего пузырьного элемента. На всем протяжении эпидермиса отмечено очаговое формирование супрабазальных полостей или крупных щелей, в просветах которых — акантолитические клетки, фибрин, лейкоциты. Дерма отека, периваскулярно — лимфоцитарные инфильтраты с примесью эозинофилов. Выявленные изменения характерны для вульгарной пузырьчатки (рис. 2).

В результате исследования биоптата видимо пораженной кожи, полученного рядом с очагом поражения, методом непрямой иммунофлюоресценции с антителами IgA, IgG, IgM выявлена отчетливая фиксация IgG, а также равнозначная по выраженности отчетливая фиксация IgA в межклеточных промежутках всех слоев эпидермиса. Значимой фиксации IgM в структурах кожи не обнаружено. Выявленная иммунофлюоресцентная картина соответствовала IgG/IgA-пузырчатке (рис. 3).

На основании данных анамнеза, клинической картины и результатов лабораторных исследований был установлен диагноз: IgG/IgA-пузырчатка.

Проведено лечение: дапсон 100 мг в сутки пятидневными циклами; антигистаминные и антибактериальные препараты. Наружно на очаги поражения наносили мазь фуцидин Г, раствор фукоцина. В результате проведенной в течение 14 дней терапии была отмечена выраженная положительная динамика со стороны патологического кожного процесса. Прекратили появляться новые высыпания, эпителизировались все эрозии (рис. 1 г, д). Зуда не отмечалось. Больной было рекомендовано продолжить прием дапсона в дозе 100 мг в сутки пятидневными циклами под наблюдением врача-дерматовенеролога по месту жительства.

Обсуждение и заключение

Клинические проявления IgG/IgA-пузырчатки могут характеризоваться поражением как кожных покровов, так и слизистых оболочек. По данным S. Toosi и соавт. (2016), поражение кожи наблюдалось у 77% больных IgG/IgA-пузырчаткой, у всех больных отмечались эрозии, лишь у 23% больных были выявлены пузыри [22]. Поражение слизистых оболочек наблюдалось у 62% больных [22]. Поражение слизистой оболочки полости рта у больных IgG/IgA-пузырчаткой может быть тяжелым и проявляться обширными эрозиями [12]. У находившейся под нашим наблюдением пациентки слизистые оболочки не были поражены. IgG/IgA-пузырчатка отличается разнообразными клиническими проявлениями. По данным S. Toosi и соавт. (2016), обследовавших 13 больных IgG/IgA-пузырчаткой, в большинстве (69%) случаев высыпания соответствовали вульгарной пузырьчатке [22]. Однако они могут напоминать также листовидную, герпетическую, вегетирующую пузырьчатку типа Аллопо, а также IgA-пузырчатку [10, 11, 15, 18, 23].

В случаях когда клиническая картина IgG/IgA-пузырчатки близка проявлениям IgA-пузырчатки, у больных обнаруживались пустулы [16, 18, 20, 24, 25]. Возможна кольцевидная конфигурация очагов поражения, представленных эритематозными бляшками

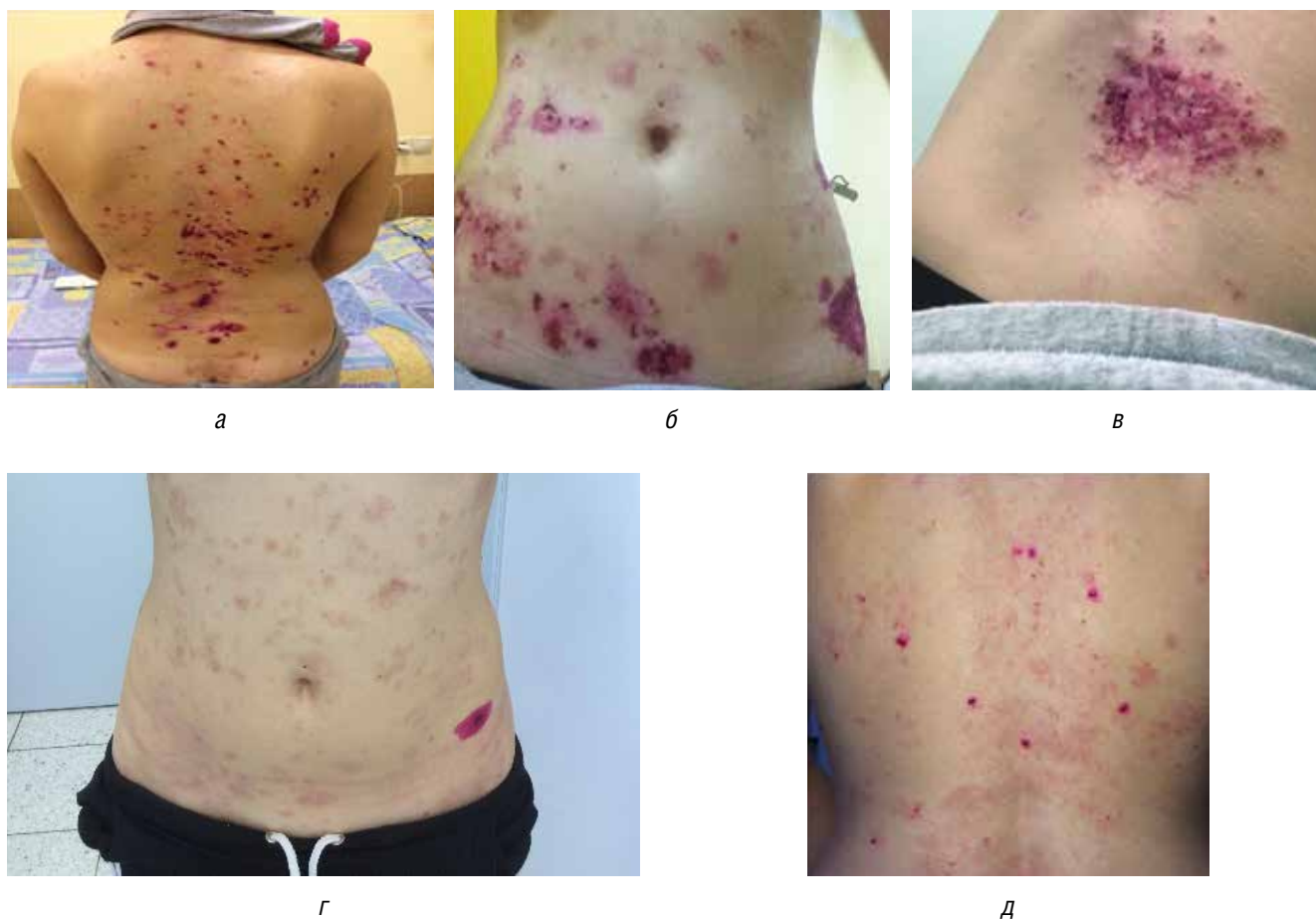


Рис. 1. IgG/IgA-пузырчатка. На отечном гиперемизированном фоне сгруппированные мелкие пузырьки на коже спины (а) и живота (б, в). Значительное улучшение через 2 недели терапии дапсоном — регресс высыпаний на груди, животе (г) и на спине (д)

Fig. 1. IgG/IgA pemphigus. Small blisters on the skin of the back are grouped (a) and abdomen on a swollen hyperemic area (b, v). Substantial improvement in 2 weeks of dapsone therapy — regression of rashes on the chest, abdomen (r) and on the back (z)

с дряблыми пузырьками и пустулами по периферии и желтыми корками в центре, поражение складок кожи [9, 12, 16, 20, 22, 26, 27].

В случаях, когда клинические проявления IgG/IgA-пузырчатки были нетипичны для вульгарной (IgG) или IgA-пузырчатки, они характеризовались эритемой, везикулами, пустулами на туловище и конечностях [3, 14, 23, 25, 26, 28, 29].

Симптом Никольского у больных IgG/IgA-пузырчаткой может быть отрицательным [6, 27].

Половина больных IgG/IgA-пузырчаткой отмечают зуд [30].

S. Toosi и соавт. (2016) указывают, что IgG/IgA-пузырчатка по своему течению не отличается от вульгарной пузырчатки [22]. Тем не менее описаны случаи более доброкачественного течения IgG/IgA-пузырчатки по сравнению с вульгарной пузырчаткой [15, 27].

У находившейся под нашим наблюдением больной клинические проявления поражения кожи соответствовали герпетическому дерматиту Дюринга. Обнаружение при цитологическом исследовании акантолитических клеток свидетельствовало в пользу пузырчатки.

При морфологическом исследовании биоптата кожи из очага поражения у больных IgG/IgA-пузырчаткой

в большинстве случаев выявляются признаки акантолиза [6, 22]. У нашей пациентки были выявлены морфологические признаки пузырчатки в виде супрабазальных полостей и крупных щелей, в просвете которых находились акантолитические клетки. При исследовании биоптата кожи из очага эритемы признаки акантолиза могут быть крайне незначительны или отсутствовать, могут обнаруживаться нейтрофильные микроабсцессы в сосочках дермы, а у больных с пустулезными высыпаниями — пустулы в роговом слое и субкорнеальной локализации [6, 12, 29]. Характерен выраженный клеточный инфильтрат, содержащий большое количество нейтрофилов в эпидермисе и подлежащей дерме. Нейтрофилы в эпидермисе обнаруживались у 73% больных IgG/IgA-пузырчаткой [22]. Преимущественно нейтрофильный характер инфильтрата в коже больных IgG/IgA-пузырчаткой обусловлен наличием на моноцитах и гранулоцитах специфических связывающих участков для IgA-Fc-рецептора [31]. В ряде случаев в очагах поражения кожи у больных IgG/IgA-пузырчаткой в составе инфильтрата преобладали лимфоциты [32]. Отмечалось также присутствие в инфильтрате эозинофилов [15, 17]. Описан больной, у которого в эпидермисе обнаруживались клетки с признаками дискератоза [29].

У нашей пациентки при морфологическом исследовании биоптата кожи был выявлен лимфоцитарный инфильтрат с примесью эозинофилов.

При исследовании биоптатов кожи больных IgG/IgA-пузырчаткой с помощью реакции иммунофлюоресценции обнаруживается отложение как IgG, так и IgA на поверхности кератиноцитов [12]. Выявление отчетливо выраженных депозитов как IgG, так и IgA в эпидермисе нашей пациентки позволило установить диагноз IgG/IgA-пузырчатки. S. Toosi и соавт. (2016) у 100% обследованных больных IgG/IgA-пузырчаткой в эпидермисе выявили межклеточные депозиты С3-компонента комплемента [22]. Предполагается, что комплемент может участвовать в развитии супрабазального акантолиза у больных пузырьчаткой [19].

Разнообразие клинических проявлений и морфологической картины, наблюдаемое при IgG/IgA-пузырчатке, объясняют тем, что у больных могут быть различны антигены, к которым продуцируются аутоантитела [15].

В настоящее время существуют различные точки зрения на IgG/IgA-пузырчатку. Некоторые авторы рассматривают ее как самостоятельное заболевание, другие — как вариант вульгарной пузырьчатки или IgA-пузырчатки [22]. Возможность того, что IgG/IgA-пузырчатка является вариантом вульгарной или IgA-пузырчатки, аргументируется обнаружением в крови больных IgA-пузырчаткой IgG-аутоантител, а также выявлением циркулирующих IgA-аутоантител в сыворотке крови у значительного числа больных вульгарной (IgG) пузырьчаткой [14, 33, 34]. Циркулирующие IgA-антитела к десмоглеину 1-го типа обнаружены у 23,9% больных вульгарной и листовидной IgG-пузырчаткой, циркулирующие IgA-антитела к десмоглеину 3-го типа — у 40,2% больных вульгарной и листовидной IgG-пузырчаткой [34]. L. Mentink и соавт. на основании этих данных предположили, что IgG/IgA-пузырчатка представляет собой промежуточное состояние между вульгарной IgG-пузырчаткой и IgA-пузырчаткой [34].

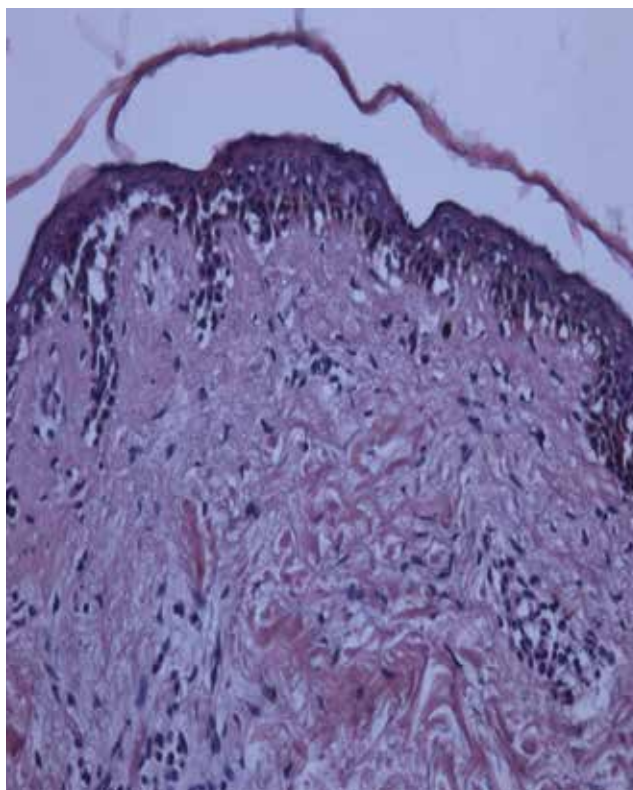
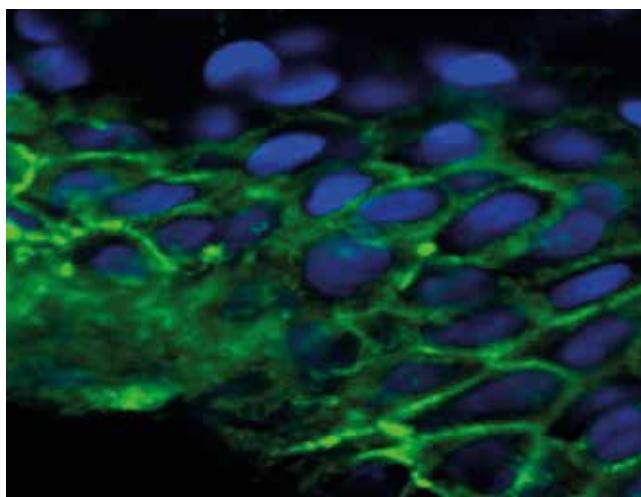
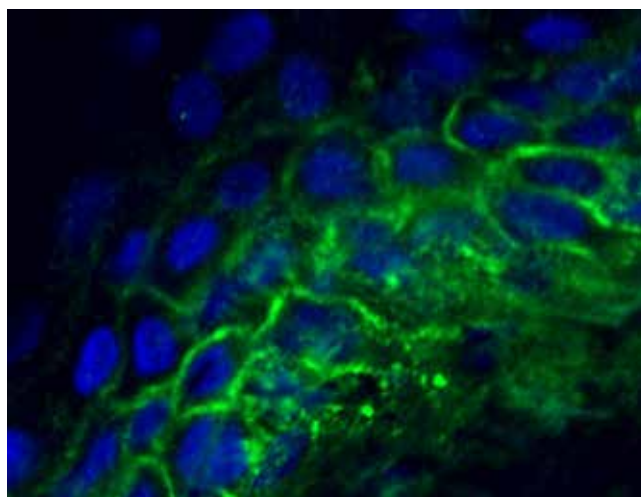


Рис. 2. IgG/IgA-пузырчатка. Морфологическое исследование биоптата кожи из очага поражения. Изменения, характерные для вульгарной пузырьчатки. Выраженный надбазальный акантолиз с формированием крупных супрабазальных щелей; акантолитические клетки; лимфоцитарные инфильтраты в дерме. Окраска гематоксилином и эозином, × 100
 Fig. 2. IgG / IgA pemphigus. Morphological study of skin biopsy from the lesion. Changes are featuring pemphigus vulgaris. Hyper supra-basal acantholysis with the formation of large suprabasal fissures; acantholytic cells; lymphocytic infiltrates in the dermis. Hematoxylin and eosin stain, × 100



а



б

Рис. 3. IgG/IgA-пузырчатка. Отчетливая фиксация депозитов как IgG (а), так и IgA (б) в межклеточных промежутках всех слоев эпидермиса. Реакция иммунофлюоресценции, × 600
 Fig. 3. IgG / IgA pemphigus. Determined fixation of deposits for either IgG (a) and IgA (b) in the intercellular spaces of all epidermis layers. Immunofluorescence Reaction, × 600

С другой стороны, клиническая и морфологическая картина IgG/IgA-пузырчатки может отличаться от вульгарной и IgA-пузырчатки, что связывается с одновременным существованием у больных IgA- и IgG-антител к десмоглеинам и десмоколлинам [8, 9, 11, 23]. В связи с этим предполагается, что IgG/IgA-пузырчатка является самостоятельным заболеванием, хотя необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить действительный вклад IgA-аутоантител в формирование пузыря [12].

Для лечения больных IgG/IgA-пузырчаткой используются дапсон, системные и наружные глюкокортикостероиды. Терапию предлагается начинать с дапсона [9, 14, 18, 20, 24, 27—29]. Отмечено, что после назначения дапсона в дозе 100 мг в сутки регресс высыпаний достигается в течение 2 недель терапии [27]. У находившейся под нашим наблюдением больной прекращение появления новых и регресс ранее имевшихся высыпаний наблюдались на фоне терапии дапсоном в дозе 100 мг в сутки пятидневными циклами.

При недостаточном эффекте терапии дапсоном либо повышают его дозу, либо дополнительно назначают преднизолон. К. Nakajima и соавт. (2007) наблюдали полный регресс высыпаний через 1 месяц лечения дапсоном в дозе 50 мг в сутки, однако после снижения дозы препарата до 25 мг в сутки высыпания снова появлялись, что требовало повысить его дозу до 50 мг в сутки, и в течение 9 лет последующего наблюдения на фоне приема дапсона высыпания отсутствовали [29]. Отмечался полный регресс высыпаний после терапии дапсоном в дозе 50—150 мг в сутки в сочетании с преднизолоном в дозе 20—40 мг в сутки [9, 18].

Показана эффективность преднизолона, назначавшегося перорально в дозе 20—60 мг/сутки [14, 23]. В случаях когда клиническая картина IgG/IgA-пузыр-

чатки напоминала проявления вульгарной пузырчатки, больным проводили системную терапию преднизолоном в более высокой дозе, достигавшей 1—1,25 мг/кг массы тела в сутки, до разрешения высыпаний с последующим постепенным снижением дозы [6, 12, 22].

Описан случай, при котором высокую эффективность показала топическая терапия больных IgG/IgA-пузырчаткой клобетазолом [15, 16]. Однако у больного, у которого через 2 месяца топической терапии мазью клобетазола полностью регрессировали высыпания, патогенные IgG- и IgA-антитела к десмоглеину-3 и десмоколлину-3 в крови были выявлены в низких титрах, с чем и было связано отсутствие необходимости в системной терапии [15].

Таким образом, описанный нами случай IgG/IgA-пузырчатки демонстрирует, что клинические признаки этого буллезного дерматоза могут напоминать герпетиформный дерматит Дюринга, а морфологические — вульгарную пузырчатку. Установить диагноз IgG/IgA-пузырчатки позволило иммунофлуоресцентное исследование биоптата видимо непораженной кожи, показавшее равнозначное по выраженности отложение IgG и IgA в эпидермисе.

В связи с этим диагностика IgG/IgA-пузырчатки наряду с рутинным морфологическим исследованием требует проведения иммунофлуоресцентного исследования биоптата кожи. Терапия больных этим заболеванием может проводиться дапсоном или преднизолоном в дозе, меньшей, чем это необходимо для лечения больных вульгарной пузырчаткой. В тяжелых случаях может потребоваться системная терапия глюкокортикостероидными препаратами из расчета 1 мг/кг массы тела в сутки. У находившейся под нашим наблюдением больной было отмечено значительное улучшение состояния после курса терапии дапсоном. ■

Литература/References

1. Hashimoto T. Immunopathology of IgA pemphigus. *Clin Dermatol* 2001; 19: 683—689.
2. Hashimoto T. Recent advances in the study of the pathophysiology of pemphigus. *Arch Dermatol Res* 2003; 295 (Suppl 1): S2—11.
3. Chorzelski T.P., Hashimoto T., Nishikawa T. et al. Unusual acantholytic bullous dermatosis associated with neoplasia and IgG and IgA antibodies against bovine desmogleins I and II. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 351—355.
4. Di Zeno G., Amber K.T., Sayar B.S. et al. Immune response in pemphigus and beyond: progresses and emerging concepts. *Semin Immunopathol* 2016; 38: 57—74.
5. Lo A.S., Mao X., Mukherjee E.M. et al. Pathogenicity and epitope characteristics do not differ in IgG subclass-switched anti-desmoglein 3 IgG1 and IgG4 autoantibodies in pemphigus vulgaris. *PLoS One* 2016; 11 (6): e0156800.
6. Zarea I., Kerkeni N., Sellami M. et al. IgG/IgA pemphigus with IgG and IgA antidesmoglein 3 antibodies and IgA antidesmoglein 1 antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2010; 49: 298—302.
7. Suppannachat N., Mutasim D.F. The distribution of IgA pemphigus antigen in human skin and the role of IgA anti-cell surface antibodies in the induction of intraepidermal acantholysis. *Arch Dermatol* 1993; 129: 605—608.
8. Heng A., Nwaneshiudu A., Hashimoto T. et al. Intraepidermal neutrophilic IgA/IgG antidesmoglein 1 pemphigus. *Br J Dermatol* 2006; 154: 1018—1020.
9. Hosoda S., Suzuki M., Komine M. et al. A case of IgG/IgA pemphigus presenting malar rash-like erythema. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 164—166.
10. Kozłowska A., Hashimoto T., Jarzabek-Chorzelska M. et al. Pemphigus herpetiformis with IgA and IgG antibodies to desmoglein 1 and IgG antibodies to desmoglein 3. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 117—122.
11. Oiso N., Yamashita C., Yoshioka K. et al. IgG/IgA pemphigus with IgG and IgA antidesmoglein 1 antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1012—1017.
12. Furuya A., Takahashi E., Ishii N. et al. IgG/IgA pemphigus recognizing desmogleins 1 and 3 in a patient with Sjogren's syndrome. *Eur J Dermatol*. 2014; 24 (4): 512—513.
13. Watkins C., West C., Kosari P. et al. IgG/IgA Pemphigus: report of a rare variant of atypical pemphigus and a review of the literature. *J Dermatol Clin Res* 2014; 2: 1011—1015.
14. Bruckner A.L., Fitzpatrick J.E., Hashimoto T. et al. Atypical IgA/IgG pemphigus involving the skin, oral mucosa, and colon in a child: a novel variant of IgA pemphigus? *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 321—327.

15. Inoue-Nishimoto T., Hanafusa T., Hirohata A. et al. IgG/IgA pemphigus representing pemphigus vegetans caused by low titres of IgG and IgA antibodies to desmoglein 3 and IgA antibodies to desmocollin 3. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1229—1231.
16. Santiago-et-Sanchez-Mateos D., Juarez Martin A., Gonzalez De Arriba A. et al. IgG/IgA pemphigus with IgA and IgG antidesmoglein 1 antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay: presentation of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25: 110—112.
17. Uchiyama R., Ishii N., Arakura F. et al. IgA/IgG pemphigus with infiltration of neutrophils and eosinophils in an ulcerative colitis patient. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 737—738.
18. Kowalewski C., Hashimoto T., Amagai M. et al. IgG/ IgA pemphigus: A new atypical subset of pemphigus? *Acta Dermatol Venereol* 2006; 86: 357—358.
19. Lane N., Parekh P. IgG/IgA pemphigus. *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 1002—1004.
20. Maruyama H., Kawachi Y., Fujisawa Y. et al. IgA/IgG pemphigus positive for anti-desmoglein 1 autoantibody. *Eur J Dermatol*. 2007; 17: 94—95.
21. Hashimoto T., Ogawa M.M., Konohana A., Nishikawa T. Detection of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antigens by immunoblot analysis using different antigen sources. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 327—331.
22. Toosi S., Collins J.W., Lohse C.M. et al. Clinicopathologic features of IgG/IgA pemphigus in comparison with classic (IgG) and IgA pemphigus. *Int J Dermatol* 2016; 55 (4): e184—e190.
23. Hashimoto T., Ebihara T., Nishikawa T. Studies of autoantigens recognized by IgA anti-keratinocyte cell surface antibodies. *J Dermatol Sci* 1996; 12: 10—17.
24. Feng S.Y., Zhi L., Jin P.Y. et al. A case of IgA/IgG pustular pemphigus. *Int J Dermatol* 2012; 51: 321—324.
25. Inui S., Amagai M., Tsutsui S. et al. Atypical pemphigus involving the esophagus with IgG antibodies to desmoglein 3 and IgA antibodies to desmoglein 1. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 354—355.
26. Gooptu C., Mendelsohn S., Amagai M. et al. Unique immunobullous disease in a child with a predominantly IgA response to three desmosomal proteins. *Br J Dermatol* 1999; 141: 882—886.
27. Kanwar A.J., Vinay K., Saikia U.N. et al. IgG/IgA pemphigus reactive with desmoglein 1 with additional undetermined reactivity with epidermal basement membrane zone. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80: 46—50.
28. Miyagawa S., Hashimoto T., Ohno H. et al. Atypical pemphigus associated with monoclonal IgA gammopathy. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 352—357.
29. Nakajima K., Hashimoto T., Nakajima H. et al. IgG/IgA pemphigus with dyskeratotic acantholysis and intraepidermal neutrophilic microabscesses. *J Dermatol*. 2007; 34: 757—760.
30. Porro A.M., Caetano L.V., Maehara L.S. et al. Non-classical forms of pemphigus: pemphigus herpetiformis, IgA pemphigus, paraneoplastic pemphigus and IgG/IgA pemphigus. *An Bras Dermatol* 2014; 89: 96—106.
31. Carayannopoulos L., Hexham J.M., Capra J.D. Localization of the binding site for the monocyte immunoglobulin (Ig) A-Fc receptor (CD89) to the domain boundary between Ca2 and Ca3 in human IgA1. *J Exp Med* 1996; 183: 1579—1586.
32. Hosoda S., Adachi A., Suzuki M. et al. Case of pemphigus with immunoglobulin G and A antibodies, binding to both the intercellular spaces and basement membrane zone. *J Dermatol* 2015; 42: 1—3.
33. Amagai M. Adhesion molecules. I: Keratinocyte-keratinocyte interactions; cadherins and pemphigus. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 146—152.
34. Mentink L.F., de Jong M.C., Kloosterhuis G.J. et al. Coexistence of IgA antibodies to desmogleins 1 and 3 in pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus and paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2007; 156: 635—641.

Информация об авторах

Арфеня Эдуардовна Карамова — к.м.н., заведующий отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Людмила Федоровна Знаменская — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

Вадим Викторович Чикин — д.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

Виктория Алексеевна Михина — врач-дерматовенеролог отделения клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

Мария Андреевна Нефедова — младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

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; e-mail: karamova@cnikvi.ru

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

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

Viktoriya A. Mihina — Dermatovenereologist, Department of clinical dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

Maria A. Nefedova — Junior Researcher, Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/vdv553-2020-96-1-52-57>

Особенности течения сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов — клинический случай

Кошкин С. В.^{1,*}, Евсеева А. Л.¹, Рябова В. В.¹, Коврова О. С.²

¹ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России
610027, Россия, Кировская область, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

² КОГБУЗ «Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер»
610000, Россия, Кировская область, г. Киров, ул. Семашко, д. 2а

В представленной статье рассмотрены актуальные данные об особенностях течения инфекций, передаваемых половым путем (далее — ИППП), на современном этапе. Особое внимание уделено микст-инфекциям, в частности сочетанию сифилиса и ВИЧ. Наличие у пациента одновременно обеих инфекций в значительной степени утяжеляет клиническую картину, а также способствует распространению их в популяции, что представляет собой острую социальную проблему. В статье представлены современные данные об эпидемиологии, уровне и динамике заболеваемости сифилисом и ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, в том числе среди групп повышенного риска. Приведены данные исследования заболеваемости ИППП (урогенитальными инфекциями, вызванными *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, сифилисом) и вирусными гепатитами В и С у 60 ВИЧ-положительных заключенных в Кировской области. Описаны особенности развития и течения сифилитической инфекции, трудности диагностики и терапии, возникающие на фоне ВИЧ. Представлен случай собственного клинического наблюдения злокачественного течения сифилиса, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией. Обе инфекции были выявлены одновременно в стационаре, куда пациент поступил с диагнозом распространенная пиодермия, выставленным на основании жалоб и клинической картины (эктиматозные высыпания).

Ключевые слова: сифилис, ВИЧ-инфекция, микст-инфекция.

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

Для цитирования: Кошкин С. В., Евсеева А. Л., Рябова В. В., Коврова О. С. Особенности течения сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов — клинический случай. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (1): 52–57. <https://doi.org/10.25208/vdv553-2020-96-1-52-57>

Features of the course of syphilis in HIV infected patients

Sergei V. Koshkin^{1,*}, Anna L. Evseeva¹, Vera V. Ryabova¹, Olga S. Kovrova²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

K. Marx str., bldg 112, 610027, Kirov, Russia

² Kirov Regional Dermatology Hospital, the city of Kirov

Semashko str., bldg 2a, 610000, Kirov, Russia

In the present article, relevant data on the characteristics of the course of infections transmitted through sexual contact (hereinafter — STIs) are considered at the present stage. Particular attention is paid to mixed infections, in particular the combination of syphilis and HIV. Since the presence of both infections in a patient simultaneously significantly complicates the clinical picture, and also contributes to their spread in the population, which is an acute social problem. The article presents modern data on the epidemiology, level and dynamics of the incidence of syphilis and HIV infection in the Russian Federation, including among high-risk groups. Research data on the incidence of STIs (urogenital infections caused by *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, syphilis) and viral hepatitis B and C in 60 HIV-positive prisoners in the Kirov region are presented. The features of the development and course of syphilitic infection, the difficulties of diagnosis and therapy that occur with HIV are described. A case of own clinical observation of the malignant course of syphilis associated with HIV infection is presented. Both infections have been identified in the hospital where the patient is admitted with a diagnosis of spreading pyoderma, exhibited on the basis of complaints and clinical picture (ektimatoznye rash).

Keywords: syphilis, HIV infection, mixed infection.

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

For citation: Sergei V. Koshkin, Anna L. Evseeva, Vera V. Ryabova, Olga S. Kovrova. Features of the course of syphilis in HIV infected patients. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020; 96 (1): 52–57. <https://doi.org/10.25208/vdv553-2020-96-1-52-57>

■ Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), в настоящее время представляют актуальную проблему, несмотря на в целом положительную ситуацию по заболеваемости сифилисом. Среди определенных групп населения все чаще встречаются случаи микст-инфекции, наиболее значимыми из них являются сочетания с вирусными инфекциями (ВИЧ, вирусные гепатиты В и С), в связи с тем, что на их фоне сифилис приобретает особенно тяжелое и извращенное течение. Помимо взаимного утяжеления процесса данные инфекции увеличивают риск передачи заболеваний, так, например, риск передачи ВИЧ на фоне сопутствующей сифилитической инфекции увеличивается в 2,3—8,6 раза [1—3].

В эпидемиологии ВИЧ-инфекции и сифилиса много идентичных факторов: особенности возбудителей, источники и пути передачи инфекции. Бледная трепонема и вирус иммунодефицита живут только в человеческом организме, крайне нестойки во внешней среде и быстро погибают в отсутствие хозяина [4].

Оба заболевания представляют собой социальную проблему, их распространенность во многом зависит от демографических и экономических факторов, уровня жизни населения, а также наличия профилактических мероприятий как со стороны государства, так и со стороны каждого конкретного человека.

Начало XX в. было ознаменовано эпидемией сифилиса: в России, например, в 1913 г. заболеваемость составляла 1800 человек на 100 тыс. населения, а в связи с отсутствием эффективной терапии заболевание отличалось высокой летальностью от висцерального и нейросифилиса. Проблема сифилиса остается актуальной и в настоящее время, даже несмотря на стойкую тенденцию к снижению заболеваемости среди населения. Если в 1997 г. заболеваемость сифилисом в Российской Федерации составляла 277,65 на 100 тыс. населения, а в 2000 г. — 165,7 на 100 тыс., то к 2016 г. — снизилась до 21,2 на 100 тыс. По данным Минздрава России, в 2018 г. уровень заболеваемости сифилисом составил 16,5 случая на 100 тыс. населения [5, 6].

Одновременно с этим с начала 2000-х гг. в России отмечается рост числа ВИЧ-инфицированных. По темпам роста ВИЧ (данные ЮНЭЙДС) Россия занимает 4-е место в мире после ЮАР, Нигерии и Мозамбика. В Европе Россия занимает 1-е место по заболеваемости ВИЧ-инфекцией. В 2013 г. абсолютное число лиц, зараженных ВИЧ-инфекцией, на территории Российской Федерации достигло почти 800 тыс. человек (для сравнения — показатель от 2003 г. был втрое меньше). К 2017 г. число ВИЧ-инфицированных в России составило 1 167 581 человек [3, 7]. За 2018 г. зарегистрировано 101 345 новых ВИЧ-инфицированных (сведения Роспотребнадзора об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь — декабрь 2018 г.), а в I полугодии 2019 г., согласно данным Федерального СПИД-центра, в РФ выявлен еще 47 971 новый случай заражения ВИЧ. На 01.07.2019 зарегистрировано всего 1 376 907 граждан РФ, инфицированных ВИЧ, в том числе живых — 1 041 040 человек и 335 867 умерших.

Среди групп повышенного риска с выявленной сифилитической инфекцией (работники секс-бизнеса, потребители инъекционных наркотиков, гомосексуалисты) удельный вес ВИЧ-инфекции гораздо выше,

нежели в общей популяции: до 75% внутривенных наркоманов, больных сифилисом, являются носителями ВИЧ [3, 4].

В Кировской области в 2003 г. было проведено обследование на урогенитальные инфекции 60 ВИЧ-инфицированных (36 мужчин и 24 женщин) в возрасте от 20 до 41 года, находящихся в заключении. В 20% случаев диагностирована хламидийная инфекция, а у 13,3% одновременно обнаружены *M. genitalium* и *U. urealyticum*, сочетание *C. trachomatis*, *M. genitalium* и *U. urealyticum* — у 1,6%. Среди всех обследованных гепатит В имеют 20%, гепатит С — 21,6%, сочетание гепатитов В и С — 6,6%. Пролечены от сифилиса — 10%. У 10% диагностированы СПИД-ассоциированные вирусные инфекции: некротическая форма опоясывающего герпеса и распространенные плоские бородавки. Инфицирование при внутривенном употреблении наркотиков произошло в 80% случаев, половым путем — 20% (данные исследования опубликованы в материалах I Российского конгресса дерматовенерологов, Санкт-Петербург, 2003 г.).

Клиническая картина сифилиса у ВИЧ-инфицированных имеет ряд особенностей. Изменяются сроки инкубации, для первичного периода характерны множественные язвенно-некротические шанкры и выраженная лимфаденопатия. Очень быстро появляются разнообразные вторичные сифилиды, поражения висцеральных органов, глаз. У трети пациентов выявляются поздние формы сифилиса (гуммозный, кардиоваскулярный, нейросифилис), причем эти проявления развиваются в течение нескольких месяцев, а не лет [8]. Практически у четверти больных возникают манифестные специфические поражения нервной системы, которые зачастую имеют атипичное течение и быстро прогрессируют [9—12].

Определенные трудности возникают в серологической диагностике сифилиса на фоне ВИЧ-индуцированной иммуносупрессии: замедленная позитивация серологических реакций, их ложноотрицательные результаты, колебания титров, серологические рецидивы и отсутствие негативации, в том числе на фоне неэффективности специфической терапии [9, 10, 13, 14].

Описание случая

Пациент Х., 29 лет, неработающий, 17.11.2009 поступил в кожное отделение Кировского областного клинического кожно-венерологического диспансера (КОККВД). При поступлении предъявлял жалобы на множественные болезненные высыпания и повышение температуры тела. Со слов больного, впервые заметил высыпания на половом члене месяц назад, а через 2 недели после этого появились «язвы» на туловище и конечностях, к врачу не обращался, самостоятельно применял раствор бриллиантовой зелени — без эффекта. В связи с ухудшением клинической картины обратился к дерматологу, направлен на стационарное лечение с диагнозом: распространенная пиодермия. При осмотре: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Носовое дыхание свободное, в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС — 80 уд./мин, АД — 120/70 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень — по краю реберной дуги. Стул, диурез в норме. Температура тела 38 °С.

Патологический кожный процесс распространенный, асимметричный, островоспалительного характера.

На коже волосистой части головы, лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, в том числе на ладонях и подошвах, — пустулезные (в том числе эктиматозные) элементы до 1 см в диаметре с венчиком застойной гиперемии по периферии (рис. 1—3). На коже груди наблюдаются множественные пятна буро-розового цвета диаметром до 0,5 см. Волосы не разрезаны. На внутреннем листке крайней плоти язва диаметром до 3 см

на плотном отечном основании, с мутным отделяемым, болезненная при пальпации (рис. 4). Паховые лимфоузлы слева до 2 см, плотноэластической консистенции, подвижные, умеренно болезненные при пальпации.

Лабораторные исследования: в общем анализе крови от 18.11.2009 СОЭ — 32 мм/ч, остальные показатели — в пределах нормы. Биохимический анализ крови: билирубин — 15,9 ммоль/л; АСТ —



Рис. 1. Пустулезные элементы на коже верхних конечностей
Fig. 1. Pustular elements on the skin of upper limbs



Рис. 2. Пустулезные элементы на коже нижних конечностей
Fig. 2. Pustular elements on the skin of lower limbs



Рис. 3. Пустулезные элементы на коже туловища
Fig. 3. Pustular elements on the skin of the trunk



Рис. 4. Язвенный шанкр
Fig. 4. Ulcerative chancre

0,18 мкмоль ч/л; АЛТ — 0,43 мкмоль ч/л; глюкоза — 5,55 ммоль/л; холестерин общий — 3,69 ммоль/л; мочевины — 6,83 ммоль/л. В общем анализе мочи от 18.11.2009 патологических изменений не выявлено.

Иммуноферментный анализ (ИФА) от 19.11.2009: 4+ титр 1:256; *Tr. pallidum* в отделяемом с язвы на половом члене от 18.11.2009 не обнаружена. ВИЧ (+) от 17.11.2009, HbS-ag и анти-HCV не обнаружены.

На основании клинических данных и лабораторных обследований установлен Ds: A51.3. Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек. Паховый лимфаденит. Z21. Бессимптомный инфекционный статус, вызванный вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ].

В связи с непереносимостью антибиотиков пенициллинового ряда назначен цефтриаксон по схеме внутримышечно на 20 дней. Температурная реакция на начало лечения — 39,9 °С. Наружно назначен 3%-й колларгол и 10%-я норсульфазоловая мазь.

Лечение получил в полном объеме, выписан из стационара под наблюдение дерматовенеролога по месту жительства. Диспансерный учет в СПИД-центре.

Обсуждение

Несмотря на благоприятную в целом ситуацию по сифилису в РФ, рост числа ВИЧ-инфицированных способствует тяжелому течению сифилитической инфекции. В связи с этим следует использовать все возможные меры профилактики заражения и распро-

странения в эпоху эпидемии ВИЧ-инфекции. Большая часть населения, включая и самих врачей, зачастую недооценивает важность профилактических мероприятий, а само заболевание считает чем-то мифическим и далеким. И это несмотря на то, что Российская Федерация входит в состав региона Восточной Европы и Центральной Азии, в котором, по данным UNAIDS (Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИД, или ЮНЭЙДС), эпидемия ВИЧ идет на подъем.

Заключение

Представленный случай демонстрирует невнимательное отношение пациента к здоровью собственному и окружающих. Пренебрежение элементарными мерами индивидуальной профилактики приводит к таким трагическим последствиям, хотя все мероприятия первичной профилактики сводятся к одному — не создавать условий для проникновения вируса в организм (в первую очередь это отказ от наркотиков и случайных половых связей). Если заражение у таких пациентов уже произошло, мероприятия вторичной профилактики направлены на предотвращение провоцирующих развитие иммунодефицита заболеваний. Третьичная же профилактика предусматривает помощь и моральную поддержку таким людям, благодаря которой они в полной мере осознают всю ответственность в связи с опасностью своего состояния для окружающих [14]. ■

Литература/References

1. Клинические рекомендации по дерматовенерологии для врачей / Под ред. Кубановой А.А. М., 2015: 601—602 с. [Clinical recommendations for dermatovenereology for doctors. M: 2015: 601—602. Ed. by Kubanova A.A. (Russia).]
2. Кошкин С.В., Черных Т.В. Клинические проявления ранних форм сифилиса. Атлас, 2010; 7—9. [Koshkin S.V., Chernykh T.V. Clinical manifestations of early forms of syphilis, 2010; 7—9 (Russia).]
3. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Нейросифилис на фоне ВИЧ-инфекции. Вестник дерматологии и венерологии, 2015; (2): 49—57. [Krasnoselskikh T.V., Sokolovskiy E.V. Neurosyphilis in HIV infected patients. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 2: 49—57 (Russia).]
4. Кулешов А.Н., Ливощенко Е.П., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. Сифилис и ВИЧ: случаи из практики. Дерматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 2: 37—39. [Kuleshov A.N., Levoshchenko E.P., Sakaniya L.R., Korsunskaya I.M. Syphilis and HIV: clinical case. Dermatology (Suppl. Consilium Medicum). 2017; 2: 37—39 (Russia).]
5. Потекаев Н.Н., Фриго Н.В., Алмазова А.А., Лебедева Г.А. Эпидемиология сифилиса в современных условиях. Клиническая дерматология и венерология, 2015; 14 (1): 22—34. [Potekaev N.N., Frigo N.V., Almazova A.A., Lebedeva G.A. Epidemiology of syphilis in modern conditions. Clinicheskaya dermatologiya i venerologiya, 2015; 14 (1): 22—34 (Russia).] DOI: 10.17116/kiinderma2015122-34
6. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2006—2016 гг. Вестник дерматологии и венерологии, 2017; (5): 16—25. [Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E. Incidence of Syphilis in the Russian Federation Over the Period 2006—2016. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2017; (5): 16—25 (Russia).] DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-16-25
7. Пирогова И.А. Распространенность ВИЧ-инфекции в России. Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области, 2017; 4 (19): 45—49. [Pirogova I.A. The prevalence of HIV infection in Russia. Bulletin of the Council of young scientists and specialists of Chelyabinsk region 2017; 4 (19): 45—49 (Russia).]
8. Miller B.A., Hicks Ch.B. Syphilis and HIV: The Intersection of Two Epidemics. Journal Watch 2010.
9. Lukehart S.A., Hook E.W., Baker-Zander S.A. Invasion of the Central Nervous System by *Treponema pallidum*: Implications for Diagnosis and Treatment. Ann Intern Med 1988; 109(11): 855—62.
10. Malone J.L., Wallace M.R., Hendrick B.B. Syphilis and neurosyphilis in a human immunodeficiency virus type-1 seropositive population: evidence for frequent serologic relapse after therapy. Am J Med 1995; 99 (1): 55—63.
11. Taylor M.M., Aynalem G., Olea L.M. et al. A consequence of the syphilis epidemic among men who have sex with men (MSM): neurosyphilis in Los Angeles, 2001—2004. Sex Transm Dis 2008; 35(5): 430—4.
12. Singh A.E., Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. Clin Microbiol Rev 1999; 12(2): 187—209.
13. Кошкин С.В., Черных Т.В., Коврова О.С., Евсеева А.Л., Рябова В.В. Ассоциативная связь вторичного сифилиса кожи и слизистых

оболочек с антигенами гистосовместимости первого класса. Вестник дерматологии и венерологии, 2017; 2: 27—33. [Koshkin S.V., Chernykh T.V., Zaitseva G.A., Evseeva A.L., Ryabova V.V. Associative connection of secondary syphilis of skin and mucous membranes with the histocompatibility antigens of the first class. Vestnik dermatologii i venerologii, 2017; 2: 27—33 (Russia).]

14. Соколовский Е.В., Михеев Г.Н., Красносельских Т.В. и др. Дерматовенерология: Учебник для студентов учреждений высш. проф. мед. образования / Под ред. Е.В. Соколовского. СПб.: СпецЛит. 2017: 687 с. [Dermatovenereology: textbook for students of institutions of higher prof. med. education. St. Petersburg: M. 2015: 601—602. Ed. by E.V. Sokolovskiy (Russia).]

Информация об авторах

Кошкин Сергей Владимирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ, e-mail: koshkin_sergei@mail.ru; тел.: +7 (912) 825-41-16

Евсеева Анна Леонидовна — старший преподаватель кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ

Рябова Вера Владимировна — ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ

Коврова Ольга Сергеевна — заведующая венерологическим отделением Кировского областного клинического кожно-венерологического диспансера

Information about the authors

Sergei V. Koshkin — Dr. Sci. (Med.); Prof.; Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology of Kirov State Medical University, e-mail: koshkin_sergei@mail.ru; tel.: +7 (912) 825-41-16

Anna L. Evseeva — Senior Lecturer of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology of Kirov State Medical University

Vera V. Ryabova — Assistant Lecturer of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology of Kirov State Medical University

Olga S. Kovrova — Head of the Department of Dermatovenereology of the Kirov Regional Dermatology Hospital

<https://doi.org/10.25208/vdv550-2020-96-1-58-66>

Профили больных псориазом для назначения генно-инженерной биологической терапии — клиническое обоснование

Жуков А. С.^{1,*}, Хотко А. А.², Хайрутдинов В. Р.¹, Самцов А. В.¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края
350020, Россия, г. Краснодар, ул. Рашпилевская, д. 179

Псориаз является хроническим иммуноопосредованным заболеванием с преимущественным поражением кожи и опорно-двигательного аппарата.

В данной работе описаны клинические проявления псориаза, требующие особого терапевтического подхода. Выделены профили пациентов, которым показано раннее назначение генно-инженерной биологической терапии: больные со среднетяжелым и тяжелым псориазом, с высыпаниями «проблемной локализации» (кожа лица, волосистой части головы, гениталий и ладонно-подошвенной области), с выраженным псориазическим поражением ногтей пластинок, а также с псориазическим артритом.

Приведены клинические случаи быстрого и выраженного разрешения высыпаний при применении нового препарата натакамаба (Эфлейра) в дозировке 120 мг по стандартной схеме у больных псориазом кому показана фото- или системная терапия.

Ключевые слова: псориаз, профили, терапия, натакамаб, персонализированная терапия, ониходистрофия, псориазический артрит, проблемная локализация высыпаний.

Конфликт интересов: авторы заявляют о наличии потенциального конфликта интересов. А. В. Самцов, В. Р. Хайрутдинов являлись главными исследователями/соисследователями в рамках клинического исследования ЗАО «Биокад» и получали фиксированную плату за проведение исследования.

Для цитирования: Жуков А. С., Хотко А. А., Хайрутдинов В. Р., Самцов А. В. Профили больных псориазом для назначения генно-инженерной биологической терапии — клиническое обоснование. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (1): 58–66. <https://doi.org/10.25208/vdv550-2020-96-1-58-66>

Profiles of patients with psoriasis for appointment gene-engineering biological therapy — clinical justification

Aleksander S. Zhukov^{1,*}, Alkes A. Khotko², Vladislav R. Khairutdinov¹, Aleksey V. Samtsov¹

¹ Federal state budgetary educational institution of higher military education “Military Medical Academy named after S.M. Kirov” of the Russian Ministry of Defense

² State-Funded Health Institution Clinical Dermatovenerologic Dispensary of the Krasnodar Territory
Rashpilevskaya str., bldg 179, 350020, Krasnodar, Russia

Psoriasis is a chronic immune-mediated disease with predominant damage to the skin and musculoskeletal system.

This paper describes the clinical manifestations of psoriasis requiring a special therapeutic approach. The profiles of patients who showed the early assignment of genetic engineering biological therapy: patients with moderate and severe psoriasis, with rashes of “problem localization” (skin of the face, scalp, genital area and palmar-plantar region), with severe psoriatic lesion of the nail plates, as well as psoriatic arthritis. Clinical cases of rapid and pronounced resolution of rashes with the use of the new drug netakimab (Efleira) in a dosage of 120 mg according to the standard regimen psoriasis patients with indications for systemic or phototherapy.

Keywords: psoriasis, profiles, therapy, netakimab, personalised therapy, onychodystrophy, psoriatic arthritis, problematic localization of eruptions.

Conflict of interest: the authors declare the following potential conflict of interest: A. V. Samtsov, V. R. Khairutdinov received a fixed salary for “Biocad” conducting study.

For citation: Aleksander S. Zhukov, Alkes A. Khotko, Vladislav R. Khairutdinov, Aleksey V. Samtsov. Profiles of patients with psoriasis for appointment gene-engineering biological therapy — clinical justification. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020; 96 (1): 58–66. <https://doi.org/10.25208/vdv550-2020-96-1-58-66>

Введение

Псориаз является хроническим иммуноопосредованным заболеванием с преимущественным поражением кожи и опорно-двигательного аппарата.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, на сегодняшний день терапия больных псориазом преследует следующие цели:

- уменьшение клинических проявлений заболевания;
- уменьшение частоты рецидивов заболевания;
- устранение патологических субъективных ощущений;
- улучшение качества жизни больного;
- снижение риска развития коморбидных заболеваний [1].

Для определения степени тяжести псориаза наиболее быстро и просто использовать дерматологические индексы BSA, PASI и DLQI. При значении всех индексов менее 10 — определяют легкую степень тяжести, от 10 до 20 — среднюю, более 20 любого из индексов — тяжелую [2]. Таким образом, согласно такому унифицированному и упрощенному подходу оценку степени тяжести проводят по наибольшему из индексов.

На сегодняшний день нет точной последовательности использования лекарственных препаратов при псориазе. В соответствии с клиническими рекомендациями, при легкой степени тяжести применяется только наружная терапия, а при среднетяжелом и тяжелом течении — базисные противовоспалительные препараты (БПВП) (метотрексат, циклоспорин, ацитретин), таргетные синтетические препараты (апемиласт, тофацитиниб), а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов-12/23, -17, -23) [1].

По данным исследователей, среднетяжелый и тяжелый псориаз, при котором показано назначение системной терапии, встречается у половины пациентов. В то же время в России около 60% больных получают исключительно наружное лечение. Патогенетически обоснованные с доказанной эффективностью лекарства из группы БПВП — 33%, а ГИБП — до 2% больных [3].

Данный подход можно объяснить не только стоимостью препаратов, опасением развития нежелательных явлений, но и недостаточной информированностью врачей и пациентов о современной возможности контроля активности заболевания.

Лечение, не соответствующее степени тяжести псориаза, не позволит добиться значимых результатов терапии. В результате этого приверженность пациентов к дальнейшему применению препаратов и качество оказания медицинской помощи будут снижены.

Желание пациентов достичь полного разрешения высыпаний и длительного поддержания периода ремиссии обосновывает более продуманные подходы к назначаемой терапии. Решением данной проблемы может стать активное развитие прецизионной медицины. Она позволит оценивать прогноз развития заболевания и подбирать наиболее эффективное лечение путем определения биологических маркеров [4]. В то же время уже сегодня установлены клинические проявления псориаза, ассоциированные с резистентностью к наружным и системным препаратам. Своевременное применение такими больными патогенетически обоснованной системной терапии позволит достичь быстрого разрешения высыпаний, тем самым

сохранив комплаентность пациентов к проводимому лечению.

Особенно актуально раннее назначение препаратов группы БПВП и ГИБП пациентам с псориазическим артритом и с наличием предикторов его развития. Ранняя диагностика и терапия таких больных поможет избежать развития необратимых изменений опорно-двигательного аппарата.

Разрабатываемые диагностические и прогностические критерии псориазического артрита на основании оценки генетических детерминант (HLA-B*08, HLA-B*27, HLA-B*38, HLA-B*39) и маркеров в синовиальной жидкости (антитела к LL37) еще должны пройти валидацию [4]. Ценность выявления отдельных симптомов псориазической ониходистрофии также следует изучить на больших выборках пациентов [5, 6]. В то же время уже сегодня можно использовать скрининговые опросники, позволяющие своевременно обнаружить развитие псориазического артрита. К ним относят PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool), PASE (Psoriatic Arthritis Screening Evaluation), ToPAS (The Toronto Psoriatic Arthritis Screen), CONTEST (8-item screening questionnaire). В отечественных клинических рекомендациях предложен модифицированный опросник mPEST (modified Psoriasis Epidemiology Screening Tool) (табл. 1) [7]. Рекомендовано всем больным псориазом при первичном приеме заполнять данный опросник, что позволит увеличить раннюю выявляемость псориазического артрита.

Во многих зарубежных клинических рекомендациях наметилась тенденция более гибкого назначения ГИБП. Препараты данной группы благодаря своему таргетному действию на ключевые звенья патогенеза псориаза обладают высокой эффективностью и зачастую лишены значимых нежелательных явлений, присущих традиционным иммуносупрессивным препаратам. С появлением анти-IL17 генно-инженерных биологических препаратов впервые стали говорить о возможности достижения в условиях реальной клинической практики новых целей — 90% очищения кожи (PASI90) и даже полного разрешения высыпаний (PASI100) — у больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Помимо таргетного действия на ключевой патогенетический цитокин IL17, несколько лекарственных препаратов из данной группы обладают способностью длительное время удерживать терапевтический ответ PASI90, а также демонстрируют высокую «выживаемость» терапии, приемлемую безопасность и низкую иммуногенность, что обеспечивает повышенную приверженность пациентов к назначенному лечению [8].

Примером ГИБП является нетакимаб, современный препарат, ингибирующий ИЛ-17А. ЭФЛЕЙРА® (МНН нетакимаб) — оригинальный российский генно-инженерный биологический препарат для терапии бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов. Эфлейра представляет собой моноклональное антитело против ИЛ-17А. Полный цикл производства препарата, включая синтез молекулы активного действующего вещества, осуществляется на территории Российской Федерации.

Описание клинических наблюдений

Под нашим наблюдением находились больные среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом, псориазической ониходистрофией и псориазическим

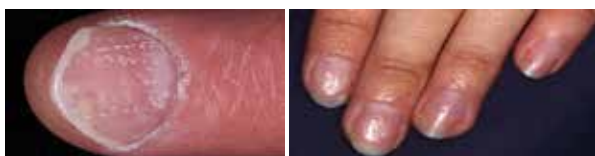
Таблица 1. Опросник mPEST [7]
Table 1. mPEST questionnaire [7]

ВОПРОС №1. Была ли у вас когда-то припухлость сустава (суставов), как показано на фото ниже? Да Нет



ВОПРОС №2. Говорил ли вам когда-нибудь врач, что у вас есть артрит? Да Нет

ВОПРОС №3. Отмечали ли вы когда-либо на ногтях пальцев рук и ног какие-нибудь изменения (в виде точечных углублений, либо неровности), как показано на фото ниже? Да Нет

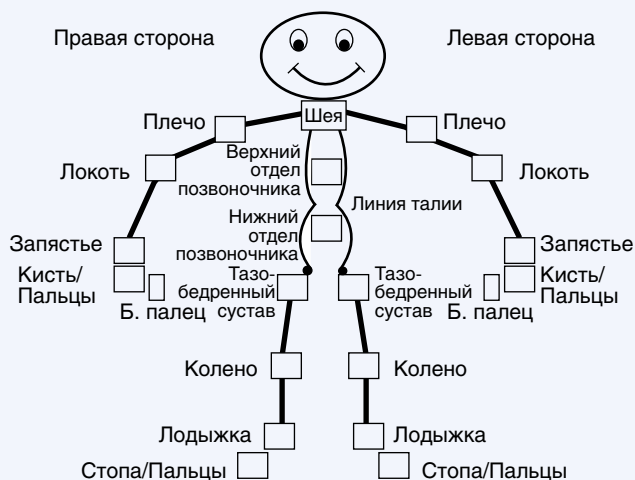


ВОПРОС №4. Отмечали ли вы когда-нибудь боль в области пятки? Да Нет

ВОПРОС №5. Были ли у вас когда-нибудь без видимых причин равномерно припухшие и болезненные пальцы рук или ног, как показано на фото ниже? Да Нет



ВОПРОС №6. На рисунке ниже отметьте суставы, которые вызывали у вас дискомфорт (скованность, припухлость или болезненность в суставе). Да Нет



Каждый положительный ответ на вопрос соответствует 1 баллу, при суммарном mPEST ≥ 3 , а также при наличии суставных жалоб и mPEST < 3 дерматолог предполагает наличие у больного ПсА и направляет на консультацию к ревматологу.

артритом с высыпаниями, резистентными к наружной и системной небиологической терапии, которым был назначен нетакимаб (Эфлейра).

Наблюдение № 1. Высыпания особой локализации (лицо)

Пациент 45 лет (рис. 1 а, б) болен бляшечным псориазом с распространенной локализацией, в том числе в области лица. BSA = 12, PASI = 13,5. Лечился топическими глюкокортикостероидными препаратами с нестойким слабовыраженным положительным эффектом. После отмены препарата возникало обострение заболевания. В связи с распространенностью и торпидностью процесса был назначен препарат Эфлейра в дозе 120 мг по стандартной схеме. На 4-й неделе от начала терапии наблюдалось значительное разрешение высыпаний на коже лица, туловища и конечностей. BSA = 4, PASI = 3,5. На 24-й неделе наблюдения высыпания на коже почти полностью разрешились. BSA = 0,5, PASI = 0,4.

Наблюдение № 2. Высыпания особой локализации (волосистая часть головы)

Пациентка 20 лет (рис. 2 а, б, в, г) болеет бляшечным псориазом с распространенной локализацией, в том числе в области волосистой части головы. BSA = 10, PASI = 12. При применении наружной противовоспалительной терапии не удалось достичь стойкой ремиссии заболевания. В связи с распространенностью, локализацией и торпидностью высыпаний был назначен препарат Эфлейра в дозе 120 мг по стандартной схеме. Достигнуто полное разрешение высыпаний (PASI100) к 16-й неделе лечения.

Наблюдение № 3. Высыпания особой локализации (волосистая часть головы, шея)

Пациентка 19 лет (рис. 3 а, б) болеет бляшечным псориазом с распространенной локализацией высыпаний, в том числе в области волосистой части головы и шеи. BSA = 15, PASI = 17. При использовании наружных противовоспалительных препаратов стойкой

ремиссии заболевания не достигнуто. Был назначен препарат Эфлейра по стандартной схеме. Уже на 8-й неделе удалось достичь практически полного разрешения элементов сыпи. BSA = 0,5, PASI = 1.

Наблюдение № 4. Псориазическая ониходистрофия

Пациент 42 лет (рис. 4 а, б) болен ограниченным бляшечным псориазом с высыпаниями на коже кистей и выраженной псориазической ониходистрофией. BSA = 4, PASI = 4,5, NAPSI = 53. Проходил длительное лечение топическими противовоспалительными препаратами без существенной динамики. На фоне лечения метотрексатом отмечено развитие нежелательных явлений (значимое повышение печеночных трансаминаз, диспептические расстройства), что послужило причиной отмены препарата. В связи с выраженными изменениями ногтевых пластинок и резистентностью к проводимой терапии был назначен препарат Эфлейра по стандартной схеме. На 12-й неделе от начала терапии наблюдалось значительное улучшение состояния ногтей и разрешение высыпаний на коже. BSA = 0, PASI = 0, NAPSI = 15.

Наблюдение № 5. Псориазический артрит

Пациент 35 лет (рис. 5 а, б) болен распространенным псориазом. Год назад развился псориазический артрит. При лечении метотрексатом *per os* не достигнуто полного разрешения высыпаний на коже и стабилизации воспаления в суставах, так как дозировка препарата выше 10 мг сопровождалась развитием нежелательных явлений (желудочная и кишечная диспепсия). В связи с неэффективностью проводимой терапии был дополнительно назначен препарат Эфлейра по стандартной схеме. На 16-й неделе от начала терапии наблюдалось разрешение высыпаний на кистях и регрессия симптомов псориазического артрита.

Обсуждение и выводы

На приведенных примерах показана эффективность препарата Эфлейра в случаях, резистентных к ранее проводимому наружному и системному лечению.



а



б

Рис. 1 а — псориазические высыпания в области лица; б — разрешение высыпаний через 4 недели терапии препаратом Эфлейра
Fig. 1 а — face psoriatic rashes; б — reduction of rashes after 4 weeks of Efleira therapy



а



б



в



г

Рис. 2 *а, б* — высыпания в области волосистой части головы; *в, г* — полное разрешение высыпаний к 16-й неделе лечения препаратом Эфлейра
 Fig. 2 *а, б* — hairy part of the head rashes; *в, г* — full reduction of rashes by the 16th week of Efleira treatment



а



б

Рис. 3 *а* — высыпания в области волосистой части головы и шеи; *б* — разрешение высыпаний к 8-й неделе терапии препаратом Эфлейра
 Fig. 3 *а* — neck and hairy part of the head rashes; *б* — reduction of rashes by the 8th week of Efleira therapy



а



б

Рис. 4 а — выраженная псориатическая ониходистрофия кистей; б — значительное улучшение состояния ногтевых пластинок на 12-й неделе терапии препаратом Эфлейра

Fig. 4 a — hands severe psoriatic onychodystrophy; б — a significant improvement in the condition of the nail plates by 12th week of Efleira therapy



а



б

Рис. 5 а — диффузное поражение кистей рук с проявлениями псориатического артрита; б — разрешение высыпаний на кистях и значительная регрессия симптомов псориатического артрита на 16-й неделе терапии препаратом Эфлейра

Fig. 5 a — diffuse lesion of the hands with psoriatic arthritis; б — reduction of rashes on the hands and significant regression of psoriatic arthritis symptoms by 16th week of Efleira therapy

Задачей врача является выбор наиболее эффективной терапии, обладающей при этом удовлетворительным профилем безопасности, удобством применения и высокой скоростью разрешения высыпаний, что повысит приверженность пациентов к проводимому лечению.

При назначении терапии тактика врача должна основываться не только на оценке степени тяжести и распространенности процесса, но и на особенностях локализации высыпаний. Так, у пациентов с поражением волосистой части головы, ладоней, подошв,

гениталий, кожных складок и ногтей болезнь может оказывать значительное влияние на качество жизни, при небольшой площади высыпаний [9]. Определение категории пациентов, нуждающихся в лечении ГИБП, позволит проводить раннюю патогенетическую терапию, избегать необоснованных трат на малоэффективное лечение и улучшить качество оказания медицинской помощи.

Трудные в терапевтическом плане случаи можно условно выделить в профили пациентов, которым рекомендовано раннее назначение ГИБП.

1. В первую очередь это пациенты со среднетяжелым и тяжелым псориазом. Причем к данной категории следует относить не только пациентов с распространенными и выраженными высыпаниями (PASI > 10 или BSA > 10), но также больных с локализованным процессом, когда значительно снижен показатель качества жизни (DLQI > 10).

2. Независимо от степени тяжести выделяют «проблемную локализацию высыпаний», к которой в настоящее время относят кожу лица, волосистой части головы, гениталий и ладонно-подошвенную области.

3. К следующему профилю можно отнести выраженное псориатическое поражение ногтевых пластинок. Псориатическая ониходистрофия практически не поддается наружной терапии, бывает часто резистентна к действию БПВП и считается предиктором развития псориатического артрита [10].

4. Особую категорию представляют больные псориатическим артритом. Несвоевременно начатое лечение таких пациентов может привести к стойкому нарушению функции опорно-двигательного аппарата.

Топографическая оценка локализации высыпаний у больных псориазом является простым, быстрым и эффективным способом определения возможного уровня ответа на применяемую терапию. Еще до выявления и разработки в будущем биомаркеров и концепции прецизионной терапии больных псориазом, уже сегодня только на основании клинических проявлений заболевания можно осуществлять выбор эффективного лечения.

Выделение профилей больных псориазом соответствует персонализированному подходу к ведению пациентов, который является определяющим в дерматологии. ■

Литература/References

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с. [Federal clinical guidelines. Dermatology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed., Revised. and add. M.: Business Express 2016. 768 p. (Russia).]

2. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Чикин В.В., Кондрашова В.В. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) в оценке клинических проявлений псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2016; (4): 33—38. [Kubanov A.A., Karamova A.E., Znamenskaya L.F., Chikin V.V., Kondrashova V.V. The PASI (Psoriasis Area and Severity Index) Index for assessing the clinical manifestations of psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2016; (4): 33—38 (Russia).]

3. Бакулев А.Л., Фитилева Т.В., Новодережкина Е.А., Гиллотю И., Тиан Х., Ховэ Т., Петри Г. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2018; 94 (3): 67—76. [Bakulev A.L., Fitileva T.V., Novoderezhkina E.A., Gillyoty I., Tian H., Hove T., Petri G. Psoriasis: clinical and epidemiological features and treatment issues. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018; 94 (3): 67—76 (Russia).]

4. Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Прецизионная терапия больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95 (6): 14—21. [Zhukov A.S., Khairutdinov V.R., Samtsov A.V. Precision therapy for psoriasis patients. Vestnik dermatologii i venerologii. 2019; 95 (6): 14—21 (Russia).]

5. Платонова А.В., Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Псориатическая ониходистрофия: клинические проявления (часть 1). Вестник дерматологии и венерологии. 2018; 94 (6): 7—14. [Platonova A.V., Zhukov A.S., Khairutdinov V.R., Samtsov A.V. Psoriatic onychodystrophy: clinical manifestations (part 1). Vestnik dermatologii i venerologii. 2018; 94 (6): 7—14 (Russia).]

6. Платонова А.В., Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Псориатическая ониходистрофия: индексы оценки степени тяжести (часть 2). Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95 (1): 9—14.

[Platonova A.V., Zhukov A.S., Khairutdinov V.R., Samtsov A.V. Psoriatic onychodystrophy: indices for assessing the severity of psoriatic onychodystrophy (part 2). Vestnik dermatologii i venerologii. 2019; 95 (1): 9—14 (Russia).]

7. Чамурлиева М.Н., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Баткаев Э.А. Алгоритм диагностики псориатического артрита в клинической практике дерматолога. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016; 19 (1): 36—40. [Chamurlieva M.N., Korotaeva T.V., Loginova E.Yu., Batkaev E.A. Algorithm for the diagnosis of psoriatic arthritis in the clinical practice of a dermatologist. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2016; 19 (1): 36—40 (Russia).]

8. Бакулев А.Л. Эволюция представлений о псориазе и терапевтических подходах по ведению пациентов. BCD-085 — первый отечественный генно-инженерный биологический препарат для лечения больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2018; 94 (5): 26—32. [Bakulev A.L. Evolution of the understanding of psoriasis and therapeutic approaches used to manage such patients. BCD-085 is the first Russian genetically-engineered biological preparation for the treatment of patients suffering from psoriasis. Vestnik dermatologii i venerologii. 2018; 94 (5): 26—32 (Russia).]

9. Merola J.F., Qureshi A., Husni M.E. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: Nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. Dermatol Ther. 2018 May; 31 (3): e12589

10. Артемьева А.В., Черняева Е.В., Жуков А.С., Платонова А.В., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Результаты терапии больных бляшечным псориазом с псориатической ониходистрофией препаратом BCD-085. Анализ II фазы клинического исследования. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019; 82 (6): 39—44. [Artem'eva A.V., Chernyaeva E.V., Zhukov A.S., Platonova A.V., Khairutdinov V.R., Samtsov A.V. The results of treatment of patients with plaque psoriasis with psoriatic onychodystrophy with BCD-085. Phase II clinical trial analysis. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2019; 82 (6): 39—44 (Russia).]

Информация об авторах

Жуков Александр Сергеевич — к.м.н.; докторант кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; e-mail: doctor-vma@mail.ru; тел.: +7 (981) 889-08-15

Хотко Алкес Асланчериевич — к.м.н.; заместитель главного врача по медицинской части клинического кожно-венерологического диспансера ГБУЗ ККВД Краснодарского края; e-mail: kkvd@miackuban.ru тел. : +7 (861) 255-34-37

Хайрутдинов Владислав Ринатович — д.м.н.; доцент; доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; e-mail: haric03@list.ru

Самцов Алексей Викторович — д.м.н.; профессор; заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; e-mail: avsamstov@mail.ru

Information about the authors

Alexander S. Zhukov — Cand. Sci. (Med); Doctoral Student of the Department of Skin and Venereal Diseases; e-mail: doctor-vma@mail.ru; tel.: +7 (981) 889-08-15

Alkes A. Khotko — Cand. Sci. (Med); Chief Medical Officer of the Clinical Dermatology Hospital

Vladislav R. Khairutdinov — Dr. Sci. (Med.); Assoc. Prof.; Assoc. Prof. of the Department of Skin and Venereal Diseases; e-mail: haric03@list.ru

Alexey V. Samstov — Dr. Sci. (Med.); Prof.; Head of the Department of Skin and Venereal Diseases; e-mail: avsamstov@mail.ru

<https://doi.org/10.25208/vdv1105-2020-96-1-67-71>

Миноциклин в системной терапии акне

Самцов А.В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Системные антибиотики в комбинации с топическими ретиноидами и бензоилпероксидом относятся к препаратам первой линии для лечения акне средней и тяжелой степени. Системный антибиотик миноциклин обладает широким спектром действия в отношении грам+ и грам– организмов, в том числе штаммов, устойчивых к пенициллинам и цефалоспорином. Выраженный бактериостатический эффект достигается высоким уровнем липофильности, быстрым проникновением через липидный слой бактерий и интенсивной кумуляцией в сальных железах. Минолексин® является высокоэффективным и безопасным препаратом для лечения акне средней и тяжелой степени тяжести и может быть рекомендован для практического применения в амбулаторной практике.

Ключевые слова: вульгарные акне, патогенез, антибактериальная терапия, миноциклин.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено без дополнительного финансирования.

Для цитирования: Самцов А.В. Миноциклин в системной терапии акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (1): 67–71. <https://doi.org/10.25208/vdv1105-2020-96-1-67-71>

Minocycline in acne system therapy

Aleksey V. Samtsov

Federal state budgetary educational institution of higher military education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" of the Russian Ministry of Defense
Akademika Lebedeva str., bldg 6, Saint Petersburg, 194044, Russia

Systemic antibiotics in combination with topical retinoids and benzoyl peroxide are first-line drugs for the treatment of moderate to severe acne. The systemic antibiotic Minocycline has a wide spectrum of action against gram + and gram-organisms, including strains resistant to penicillins and cephalosporins. A pronounced bacteriostatic effect is achieved by a high level of lipophilicity, rapid penetration through the lipid layer of bacteria and intensive accumulation in the sebaceous glands. Minolexin® is a highly effective and safe medication for the treatment of moderate to severe acne and can be recommended for practical use in outpatient practice.

Keywords: vulgar acne, pathogenesis, antibacterial therapy, minocycline, acne.

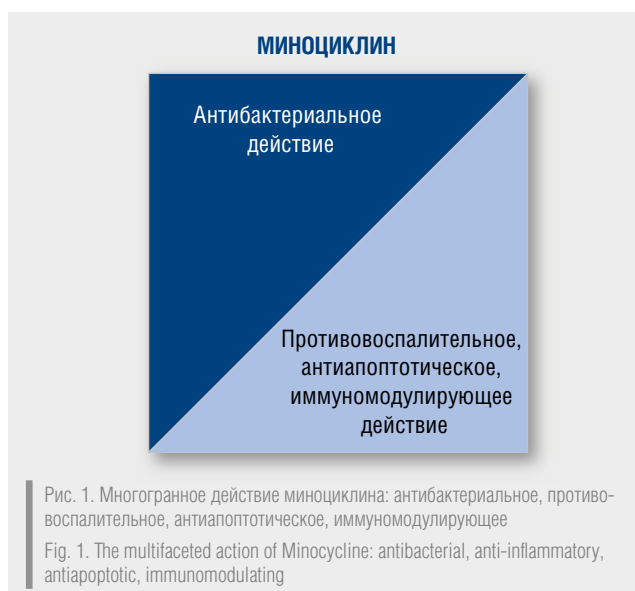
Conflict of interest: the author claims no conflict of interest.

Financing: the study was carried out without additional funding.

For citation: Aleksey V. Samtsov. Minocycline in acne system therapy. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020; 96 (1): 67–71. <https://doi.org/10.25208/vdv1105-2020-96-1-67-71>

■ Системные антибиотики на протяжении многих лет были основными средствами в терапии среднетяжелых форм акне. В настоящее время они продолжают играть важную роль в терапии акне, о чем свидетельствует тот факт, что системные антибиотики широко представлены в клинических рекомендациях различных стран по лечению акне. Как правило, рекомендуется применение тетрациклинов (тетрациклин, доксициклин, миноциклин), макролидов (эритромицин, азитромицин), комбинации триметоприм/сульфаметоксазол, существенно реже — амоксициллина и цефалексина. Согласно рекомендациям Американской академии дерматологии (ААД), системные антибиотики в комбинации с топическими ретиноидами и бензоилпероксидом относятся к препаратам первой линии для лечения акне средней и тяжелой степени. При этом сила рекомендаций препаратов следующая: тетрациклины-А, макролиды-А, триметоприм/сульфаметоксазол-В [1]. Рекомендации ААД по применению системных антибиотиков включают широкий спектр показаний для назначения миноциклина [1]. Это объясняется многими факторами. Во-первых, миноциклин по отношению к ряду патогенов проявляет гораздо большую противомикробную активность, чем другие тетрациклины, имеет длительный период полувыведения (приблизительно 16 ч), а максимальная концентрация в плазме крови и тканях до 4 раз выше, чем при лечении другими препаратами группы тетрациклинов. Во-вторых, несмотря на то, что эритромицин и азитромицин могут быть показаны при лечении акне, их рекомендуют при невозможности назначить тетрациклины (беременные женщины, дети до 8 лет), кроме того, эритромицин следует ограничивать в применении из-за риска развития резистентности. В-третьих, назначение других антибиотиков (не тетрациклинов и макролидов) не рекомендуется в связи с ограниченными данными об их эффективности при акне, а триметоприм/сульфаметоксазол и триметоприм показаны при непереносимости тетрациклинов, при резистентности и грамнегативных фолликулитах [1].

По данным Straight и соавт., которые наблюдали 16 488 больных среднетяжелыми формами акне, ми-

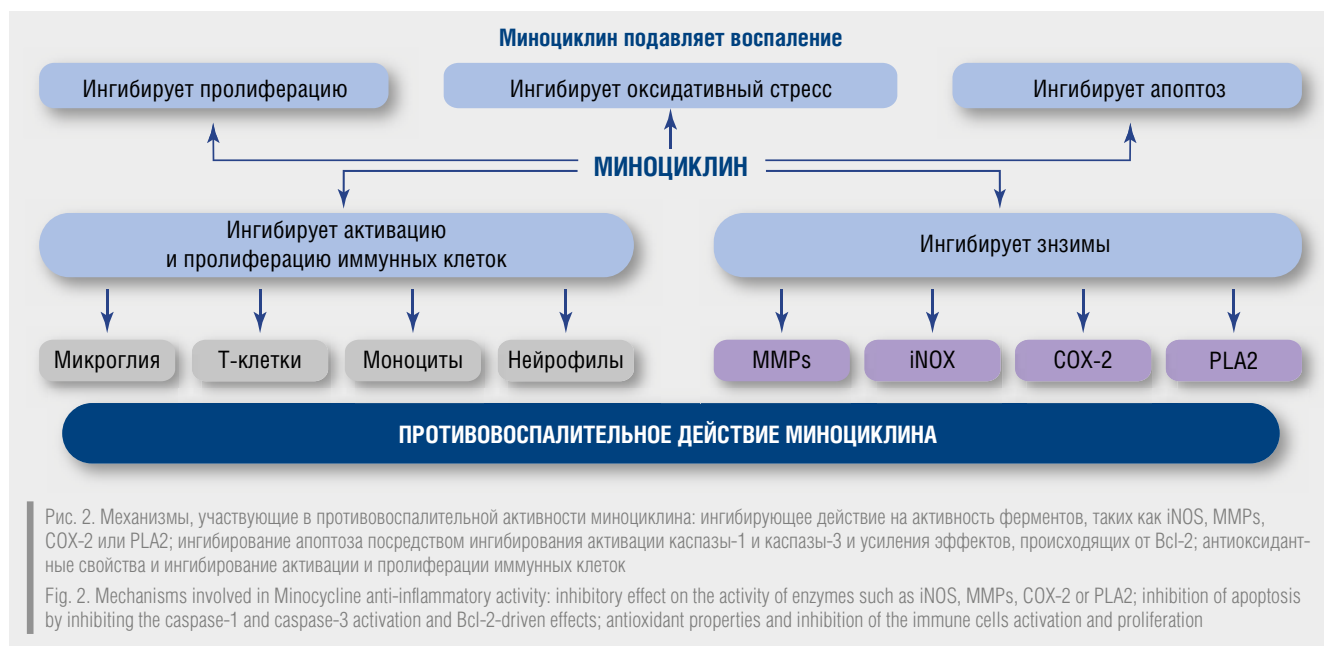


ноциклин назначали в 46,33% случаев, доксициклин — в 31,42%, триметоприм/сульфаметоксазол — в 7,73%, тетрациклин — в 3,94%, эритромицин — в 0,52% [2].

Миноциклин очень широко назначается во всем мире. Современный опыт применения миноциклина и в России, и за рубежом позволяет включить его клинические рекомендации по лечению акне.

В Российской Федерации с 2012 г. зарегистрирован единственный отечественный препарат миноциклина (Минолексин®), поэтому мы остановимся на его подробной характеристике.

Миноциклин относится к группе тетрациклинов, оказывает антибактериальное действие, ингибируя синтез протеина путем связывания 30S субъединицы бактериальной рибосомы. Препарат обладает также противовоспалительным эффектом, ингибируя хемотаксис и активность металлопротеиназ [1], а также активацию и пролиферацию иммунных клеток, оксидативный стресс, апоптоз [3] (см. рис. 1, 2). При этом



оральные антибиотики первично действуют на воспаление и опосредованно — на *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) [1]. Следует подчеркнуть, что, согласно современным представлениям о патофизиологии акне, воспаление принимает участие на всех этапах формирования акне — от микрокомедонов до постакне [4]. Кроме того, Миноциклин, по сравнению с тетрациклином, более эффективен в отношении *C. acnes* [5]. На сегодня основная проблема длительной антибиотикотерапии — это возрастающая резистентность микробов ко всем антибиотикам, особенно к эритромицину, которая развивается у *C. acnes*. В связи с этим необходимо обратить особое внимание на то, что к Миноциклину очень редко развивается резистентность. Современные данные свидетельствуют о том, что резистентность *C. acnes* отмечается в 50% случаев при применении эритромицина, в 20% — тетрациклинов и лишь в 2% при лечении Миноциклином [6]. Это связано с тем, что Миноциклин — самый жирорастворимый антибиотик среди всех тетрациклинов, поэтому легко преодолевает увеличенный липидный слой мембраны бактериальной клетки — один из основных механизмов антибиотикорезистентности бактерий. Следует также учитывать, что Миноциклин очень редко использовался в России, следовательно, подавляющее большинство патогенных микроорганизмов не успело выработать резистентность. Кроме того, у Миноциклина отсутствует перекрестная резистентность с другими препаратами тетрациклинового ряда и, следовательно, сохраняется чувствительность к Миноциклину патогенных микроорганизмов, устойчивых к другим препаратам тетрациклинового ряда [7—9].

Согласно современным взглядам, с целью уменьшения риска развития резистентности длительность применения Миноциклина, как и других антибиотиков, не должна превышать 3—4 месяцев. Кроме того, не следует проводить монотерапию антибиотиками и рекомендуется сопутствующая топическая терапия бензоилпероксидом или ретиноидами, а также ее продолжение после отмены антибиотиков [10].

Миноциклин обладает широким спектром действия в отношении грам+ и грам- организмов, в том числе штаммов, устойчивых к пенициллинам и цефалоспорином (стафилококки, стрептококки и т. д.). Это достаточно важное положение с учетом того, что, по мнению некоторых авторов, определенную роль в патогенезе акне играют не только *C. acnes*, но и ряд других бактерий.

Согласно инструкции по применению Минолексина®, начальная доза препарата составляет 200 мг, в дальнейшем принимают по 100 мг 2 раза в сутки при различной патологии. Вместе с тем следует отметить, что эффект Миноциклина при лечении акне не является дозозависимым. Высокоэффективной оказалась дозировка и 50 мг в сутки [11]. Подтверждением этому служат клинические исследования трех дозировок Миноциклина (1, 2, 3 мг/кг) и плацебо. Было установлено, что эффективность в трех группах сопоставима, однако при назначении 1 мг/кг частота развития нежелательных явлений сопоставима с плацебо [12].

Следует также отметить, что у Миноциклина менее выражена фоточувствительность по сравнению с другими тетрациклинами, поэтому в солнечный период года Миноциклин является препаратом выбора для лечения пациентов с акне [13].

Тетрациклины могут вызывать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, которые, как правило, слабо выражены и являются преходящими. При приеме Миноциклина могут возникать шум в ушах, головокружения, пигментации, однако последние встречаются при длительном лечении большими дозами и проходят самостоятельно при отмене препарата [1].

В заключение приводим результаты исследования Е. С. Снарской по эффективности и безопасности Минолексина® при лечении акне [15]:

1. Системный антибактериальный препарат Минолексин® (Миноциклин) высокоэффективен в лечении 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 акне средней степени тяжести была достигнута клиническая ремиссия, у 2 (9%) — значительное улучшение. У 5 (83,3%) больных с тяжелым течением 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 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 акне, что указывает на тенденцию к формированию рубцов в местах воспалительных элементов. После курса лечения показатели ЛДФ нормализовались, что косвенно свидетельствует о возможной профилактике развития симптомокомплекса постакне под влиянием Минолексина®.

5. Терапия антибактериальным препаратом Минолексин® является безопасной, 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 акне средней и тяжелой степени тяжести и может быть рекомендован для практического применения в амбулаторной практике. Препарат обладает выраженным бактериостатическим эффектом и высоким уровнем липофильности, быстро проникает через липидный слой бактерий и интенсивно кумулируется в сальных железах [14]. ■

Литература/References

1. Zaenglein A., Pathy A., Schlosser B. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74: 945—973.
2. Straight Ch., Lee H., Liu G., Kirby J. Duration of oral antibiotic therapy for the treatment of adult acne: A retrospective analysis investigating adherence to guide line recommend ations and opportunities for cost-savings. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72: 822—827.
3. Garrido-Mesa N., Zarzuelo A., Galves J. Minocycline far beyond an antibiotic. *Br J Dermatol.* 2013; 109: 337—352.
4. Gollnick H., Dreno B. Pathophysiology and management of acne. 2015; 29 (Suppl. 4), 3—11.
5. Strauss J., Krowchuk D., Leyden J. et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 651—663.
6. 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: 114—122.
7. Leyden J.J., Del Rosso J.Q. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4: 40—47.
8. 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: 19—22.
9. 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: 114—22.
10. Thiboutot D., Dreno B., Abanmi A. et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to improve outcomes in acne group. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 21—23.
11. Stewart D., Torok H., Weiss J., Plott R. Dose-ranging efficacy of new once-daily extended-release minocycline for acne vulgaris. *Cutis.* 2006; 78 (4Suppl): 11—20.
12. 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 Jul; 6: 19—22.
13. Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acnevulgaris. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2006; 4: 828—41.
14. Leyden J.J., Del Rosso J.Q. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2011; 4: 40—7.
15. Snarskaya E.S. Antibacterial therapy of vulgar acne. *Vestn Dermatol.* 2019; 95: 58—67.

Информация об авторе

Самцов Алексей Викторович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; e-mail: avsamstov@mail.ru; тел.: +7 (812) 271-87-81

Information about the author

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; tel.: +7 (812) 271-87-81

Для заметок
