



ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»
ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
"RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEROLOGISTS
AND COSMETOLOGISTS"

ISSN 0042-4609 (Print)
ISSN 2313-6294 (Online)

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-review medical journal

Том 96, 2020, № 4
Vol. 96, 2020, No. 4

www.vestnikdv.ru/jour



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 96, № 4, 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

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 «РИММИНИ»

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

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

Peer-review medical journal
V. 96, No. 4, 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 "RIMMINI"
Address: Krasnozvezdnaya str., 7a, Nizhny Novgorod, 603104

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.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

БАЗАЕВ В.Т., КОБАИДЗЕ Л.М.
 Дерматовенерологическая служба Республики Северная Осетия —
 Алания: правовые, медицинские, социальные проблемы
 и пути их решения

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

АЛБАНОВА В.И.
 Физиологические изменения кожи при беременности

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПАТРУШЕВ А.В., САМЦОВ А.В., НИКИТИН В.Ю., СУХАРЕВ А.В.,
 ГУМИЛЕВСКАЯ О.П., СУХИНА И.А.
 Оценка субпопуляций CLA⁺T-клеток в крови у больных
 хроническими дерматозами

ДРОЖДИНА М.Б., КОЛЕВАТЫХ Е.П., ТРУБНИКОВА М.А.,
 КРЯЖЕВА П.А.
 Возрастные корреляции вульгарных акне. Сравнительное
 исследование микробиома и экспосома акне у студентов
 Кировского ГМУ. Анализ результатов терапии применительно
 к показателям качества жизни

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ПОНОМАРЕВ И.В., ТОПЧИЙ С.Б., АНДРУСЕНКО Ю.Н.,
 ШАКИНА Л.Д.
 Лечение невуса сальных желез Ядассона с помощью лазера
 на парах меди

ХОТКО А.А., ПОМАЗАНОВА М.Ю., КРУГЛОВА Л.С.
 Таргетная терапия псориаза: ингибирование
 сигнального пути ИЛ-23 — данные клинических исследований
 и реальной практики

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

ДУБЕНСКИЙ В.В., НЕКРАСОВА Е.Г., АЛЕКСАНДРОВА О.А.,
 МУРАВЬЕВА Е.С.
 Вульгарный псориаз и плоскоклеточный рак
 у больного дискоидной красной волчанкой

АБДУВАХИТОВА И.Н., ТОХТАЕВ Г.Ш., САФАРОВ Х.Х.
 Болезнь острова Меледа, или кератодермия Меледа

HEALTH ORGANIZATION

VITALII T. BAZAEV, LAMARA M. KOBALDZE
 Dermatovenerological service of the Republic of North Ossetia —
 Alania: legal, medical, social problems and their solutions

REVIEW

VERA I. ALBANOVA
 Physiological changes of the skin during pregnancy

ORIGINAL STUDIES

ALEXANDER V. PATRUSHEV, ALEXEY V. SAMTSOV,
 VLADIMIR YU. NIKITIN, ALEXEY V. SOUKHAREV,
 OKSANA P. GUMILEVSKAYA, IRINA A. SUKHINA
 Assessment of CLA⁺T-cell subpopulations in the blood of patients
 with chronic dermatoses

MARIANNA B. DROZHDINA, EKATERINA P. KOLEVATYKH,
 MARINA A. TRUBNIKOVA, POLINA A. KRYAZHEVA
 Age correlations of acne vulgaris. Comparative study of microbiome
 and acne exposom at students of Kirov state medical university.
 Analysis of the results of therapy applicable to indicators of quality
 of life

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

IGOR V. PONOMAREV, SERGEY B. TOPCHY,
 YURY N. ANDRUSENKO, LUDMILA D. SHAKINA
 Treatment of the nevus sebaceous of Jadasson by a copper vapor
 laser

ALKES A. HOTKO, MARINA YU. POMAZANOVA,
 LARISA S. KRUGLOVA
 Targeted therapy of psoriasis: inhibition of the IL-23 signaling
 pathway — evidence from clinical studies and real practice

CLINICAL CASE REPORTS

VALERY V. DUBENSKY, ELIZAVETA G. NEKRASOVA,
 OLGA A. ALEXANDROVA, EKATERINA S. MURAVYOVA
 Vulgar psoriasis and squamous cell carcinoma in a patient
 with discoid lupus erythematosus

INDIRA N. ABDUVAXITOVA, G'AYRATILLO SH. TOXTAYEV,
 KHOLIKJON KH. SAFAROV
 Disease of the island of Meleda or keratoderma of Meleda

5

12

22

32

43

49

60

67



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

I полугодие 2021 года

в каталоге агентства
«Роспечать»

«Газеты. Журналы»

во всех отделениях
связи России

Индекс
подписки

72082

<https://doi.org/10.25208/vdv414-2020-96-4-05-11>

Дерматовенерологическая служба Республики Северная Осетия — Алания: правовые, медицинские, социальные проблемы и пути их решения

© Базаев В.Т., Кобаидзе Л.М.

Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава РФ
362048, Россия, г. Владикавказ, проспект Доватора, д. 22

Анализ нормативно-правовой базы дерматовенерологической службы показал, что она нуждается в некоторой корректировке. В республиканском КВД койки использовались нерационально; в 2017 г. отмечен рост заболеваемости заразными дерматозами.

Ключевые слова: дерматовенерологическая служба, правовые аспекты, социальные факторы, тенденции, пути решения.

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

Для цитирования: Базаев В.Т., Кобаидзе Л.М. Дерматовенерологическая служба Республики Северная Осетия — Алания: правовые, медицинские, социальные проблемы и пути их решения. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(4):05–11. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv414-2020-96-4-05-11>

Dermatovenerological service of the Republic of North Ossetia — Alania: legal, medical, social problems and their solutions

© Vitalii T. Bazaev, Lamara M. Kobaidze

North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russia
Prospekt Dovatora, 22, Vladikavkaz, 362048, Russia

Analysis of the legal framework of the dermatovenerological service showed that it needs some adjustment. In the republican KVD, beds were not used rationally; in 2017, an increase in the incidence of infectious dermatoses was noted.

Keywords: dermatovenerologicheskyy service, legal aspects, social factors, tendencies, solutions.

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

For citation: Bazaev VT, Kobaidze LM. Dermatovenerological service of the Republic of North Ossetia — Alania: legal, medical, social problems and their solutions. Vestnik dermatologii i venerologii. 2020;96(4):05–11.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv414-2020-96-4-05-11>

■ Дерматовенерологическая служба, так же как и здравоохранение страны в целом, это динамически развивающаяся система, отражающая происходящие в стране правовые, экономические и социальные изменения. Цели и задачи, которые поставлены перед ней, следующие: оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи больным с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки, а также с инфекциями, передающимися половым путем. Они включают в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию [1, 2].

Цель исследования

Целью настоящего исследования являлось изучение организационно-правовых, экономических, медицинских и социальных аспектов оказания дерматовенерологической медицинской помощи населению, разработка рекомендаций по улучшению ее доступности и эффективности в настоящий период.

Материалы и методы

Объектом исследования явилось законодательство Российской Федерации в сфере здравоохранения и дерматовенерологии, в частности особенности реализации Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология». Были проанализированы эффективность организационной структуры дерматовенерологической службы РСО-А, основные тенденции развития и показатели работы Северо-Осетинского республиканского кожно-венерологического диспансера.

Результаты и обсуждение

В настоящее время основными нормативными документами, регулирующими деятельность дерматовенерологической службы страны, являются: Конституция Российской Федерации, Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ, Федеральный закон «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» от 29 ноября 2010 г. № 326-ФЗ, приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 924н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "дерматовенерология"», а также принимаемые в соответствии с ними другие федеральные законы и нормативные правовые акты Российской Федерации и ее субъектов [2–4].

Принятые нормативно-правовые акты в целом адекватно отражают сложившиеся социально-экономические реалии. Четко определены уровни и «дорожная карта» оказания специализированной дерматовенерологической помощи, необходимость привлечения в определенных случаях врачей других специальностей и т. д. Однако в приказе МЗ РФ № 924н, как нам представляется, недостаточно определены показания для госпитализации дерматологических пациентов: тяжелые заболевания кожи и ее придатков; дерматозы, требующие сложного диагностического поиска. Они должны содержать не только медицинские показания: тяжесть заболевания, непереносимость медикаментов, диагностические и лечебные манипуляции, требующие круглосуточного проведения и наблю-

дения, формы заболевания, требующие изоляции от окружающих людей, и т. д., но и социальные: удаленное место жительства, одинокие пожилые люди, не способные выполнять врачебные назначения в домашних условиях, социально неадаптированные лица и т. д.

Остаются вопросы к механизму принудительного лечения пациентов с ИППП, поведение которых представляет опасность для окружающих. Есть мнение, что это возможно осуществить на основании ч. 9 ст. 20 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», где отмечено, что «медицинское вмешательство без согласия гражданина, одного из родителей или иного законного представителя допускается: ...

2) в отношении лиц, страдающих заболеваниями, представляющими опасность для окружающих;

3) в отношении лиц, страдающих тяжелыми психическими расстройствами;

4) в отношении лиц, совершивших общественно опасные деяния (преступления)».

Согласно Постановлению Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» инфекции, передающиеся преимущественно половым путем, относятся к обеим группам болезней [5, 6].

В то же время нередко среди пациентов с ИППП имеются лица с психическими расстройствами (при поражении глубинных структур мозга, некоторых случаях шизофрении и др.), приводящими к некоторым поведенческим особенностям, в том числе к промискуитету. Представляется необходимым проводить лечение пациентов с ИППП в условиях специализированной психиатрической клиники.

К общественно опасным деяниям (преступлениям) относятся также различные формы деликвентного и девиантного поведения (занятие проституцией, групповое потребление наркотиков, групповой секс и т. д.). Поэтому, безусловно, в принудительном порядке должно проводиться лечение лиц, осужденных за умышленное заражение ИППП других лиц, и в первую очередь несовершеннолетних, а также представителей контингентов риска на предмет заражения ИППП [7]. Лечение таких пациентов должно осуществляться в условиях учреждений пенитенциарной системы.

При этом право на отказ от медицинской помощи взаимосвязано с реализацией неотъемлемых гражданских прав на личную свободу, неприкосновенность, достоинство и др. Поэтому возможность оказания медицинской помощи без согласия пациента требует установления четкого механизма принятия подобных решений. Действующее в настоящее время законодательство, к сожалению, содержит значительные пробелы в этой части.

Практикуемый подход относительно принудительного лечения и изоляции пациентов с заболеваниями, опасными для окружающих, установленный в Основах, оправдан не во всех случаях. К примеру, опасность заразиться, находясь рядом с больным туберкулезом открытой формы, естественно, выше, чем при бытовом контакте с больными некоторыми формами ИППП. Поэтому решение о принудительной госпитализации и изоляции граждан следует принимать, исходя из оценки опасности конкретного пациента для окружающих.

В настоящее время механизм принудительной госпитализации определен только в отношении больных туберкулезом. Установлены и иные формы медицинской помощи, не требующие согласия пациента, в частности диспансерное наблюдение [8, 9].

При этом права лиц, страдающих отдельными опасными для окружающих заболеваниями (прежде всего ВИЧ-инфекцией и заболеваниями, преимущественно передающимися половым путем), могут быть ограничены в некоторых сферах жизнедеятельности человека. С учетом особенностей эпидемиологии ИППП, профессиональных, а также бытовых условий конкретного лица могут иметь место ограничения в выборе профессии (учреждения общественного питания, детские дошкольные и образовательные учреждения и т.д.). Не урегулированы юридические аспекты права лиц, больных ВИЧ-инфекцией или венерическим заболеванием, на личную тайну. Ведь в соответствии со ст. 6.1 КоАП РФ сокрытие такими больными источника заражения, а также лиц, имевших с ними контакты, которые могут представлять определенную опасность заражения этими заболеваниями для окружающих, является административным правонарушением, что может расцениваться с определенных позиций как нарушение их конституционных прав [10].

Какие же тенденции наблюдаются в дерматовенерологической заболеваемости и самой службе в России за последние годы? Это, прежде всего, характерное для всех развитых государств снижение заболеваемости традиционными ИППП при одновременном усилении роли их вирусных и латентных форм. При этом следует отметить, что еще не достигнуты показатели относительно благополучных 70-х гг. прошлого столетия [11, 12].

Последнее касается и заболеваемости заразными грибковыми и паразитарными дерматозами. Поэтому сложившуюся государственную систему контроля за этими болезнями в виде кожно-венерологических диспансеров необходимо сохранить, адаптируя ее работу к происходящим в России изменениям социально-экономического, правового и иного порядка.

Существенное влияние на службу оказало выделение в отдельную специальность «косметологии», что значительно расширило спектр выполняемых задач.

Не вызывает сомнений принцип расширения стационар-замещающих, амбулаторно-поликлинических форм деятельности, а также помощи в условиях стационаров дневного пребывания.

В то же время некоторые нозологии (неосложненные формы бактериальных, паразитарных, грибковых инфекций и т.д.) после консультации дерматолога можно лечить в условиях первичного медико-санитарного звена участковыми терапевтами и педиатрами, врачами общей практики. Специализированная дерматовенерологическая помощь в настоящее время оказывается в медицинских учреждениях районного звена, а также в дерматовенерологических учреждениях межрайонного уровня и субъектов Российской Федерации. Высокотехнологичную помощь, как известно, предоставляют ведущие медицинские центры России и некоторых субъектов. Таким образом, сформирована трехуровневая система дерматовенерологической помощи.

Насколько она соответствует сложившимся реалиям? Ведь, как известно, нормативы обеспеченности дерматовенерологическими кадрами и койками выра-

батываются в соответствии с численностью населения, заболеваемостью на определенных территориях. Изменяются и критерии по определению врачебной нагрузки в поликлинике и стационаре. Повысились требования к оснащенности врачебных кабинетов и медицинской организации в целом. Было бы целесообразно дать возможность лечебным организациям, в определенных пределах, оперативно изменять характер коек и штатное расписание в зависимости от эпидемиологических, производственных и экономических показателей. В данном случае речь идет не об изменении порядка оказания дерматовенерологической помощи, а о перепрофилировании коек и медицинского персонала без изменения их общего количества.

Стратегия развития и экономика здравоохранения во многом имеют как общие черты, так и национальные особенности. Основным отличительным признаком является доминирующий способ финансирования. Даже большинство индустриально развитых стран, тратя на здравоохранение в среднем 7–14% ВВП, не гарантируют бесплатную медицинскую помощь по всем видам медицинских услуг. Население каждой страны в той или иной мере участвует в оплате каких-либо видов медицинских услуг. Учитывая, что финансирование здравоохранения в России значительно уступает большинству развитых стран Европы и Северной Америки, все способы обеспечения населения современной качественной медицинской помощью заслуживают внимания. Российские эксперты признают, что не только недофинансирование становится острой проблемой российского здравоохранения, но и низкая эффективность расходования выделенных средств (по данным ВОЗ, неэффективные финансовые вложения в российское здравоохранение составляют от 40 до 60%) [13].

В Российской Федерации применяется преимущественно одноканальное финансирование (ОМС) дерматовенерологической службы, однако оплата из бюджета расходов, связанных с пациентами с ИППП, в определенной мере является гарантией со стороны государства стабильного обеспечения и развития этого вида деятельности.

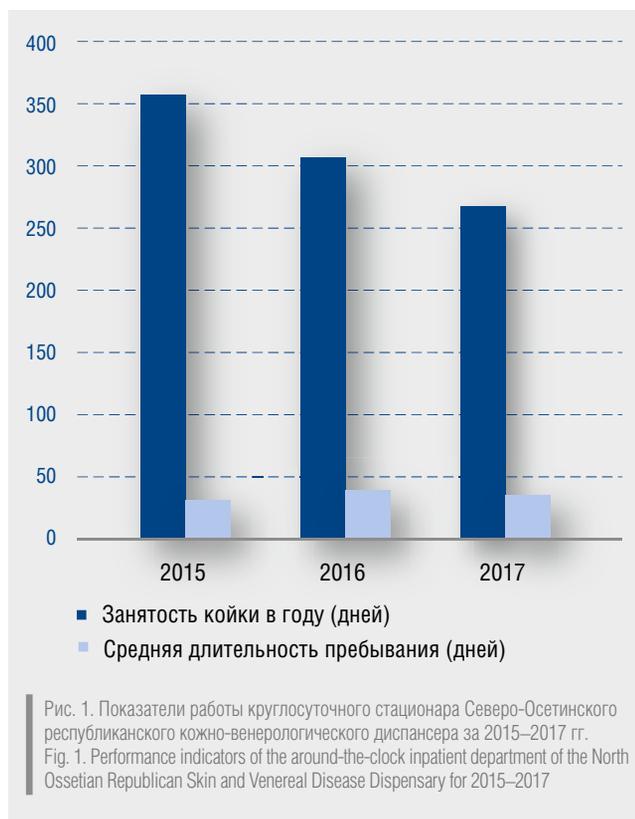
При этом тарифы и коэффициенты, установленные территориальным фондом ОМС, не позволяют в полной мере исполнять существующий «Порядок оказания...», внедрять новые современные методы диагностики и лечения. В стационаре РКВД доля заработной платы в статье расходов на одного пролеченного больного составляет в среднем 60–65%. Поэтому большое значение имеет установление обоснованных тарифов на оказание медицинских услуг. Вследствие того, что весомая часть тарифов не покрывает всех расходов на пациентов, в особенности в стационарах, большое количество лечебных организаций имеют задолженность перед различными структурами, не соразмерные их бюджетам.

Большим резервом является внедрение широкого спектра платных медицинских услуг, не включенных в госгарантии (проведение медицинских осмотров перед устройством на работу и периодических профосмотров определенных категорий граждан; освидетельствование иностранных граждан на заболевания, представляющие опасность для окружающих, для получения вида на жительство и разрешения на работу; косметологические процедуры и манипуляции и т.д.).

Эффективность проводимых изменений оценивается путем сравнительного анализа основных показателей деятельности как медицинского учреждения в целом, так и его структурных подразделений.

В РСО-А имеется профицит врачей-дерматовенерологов (1,52 врача на 10 тыс. населения, при нормативе — 0,5). Коечный фонд круглосуточного и дневного пребывания в 2010–2017 гг. уменьшился с 118 до 65.

Анализ работы круглосуточного стационара РКВД (рис. 1) свидетельствует о том, что койки были использованы нерационально, всего 265,9 дня в году.

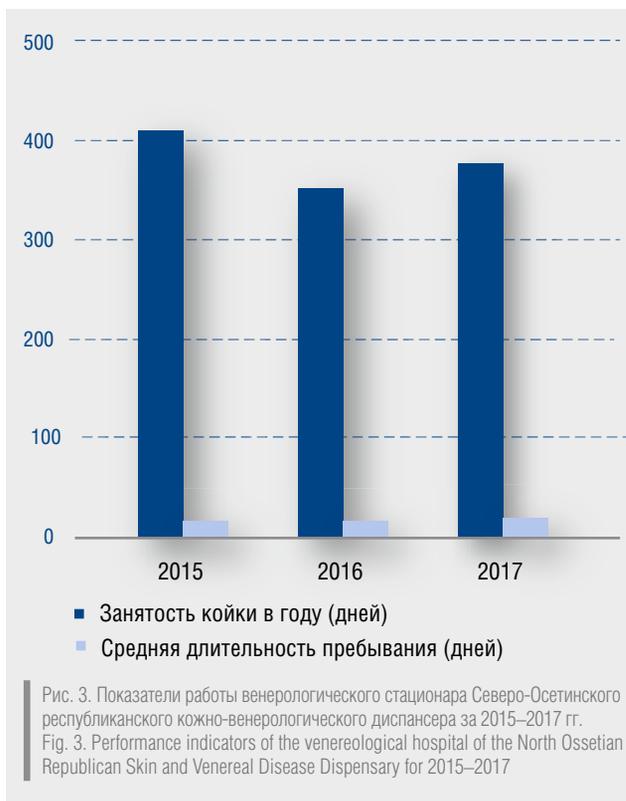


Анализ работы стационара дневного пребывания (рис. 2) указывает на то, что существенная часть пациентов получала лечение фактически в амбулаторном порядке (без физического занятия койки) и не было необходимости в их госпитализации. При этом лечение в стационаре дневного пребывания можно проводить в 2 смены. Это же является объяснением того, как койка могла быть занята более 500 дней в году.

Анализ работы венерологического стационара РКВД (рис. 3) также позволяет утверждать, что часть пациентов, пролеченных в отделении, не нуждалась в госпитализации и получала лечение амбулаторно.

Результаты работы поликлинического отделения соответствуют плановым показателям, с перевыполнением по приему пациентов за счет бюджетного финансирования и небольшим отставанием от плана приема пациентов, финансировавшихся за счет ОМС.

Представляют интерес показатели заболеваемости ИППП и заразными дерматозами в РСО-А в 2016–2017 гг. Так, в 2017 г. было зарегистрировано 138 слу-



чаев заболевания сифилисом (19,6 на 100 тыс. населения), в 2016 г. соответственно 142 (20,2). Больных гонореей в 2017 г. выявлено 258 (36,7 на 100 тыс. населения) человек, в 2016 г. соответственно 288 (40,9).

Заболеемость трихомониазом в 2017 г. составила 138,2 на 100 тыс. населения (в 2016 г. — 141,4). В отличие от ИППП в прошедшем году отмечен рост заболееваемости заразными дерматозами, что говорит об ухудшении профилактической работы. Так, чесоткой болели в 2017 г. 79 человек (11,2 на 100 тыс. населения), что на 31,7% больше, чем в предыдущем, — 60 (8,5). Рост заболееваемости микроспорией в 2017 г. составил 8,8% — 604 заболевших (85,8 на 100 тыс. населения), при 555 (78,8) зарегистрированных в 2016 г. Заболеемость трихофитией за рассматриваемый период изменилась незначительно — 116 случаев (16,5 на 100 тыс. населения) в 2017 г. при 112 (15,9) — в 2016 г.

Таким образом, нормативно-правовая база, регулирующая деятельность дерматовенерологической службы, нуждается в некоторой корректировке: в части расширения показаний для госпитализации с учетом социальных факторов; уточнения алгоритма принятия решений о принудительном лечении больных с ИППП и указания медицинских организаций, где это лечение должно проводиться.

Несмотря на определенные положительные результаты в работе дерматовенерологической службы РСО-А,

ряд показателей нуждается в улучшении. В первую очередь необходимо оптимизировать работу стационара, делая акцент на увеличении доли амбулаторной медицинской помощи. Четко придрерживаться критериев госпитализации. Есть целесообразность в предоставлении КВД возможности оперативного перепрофилирования коек с круглосуточного пребывания на дневное и наоборот, по согласованию с территориальным фондом ОМС и Министерством здравоохранения РСО-А.

Следует также совершенствовать профилактическую работу по предупреждению заболееваемости различными дерматозами и ИППП, что невозможно без сохранения единой государственной специализированной дерматовенерологической службы.

Так как национальный проект «Здравоохранение» 2019–2024 гг. [14] в большей части касается других отраслей медицины, необходимо разрабатывать и внедрять стратегические и краткосрочные программы по совершенствованию специализированной медицинской помощи, в том числе по отдельным направлениям дерматовенерологии, с учетом эпидемиологической ситуации, а также по подготовке врачей и среднего медицинского персонала. ■

Литература/References

1. Кубанова А. А., Мартынов А. А., Власова А. В. Вековой опыт отечественной дерматовенерологии. Этапы развития кожно-венерологической помощи населению (часть I). Вестник дерматологии и венерологии. 2018;6:12–21. [Kubanova AA, Martynov AA, Vlasova AV. A Hundred Years, Experience in National Dermatovenereology. Stages of Development of Dermatovenereological Care for the Population (Part I). Messenger dermatology and venereology. 2018;6:12–21. (In Russ).]
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №924н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “дерматовенерология”». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 15, 2012 No. 924n “On approval of the Procedure for rendering medical assistance to the population in the “dermatovenereology” profile”. (In Russ).]
3. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Law of 21 November 2011 No. 323-FZ “On the basis of the protection of public health in the Russian Federation”. (In Russ).]
4. Федеральный закон от 29 ноября 2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации». [Federal Law “On Compulsory Medical Insurance in the Russian Federation” of 29.11.2010, No 326-FZ. (In Russ).]
5. Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». [Resolution of the Government of the Russian Federation of December 1, 2004 No 715 “On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases that are dangerous to others”. (In Russ).]
6. Чеботарев В. В., Змиевская Е. В. Медико-социальные аспекты инфекций, передаваемых половым путем. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2013;8(2):54–56. [Chebotarev VV, Zmievskaia EV. Medical and social aspects of STI by the centre «Confidence» data. Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. Medical News of North Caucasus. 2013;8(2):54–56. (In Russ).]
7. Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 № 63-ФЗ. [Criminal Code of the Russian Federation dated 13.06.1996 No 63-FZ. (In Russ).]
8. Федеральный закон от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (с изменениями и дополнениями). [Federal law of March 30, 1999 No 52-FZ “On the sanitary-epidemiological well-being of the population” (with amendments and additions). (In Russ).]
9. Федеральный закон от 18 июня 2001 г. № 77-ФЗ (ред. от 03.08.2018) «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации». [Federal law of 18.06.2001 г. No 77-FZ (as amended on 08.03.2018) “On the prevention of the spread of tuberculosis in the Russian Federation”. (In Russ).]
10. Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях (Принят Государственной Думой 20 декабря 2001 года. Одобрен Советом Федерации 26 декабря 2001 года). [Code of the Russian Federation on Administrative Offenses (Adopted by the State Duma on December 20, 2001. Approved by the Federation Council on December 26, 2001). (In Russ).]
11. Базаев В. Т. ИППП в Республике Северная Осетия — Алания. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002;5:65–67. [Bazaev VT. Analysis and prospects for optimizing the activities of the dermatological department of the North Ossetian Republican Skin and Venereal Disease Dispensary. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2002;5:65–67. (In Russ).]
12. Базаев В. Т., Цебоева М. Б., Царуева М. С. Анализ и перспективы оптимизации деятельности дерматологического отделения Северо-Осетинского республиканского кожно-венерологического диспансера. Владикавказский медико-биологический вестник. 2015;2:34–38. [Bazaev VT, Tseboeva MB, Tsarueva MS. Analysis and prospects for optimizing the activities of the dermatological department of the North Ossetian Republican Skin and Venereal Disease Dispensary. Vladikavkazskij mediko-biologicheskij vestnik. 2015;2:34–38. (In Russ).]

13. Зудин А.Б. Некоторые аспекты развития «платной» и «бесплатной» медицины: зарубежный опыт. Клиническая дерматология и венерология. 2017;16(2):4–7. [Zudin AB. Some aspects of the development of “paid” and “free” medicine: foreign experience. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2017;16(2):4–7. (In Russ.)]

14. Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года».

Информация об авторах

Базаев Виталий Тадиозович — доктор мед. наук, доцент, заведующий кафедрой дерматовенерологии Северо-Осетинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail v.bazaev@list.ru; тел. +7-918-827-55-85

Кобаидзе Ламара Михайловна — кандидат мед. наук, ассистент кафедры дерматовенерологии Северо-Осетинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. +7-919-423-05-86

Information about the authors

Vitalii T. Bazaev — D. Sci (Medicine), Head of the Department of Dermatovenereology of the North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail v.bazaev@list.ru; tel.: +7-918-827-55-85

Lamara M. Kobaidze — Cand. Sci (Medicine), Assistant of the Department of Dermatology and Venereology of the North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7-919-423-05-86

Статья поступила в редакцию: 22.11.2018

Принята к публикации: 16.09.2020

Дата публикации: 12.11.2020

Submitted: 22.11.2018

Accepted: 16.09.2020

Published: 12.11.2020

<https://doi.org/10.25208/vdv1164-2020-96-4-12-21>

Физиологические изменения кожи при беременности

© Альбанова В.И.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского)
129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Появление кожных изменений при беременности неизбежно и физиологически обусловлено. Для этого периода характерны гормональная, иммунологическая и метаболическая перестройка и обусловленные ими физиологические изменения кожи. К ним относятся пигментации (*linea nigra*, мелазма, псевдоакантоз, рост и появление пигментных невусов), изменения соединительной ткани (стрии растяжения, мягкие фибромы), сосудов (звездчатые гемангиомы, эритема ладоней, расширение сосудов, отечность, мраморность кожи) и придатков кожи (усиление сало- и потоотделения, снижение выпадения и повышение густоты волос, ониходистрофии). Важно своевременно информировать женщин о возможных изменениях, вовремя распознавать их, чтобы уменьшить влияние их появления на самочувствие и течение беременности, а также избежать ненужных анализов и вмешательств.

Ключевые слова: беременность, кожа, иммунологические изменения, гормоны, рецепторы.

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

Для цитирования: Альбанова В.И. Физиологические изменения кожи при беременности. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(4):12–21. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1164-2020-96-4-12-21>

Physiological changes of the skin during pregnancy

© Vera I. Albanova

State budgetary institution of healthcare of the Moscow region "Moscow regional research clinical Institute named after M.F. Vladimirsky"
Shchepkina str., 61/2, block 1, Moscow, 129110, Russia

The appearance of skin changes during pregnancy is inevitable and physiologically determined. This period is characterized by hormonal, immunological and metabolic changes and associated physiological changes in the skin. These include pigmentation (linea nigra, melasma, pseudoacanthosis, growth and appearance of pigmented nevi), changes in connective tissue (striae distensae, skin tags), blood vessels (stellate hemangiomas, erythema of the palms, vasodilatation, edema, cutis marmorata) and skin appendages (increased sebaceous and eccrine glands activity, reduced hair loss and increased hair density, onychodystrophy). It is important to inform women about possible changes, to recognize them in time to reduce the impact of their appearance on the health and course of pregnancy, as well as to avoid unnecessary tests and interventions.

Keywords: pregnancy, skin, immunological changes, hormones, receptors.

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

For citation: Albanova VI. Physiological changes of the skin during pregnancy. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020;96(4):12–21. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1164-2020-96-4-12-21>

Введение

Во время беременности происходят изменения во многих органах и системах организма, в том числе в самом большом органе — коже. Появление кожных изменений при беременности неизбежно и физиологически обусловлено. Их отмечают у 89–99% женщин [1–4]. Физиологические изменения кожи во время беременности наступают в результате гормональной, иммунологической и метаболической перестройки организма, не представляют опасности для матери и плода и хорошо переносятся. Они чаще возникают и более заметны при повторных беременностях. Большинство физиологических изменений разрешаются после родов и требуют только симптоматической терапии [5], и лишь немногие сохраняются на длительный период или на всю жизнь. Часть из них становится объектом внимания дерматологов и косметологов. Важно отличать физиологические изменения от патологических, порой требующих немедленного вмешательства. Знания о физиологических изменениях кожи и их причинах помогают избежать ненужного обследования и лечения. В обзоре использованы базы данных PubMed, Google Academy, поиск проводился по ключевым словам: pregnancy, skin, immunological changes, hormones, receptors, cutaneous changes, immune system, metabolic changes, striae gravidarum, skin tags, pigmentation, physiologic changes.

Гормональные, иммунологические и метаболические изменения

Гормональные изменения. С начала до 10–12 недель беременности желтое тело яичника вырабатывает эстрогены и прогестерон, затем функцию выработки этих гормонов берет на себя фетоплацентарный комплекс. Хорионический гонадотропин начинает вырабатываться тканью хориона сразу после имплантации, его уровень наиболее высок в первом триместре и далее снижается. Он участвует в поддержании оптимального для развития плода уровня эстрогенов и прогестерона вплоть до того времени, когда выработку этих гормонов берет на себя новый эндокринный орган — плацента. Плацента начинает функционировать после 8 недель беременности. Формируется фетоплацентарный комплекс — объединение организмов матери и плода, обеспечивающее их взаимоотношения. Гормоны, вырабатываемые фетоплацентарным комплексом, оказывают основное действие на оба организма. Взаимосвязь матери и плода происходит через плаценту. Продуцируемые в плаценте гормоны во много раз превышают количество вырабатываемых вне беременности. Главные — прегненолон и прогестерон, образующиеся из холестерина, который поступает в плаценту из организма матери. Пик выработки прогестерона достигается к 5-му месяцу беременности, поэтому большинство физиологических изменений кожи становятся заметны во 2–3-м триместре. Эстрогены (эстрадиол, эстриол и эстрол) образуются в плаценте из дегидроэпиандростерона, поступающего из надпочечников матери и плода. В плаценте также образуются хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, меланоцитстимулирующий, адренкортикотропный, тиреотропный гормоны, биологически активные вещества — релаксин, ацетилхолин, а также факторы роста (ФР) — эпидермальный ФР, ФР фибробластов, ФР тромбоцитов, ФР эндотелия, плацентарный ФР, инсулиноподобный ФР-1, ингибин, активин и цитокины — интерлейкины 1 и 6, колониестимулирующий фактор-1 [6].

Изменения наблюдаются и в других эндокринных органах женщины — гипофизе, щитовидной железе и надпочечниках. В первые месяцы беременности отмечается уменьшение функции щитовидной железы, затем увеличение. Увеличивается выработка кортизола и альдостерона, дегидроэпиандростерона в надпочечниках. Гипофиз вырабатывает повышенное количество гонадотропных гормонов, альфа- и бета-меланоцитстимулирующих гормонов, что оказывает влияние на процесс меланогенеза. Увеличивается экспрессия рецепторов к половым гормонам в коже, ее придатках и стенках сосудов [6]. Рецепторы к эстрогенам (альфа- и бета-) экспрессируются в кератиноцитах, себоцитах, эккринных железах, кровеносных сосудах и дермальных фибробластах [7]. В сально-волосяных фолликулах бета-рецепторы к эстрогенам расположены в наружном корневом влагалище, волосном сосочке, матриксе, зоне сосредоточения стволовых клеток (bulge), базальных и супрабазальных себоцитах, а альфа-рецепторы — только в волосном сосочке [8]. Активация эстрогенных рецепторов во время беременности во многом объясняет физиологические изменения роста волос и активацию сальных желез. Рецепторов к прогестерону значительно меньше, они расположены в кератиноцитах, себоцитах, Т-лимфоцитах.

Иммунная система. Успешная беременность требует адаптации материнской сердечно-сосудистой и иммунной систем к потребностям плода, а также развития иммунной толерантности. Представление о том, что беременность ассоциирована с иммуносупрессией, создало мнение об иммунологической слабости организма женщины и склонности к инфекционным заболеваниям. В настоящее время этот взгляд пересматривается. «Иммунная система не подавлена, а подвержена изменениям», — G. Mor и I. Cardenas [9]. Эти изменения разделяют на 3 иммунологические фазы или стадии. В первой фазе, которую можно назвать провоспалительной, во время имплантации бластоцисты в эндометрий неизбежно возникает его повреждение с сопутствующим воспалением. Воспаление обеспечивает удаление клеточного детрита и процесс репарации. Децидуальная оболочка содержит большое количество иммунных клеток, таких как макрофаги, NK-клетки и регуляторные Т-лимфоциты, секретирующие медиаторы воспаления. 70% лейкоцитов представлены NK-клетками, 20–25% — макрофагами и 1,7% — дендритическими клетками, в то время как В-лимфоциты отсутствуют [9]. Присутствие такого большого количества иммунных клеток на месте имплантации не ассоциировано с ответом на плод как инородное тело, оно призвано защищать беременность, посылая сигналы о малейшей угрозе плоду [9]. В это время будущая мама чувствует тошноту и недомогание, т. к. все ее тело адаптируется к присутствию плода. Наряду с гормональными воспалительные изменения ответственны за утреннюю тошноту.

Вторая иммунологическая фаза соответствует росту плода, и ее главная черта — создание и сохранение состояния иммуносупрессии, препятствующее воспалению. Во время 2–3-го триместров беременности существенно изменяется иммунная система матери, чтобы обеспечить плоду крепкую связь с материнским организмом. Повышается количество прогестероновых рецепторов в NK-клетках и лимфоцитах. Индуцируется продукция прогестерон-индуцируемого блокирующего фактора (PIBF), который активизирует замену цитоки-

нового профиля сTh1 на Th2-тип и ингибирует активность NK-клеток [10]. Под действием прогестерона активнее выделяются цитокины Th2 — интерлейкины 4, 5, 10 и 13, что благоприятствует выживанию плода. Одновременно подавляется продукция фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов 1 и 2, интерферона-гамма. Эстрогены подавляют продукцию интерлейкина-2 [11]. Сниженный уровень интерлейкина-2 и интерферона-гамма необходим для иммуносупрессии и поддержания толерантности матери к плоду.

Третья фаза наступает в конце беременности и характеризуется возобновлением воспалительных изменений, притоком иммунных клеток в миометрий, чтобы вызвать сокращение матки, рождение ребенка и отторжение плаценты. Плацента и плод активно участвуют в происходящих иммунологических процессах наряду с иммунной системой матери [9].

Метаболические изменения. Рост и развитие плода напрямую зависят от наличия нутриентов в организме матери и способности плаценты пропускать их в организм плода. Метаболические изменения касаются, главным образом, липидного обмена и разделяются на 2 фазы — анаболическую (первые 2 триместра) и катаболическую. Анаболическая фаза связывается с несколькими факторами: 1) повышение аппетита беременной; 2) увеличение превращения глюкозы в жирные кислоты; 3) повышение активности липопротеинлипазы, расщепляющей хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП); 4) увеличение внутриклеточной утилизации глицерина; 5) снижение липолитической активности жировой ткани [12]. В результате перечисленных процессов беременная женщина набирает вес, но это не сопровождается существенным нарастанием веса плода. В 3-м триместре нарастание массы тела беременной женщины зависит от роста плода и окружающих его тканей, а собственные жировые запасы уменьшаются. Это катаболическая фаза, ее связывают с: 1) усилением липолитической активности жировой ткани; 2) снижением активности липопротеинлипазы; 3) превращением незэстерифицированных жирных кислот и глицерина в печени в ацилкоэнзим А и глицерол-3-фосфат, что необходимо для получения энергии и синтеза кетоновых тел; 4) переходом триглицеридов печени в ЛПОНП и выходом их в кровообращение матери. Основной причиной

как анаболической активности, так и перехода в катаболическую фазу считают инсулин. В начале беременности активность бета-клеток поджелудочной железы увеличена, гиперинсулинемия обуславливает как повышенный аппетит, так и липогенез. В последнем триместре прогрессирует инсулинорезистентность, в результате увеличен липолиз, глюконеогенез в печени и кетогенез [12]. На гиперлипидемию оказывают влияние эстрогены, они также усиливают чувствительность к инсулину. Растущий прогестерон почти не влияет на липидный обмен. Инсулинорезистентность связывают с плацентарными лактогеном и гормоном роста, а также лептином, адипонектином и фактором некроза опухоли альфа (TNF α) [12]. Помимо использования хорошо проходящих через плаценту жирных кислот плоду необходимы глюкоза, глицерин, длинноцепочечные ПНЖК и кетоновые тела. Жирные кислоты снабжают организм плода энергией и участвуют в органогенезе. Глюкоза, аминокислоты и жирные кислоты имеют свои транспортные белки, вырабатываемые плацентой. Холестерин, необходимый для построения клеточных мембран, пролиферации и дифференцировки клеток, межклеточного взаимодействия, выработки желчных кислот и стероидных гормонов, в начале беременности обеспечивается организмом матери, а в 3-м триместре синтезируется в организме плода и плаценте в достаточном количестве [13]. Кетоновые тела требуются для развития мозга и нервной ткани плода. Они поступают к плоду через плаценту как путем диффузии, так и с помощью транспортного белка.

Во время беременности в крови женщины определяется повышенное количество триглицеридов и липопротеинов высокой и низкой плотности. Содержание липопротеинов максимально во 2-м триместре и уменьшается по мере приближения родов.

Физиологические изменения кожи

Все физиологические изменения можно подразделить на: 1) пигментные; 2) соединительной ткани; 3) сосудистые и 4) придатков кожи. Какой-либо связи изменений с коморбидными состояниями не отмечается [1]. Максимальное количество изменений — пигментные (таблица).

Физиологические изменения чаще наблюдаются у повторнородящих.

Таблица. Частота физиологических изменений кожи у беременных
Table. Frequency of physiological skin changes during pregn

Изменения	Количество обследованных	Частота, %	Ссылки
Усиление пигментации	607	91,4	Kumari R. et al. [14]
	600	87,6	Panicker V.V. et al. [3]
	140	90,7	Muzaffar F. et al. [15]
	2000	85,9	Rathore S.P. et al. [4]
Стрии растяжения	607	79,7	Kumari R. et al. [14]
	600	72,8	Panicker V.V. et al. [3]
	140	77,1	Muzaffar F. et al. [15]
	805	41	Fernandes L.B. et al. [1]
	300	72,6	Dabette K.L. et al. [16]
	89	43,3	Chang A.L.S. et al. [17]
	2000	63,9	Rathore S.P. et al. [4]
1175	75,4	Raj S. et al. [18]	
Сосудистые изменения	140	34,2	Muzaffar F. et al. [15]
	2000	25,5	Rathore S.P. et al. [4]

Пигментации

В той или иной степени выраженные пигментации бывают почти у всех беременных (см. таблицу). Пигментации чаще возникают у лиц со смуглой кожей, но на светлой коже более заметны [3]. Повышенная выработка гипофизом меланоцитстимулирующего гормона (МСГ), а также стимуляция меланоцитов эстрогенами — основные триггеры при беременности, поэтому явление усиления пигментации универсально.

Эстрогены увеличивают продукцию пигмента меланоцитами, прогестерон уменьшает, поэтому в 3-м триместре усиления пигментации не происходит. Чтобы влиять на меланогенез, половые гормоны связываются с расположенными на поверхности меланоцитов рецепторами, относящимися к группе G белок-ассоциированных рецепторов (G protein-coupled receptors). Образование меланина регулируется, главным образом, альфа-меланоцитстимулирующим гормоном, являющимся производным проопиомеланокортина (ПОМК). ПОМК образуется в передней и средней долях гипофиза, а также в кератиноцитах в ответ на ультрафиолетовое облучение и стресс. Для образования МСГ необходим белок р53. Отсутствие р53 претовращает развитие пигментации. Другим производным ПОМК является бета-эндорфин, которому придают значение в такой поведенческой реакции, как стремление быть на солнце [19]. МСГ связывается с меланокортиновыми рецепторами (melanocortin receptor 1 (MC1R), также относящимися к G-белок-ассоциированным рецепторам. Далее активируется аденилат-циклаза и увеличивается количество циклического аденозин-монофосфата (сАМР). Этот вторичный мессенджер активирует каскад транскрипционных событий, ведущих к экспрессии генов, необходимых для синтеза меланина. Возможность неклассического пути стимуляции меланогенеза через рецепторы к эстрогенам и прогестерону (G protein-coupled estrogen receptor (GPER), прогестину и адипонектину (progesterin and adipoQ receptor 7 (PAQR7), так же как и отсутствие экспрессии ядерных рецепторов к половым гормонам в меланоцитах показаны в работе Natale S.A. et al. [20]. Таким образом, внутриклеточные механизмы увеличения синтеза меланина под влиянием ультрафиолета и половых гормонов одни и те же, что может объяснить появление пигментации кожи у беременных как на открытых, так и на закрытых участках тела. Плацента богата биоактивными сфинголипидами, которые способны усиливать меланогенез, регулируя активность тирозиназы и тирозиназа-связанных протеинов 1 и 2 [11]. В результате меланин накапливается в эпидермисе и в небольшом количестве в дермальных макрофагах (меланофагах).

Из всех пигментаций чаще других отмечается *linea nigra*, или черная линия. Так, из 300 обследованных она прослеживалась у 55,5% первородящих и 93,9% повторнородящих, несколько реже — пигментация околососковых кружков (52,9 и 77,6%) и мелазма (25,8 и 35,7%) [16]. Белая линия (*linea alba*), идущая от мечевидного отростка грудины до лобка и представляющая собой фиброзную пластинку, образованную волокнами апоневрозов мышц живота, пигментируется, превращаясь в черную линию (*linea nigra*). Эта вертикальная линия обычно идет от лобка до пупка, но иногда и выше, достигая груди. Обычно коричневая, она может варьировать в цвете от едва заметной светло-коричневой до почти черной. Пупочная ямка при этом сдвигается, что обо-

значается термином «знак круглой связки» (*ligamentum teres sign*) (рис. 1). В 70,5% случаев из 315 пупок и черная линия сдвигались вправо, в остальных случаях сдвига не отмечалось [21]. Темнеют большей частью те участки, где и вне беременности кожа темнее — ареолы сосков и соски, лицо, шея, пупочная ямка. Раньше других пигментаций становится заметным потемнение кожи в области околососковых кружков (рис. 2). Темнеет кожа также на участках трения — внутренних поверхностях бедер, промежности, подмышечных впадинах (псевдоакантоз). Заметно темнеют недавние рубцы (рис. 3). Некоторое потемнение кожи заметно у всех беременных, однако генерализованный гипермеланоз встречается крайне редко, представляет собой патологическое явление, требующее обследования.

Хлоазма или мелазма, известная также как «маска беременности», наблюдается у 25–75% беременных [1, 4, 16, 22]. Возможные причины значительных расхождений в распространенности мелазмы — разные фототипы и расовая принадлежность [4]. У женщин со светлой кожей мелазма более заметна [18]. Гиппократ считал, что появление мелазмы — знак, что родится девочка. Интересно, что подобное поверье сохранилось до наших дней. Пигментация коричневатого цвета симметрична, с неровными хорошо очерченными краями, располагается на облучаемых солнцем участках, преимущественно на лице. По расположению пигментации



Рис. 1. Черная линия (*linea nigra*). Сдвиг пупочной ямки вправо. Гипертрихоз вдоль черной линии

Fig. 1. Black line (*linea nigra*). Shift of the umbilical fossa to the right. Hypertrichosis along the black line



Рис. 2. Потемнение кожи околососковых кружков. Бугорки Монгюмери
Fig. 2. Skin darkening of the areola. Montgomery tubercles

на лице различают центрофациальную мелазму (она встречается наиболее часто) (рис. 4), расположенную в средней части лица, захватывающую лоб, щеки, верхнюю губу, нос и подбородок, малярную (щеки и нос) и редкую мандибулярную (область нижней челюсти). Выделяют также экстрафациальную или периферическую мелазму с расположением пигментации на разгибательных поверхностях плеч и предплечий, шею и груди. При гистологическом исследовании выявляют увеличенное количество меланоцитов и меланина в эпидермисе, в дерме обнаруживаются меланофаги.

Количество и размеры пигментных невусов (родинок) во время беременности увеличиваются, что связано с активацией эстрогенных и прогестероновых рецепторов на поверхности невоидных клеток (производных меланоцитов). Из 805 беременных увеличение невусов отмечалось у 41% [1]. Увеличение размеров пигментных невусов чаще происходит на участках наиболее выраженного растяжения кожи — животе и молочных железах [23]. Его также связывают с усилением васкуляризации [24]. При дерматоскопии 97 пигментных невусов у 56 беременных и сравнении дерматоскопической картины в первом и третьем триместрах обнаружены увеличение их диаметра (главным образом, при локализации на животе), изменения в пигментной сети и сосудистых структурах [23]. При гистологическом исследовании выявляют умеренную степень атипии и даже фигуры митозов, что расценивается как «активация» невусов, но никогда до степени сомнений в их доброкачественном характере [24, 25].



Рис. 3. Потемнение кожи в области рубца
Fig. 3. Skin darkening in the area of the scar



Рис. 4. Центрофациальная мелазма
Fig. 4. Centrofacial melasma

Имеющиеся до беременности меланоцитарные невусы могут менять свой цвет на более интенсивный. Поскольку известны случаи возникновения злокачественной меланомы у беременных [24, 26], любые изменения пигментных пятен на коже — повод обратиться к дерматологу для полного тщательного осмотра и дерматоскопии. При малейших сомнениях рекомендуется производить биопсию подозрительного участка под местной анестезией раствором лидокаина. Это не отражается на здоровье матери и плода и совершенно безопасно [27].

Физиологические изменения соединительной ткани

Стрии растяжения (*Striae distensae*) появляются у 47–80% беременных (см. таблицу), у 61,9% первородящих, у 81,4% повторнородящих ($n=300$) [16]. Несмотря на название, причины их появления — не только

растяжение кожи, а скорее сочетанное действие механического растяжения, генетической предрасположенности и гормональных факторов. Гормоны надпочечников, эстрогены и релаксин способствуют выработке фибробластами коллагена и гликозаминогликанов, связывающих воду и вызывающих ослабление связи между волокнами коллагена [5, 6]. Стрии вначале выглядят как полосы розово-красного цвета (незрелые стрии) (рис. 5), затем чуть приподнимаются над поверхностью кожи, становятся длинными и широкими, приобретая фиолетово-красный цвет. Появление стрий сопровождается зудом и жжением. Стрии постепенно бледнеют и ко времени родов приобретают белесоватый оттенок, сморщиваются, западают, напоминая атрофические рубцы (зрелые стрии) (рис. 6). На животе они располагаются преимущественно в нижней части перпендикулярно линиям натяжения [28]. Реже стрии развиваются на молочных железах, бедрах, плечах и ягодицах. Это проявление изменений соединительной ткани наиболее заметно у молодых женщин со светлой кожей, высокой массой тела и при крупном плоде [29], что, по-видимому, связано с большим растяжением кожи и нарушением архитектуры соединительной ткани. В результате увеличения молочных желез, помимо стрий растяжения, увеличиваются в размере околососковые кружки (см. рис. 2).

Риск появления стрий возрастает у повторнородящих с уже образованными во время первой беременности стриями, собственной и семейной склонностью к образованию стрий, высокой массой тела до и во время беременности, крупным плодом, а также у европеоидов по сравнению с другими расами [17, 28]. Растягивающаяся кожа живота отличается сухостью и нередко зудит. Зуд возможен и на других частях тела.

Мягкие фибромы (син. акрохордоны, фиброэпителиальный полип, *molluscum fibrosum gravidarum*) появляются на лице, шее, верхней части груди, в мышечных впадинах и под молочными железами [5]. Они наблюдались в 6,1% ($n=1175$) [18]. Это доброкачественные образования, представляющие собой разрастания эпидермиса и коллагеновых волокон дермы с пролиферацией сосудов и очаговым отеком со скудным воспалительным инфильтратом. Клинически акрохордоны выглядят как мелкие, в разной степени пигментированные (от цвета нормальной кожи до светло- и темно-коричневых), мягкие, вялые, подвижные выросты на ножке размером от 1 до 6–7 мм (рис. 7).

Сосудистые изменения

Отечность, эритема ладоней, реде подошв, гемангиомы, мраморность кожи, пурпура, отчетливая венозная сеть на молочных железах, варикозная болезнь, воспаление десен и гранулема беременных — признаки сосудистых изменений. Изменения сосудов связывают с фактором роста фибробластов, вырабатываемых плацентой, активных в отношении ангиогенеза, и возросшим уровнем эстрогенов [5, 30]. Во время беременности возрастает объем циркулирующей крови, проницаемость капилляров, сосуды расширяются, наблюдаются их нестабильный тонус, воспалительные изменения сосудистой стенки и образование новых сосудов (неоваскуляризация) [3, 5]. Увеличение объема крови придает коже сияние, розовую окраску и упругую плотность. Транзиторная тромбоцитопения, исчезающая ко времени родов, может стать причиной острой кровопотери при травмах и хирургических вмешательствах [31].



Рис. 5. Незрелые стрии растяжения
Fig. 5. Immature stretch marks

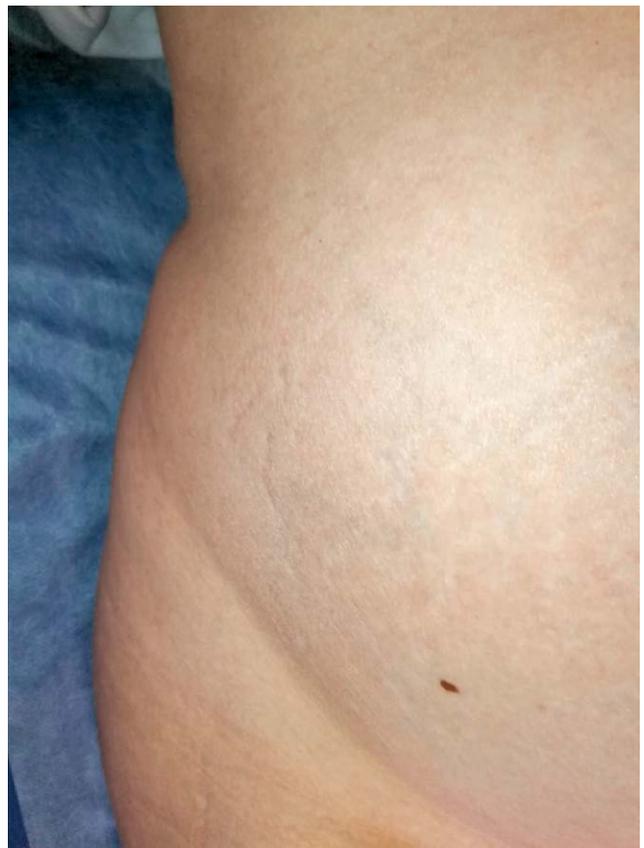


Рис. 6. Зрелые стрии растяжения
Fig. 6. Mature stretch marks

Следствием повышенной проницаемости сосудистых стенок, задержки натрия и воды в организме являются отеки, которые обнаруживались у 10,5% из 600 беременных [3] и у 24,8% из 2000 [4]. Эстрогены усили-



Рис. 7. Мягкие фибромы (акрохордоны)
Fig. 7. Soft fibroids (acrochordons)

вают выработку фибробластами гиалуроновой кислоты, которая связывает воду, в результате усиливается увлажнение кожи и появляются отеки [7]. Плотные отеки (без появления ямки при надавливании) наблюдаются преимущественно на лице, веках и кистях, мягкие отеки (с ямкой при надавливании) — на стопах и голенях [6]. Отеки стоп были у 12,4% повторнородящих и 7,1% первородящих [16]. Стойкие отеки, особенно лица и кистей, могут быть признаком преэклампсии и требуют внимания специалиста [32]. Расширение сосудов промежности и затруднение оттока проявляются увеличением, отеком и багрово-синюшной окраской наружных половых органов. Вазомоторная нестабильность вызывает вспышки покраснения и побледнения лица, ощущения жара и холода, мраморность кожи, синеватое окрашивание кожи на холоде [31, 33].

Паукообразные гемангиомы (син.: паукообразные телеангиэктазии, сосудистые звездочки, звездчатые ангиомы) встречались у 67% бело- и 11% чернокожих женщин из 600 беременных, по данным V.V. Panicker и соавт. [3], у 2,1% из 2000 беременных в Индии, по данным S.P. Rathore и соавт. [4]. Они заметны преимущественно в областях, дренирующихся верхней полую веной, — на шее, вокруг глаз, верхней части груди, плечах и кистях. Это — мелкие плоские или слегка приподнятые высыпания с центральной красной точкой, иногда пульсирующей, окруженной мелкими радиально расположенными расширенными сосудами и эритемой. Температура кожи в зоне гемангиомы повышена.

Эритема ладоней выявлялась у 18,7% ($n=2000$) [4], у 33,3% ($n=1175$) [18]. Она чаще встречалась у женщин европеоидной расы, чем негроидной, — 2/3: 1/3 [34]. Эритема может выражаться пятнами на фоне бледности или цианоза кожи по всей поверхности ладони или пятнами на возвышениях тенара и гипотенара и кончиках пальцев. Эритему связывают с возросшим объемом циркулирующей крови, повышением проницаемости сосудов и уровня эстрогенов.

Чтобы вместить возрастающий объем крови и справиться с растущей нагрузкой на всю систему кровообращения, вены становятся шире, иногда выступают

над уровнем кожи или выглядят в виде красных и синеватых линий, заметных на голенях и коленях, а также мраморного рисунка сосудов ног. У части беременных возникают варикозно расширенные вены, преимущественно на голенях. Давление матки на нижнюю полую вену, изменения сосудистых стенок играют основную роль, однако иногда варикозное расширение возникает уже к концу первого триместра, когда давление минимально. По-видимому, гормональные влияния и генетическая предрасположенность в патогенезе важнее. Немалое значение имеет возрастающий уровень прогестерона. Он оказывает расслабляющее влияние на гладкую мышечную ткань, в том числе на миоциты стенок сосудов, развивается расширение сосудов, застой в венах, кровоток замедляется, что создает условия для варикозного расширения. Среди предрасполагающих факторов называют длительное неподвижное положение (сидя или стоя), ношение тугих ремней и поясов [6]. Примерно у 40% женщин возникают варикозные изменения подкожных сосудов вульвы и геморроидальных вен [33].

Среди менее частых сосудистых нарушений — образование поверхностных кавернозных гемангиом, мраморность кожи при охлаждении, пурпура.

Придатки кожи

Изменения волос. Относительно изменения волос сведения неоднозначны. У большинства беременных наблюдается снижение выпадения и повышение густоты за счет увеличения диаметра стержня волоса, но есть и такие, у которых, наоборот, отмечается телогенное выпадение волос. По данным L.B. Fernandes и W.N. Amara [1], из 805 беременных у 21% было усиление роста и объема, а у 11% — выпадение волос, по данным V.V. Panicker и соавт. [3], из 600 беременных у 4,8 и 1,2%, R. Kumari и соавт. [14] — из 607 женщин у 0,8 и 1,8%, S.P. Rathore и соавт. [4] — из 2000 женщин у 1,6 и 1%. Эстрогены, связываясь с хорошо экспрессированными эстрогенными рецепторами бета-типа волосяного фолликула, удлиняют период анагена и замедляют конверсию из анагена в катаген. Во втором триместре количество анагенных волос увеличивается до 95% по сравнению с первым триместром (85%) [35]. Изредка наблюдается диффузная алопеция по мужскому типу или гипотрихоз, особенно у женщин с тенденцией к андрогенной диффузной алопеции [5, 11]. Слабо или умеренно выраженный гирсутизм и гипертрихоз иногда сопровождают беременность, обычно у лиц со склонностью к повышенному оволосению. Можно заметить гипертрихоз по средней линии живота над лобком (см. рис. 1). Рост преимущественно пушковых волос заметен над верхней губой, на подбородке и щеках, в редких случаях грубых волос — в носогубной складке, на подбородке и над лобком.

Ногти. Во время беременности рост ногтей ускорен, они становятся мягкими, ломкими, неровными, расслаиваются. Изменения ногтей в виде лейконихии (белые короткие параллельные полоски, пятна или точки), расслоения их кончиков, поперечных бороздок нередки. Может наблюдаться дистальный онихолизис (отделение ногтевой пластинки от ногтевого ложа) и подногтевой гиперкератоз. У некоторых женщин отмечаются продольные темные линии (меланонихия) [31] и симметричное потемнение части ногтевых пластинок [27]. Неравномерная пигментация отдельной ногтевой пластинки

с вовлечением кутикулы требует немедленного внимания дерматолога или онколога для исключения меланомы. При обследовании ногтей на руках и ногах у 312 женщин наиболее часто отмечалась лейконихия (24,4%), на втором месте были вросшие ногти на стопах и онихолизис (по 9,0%), ускорение роста ногтей замечено в 6,7%, подногтевой гиперкератоз в 4,2% случаев [36].

Сальные железы. Под влиянием эстрогенов, хорионического гонадотропина и относительной гиперандрогении в первом триместре сальные железы выделяют большее количество кожного сала, что особенно заметно на лице, могут усилиться проявления акне и себорейного дерматита. В дальнейшем салоотделение уменьшается. Видоизмененные сальные железы на околососковых кружках (железы или бугорки Монтгомери) увеличиваются в размере и становятся заметны в виде мелких узелков (см. рис. 2). Точное назначение этих желез неизвестно, но есть предположение, что они вырабатывают секрет, предохраняющий эту зону от пересыхания во время кормления, охраняющий молочную железу от микробов и привлекающий своим запахом младенца к месту кормления.

Потовые железы. Активность эккринных желез возрастает, особенно к концу беременности, что выражается в общей повышенной потливости. Ее связывают с увеличением активности щитовидной железы и повышением массы тела. Ладонно-подошвенный гипергидроз в 3-м триместре уменьшается. В то же время апокринные железы, деятельность которых связана с андрогенной стимуляцией, перестают активно работать, аксиллярный гипергидроз уменьшается [3].

Молочные железы. Иногда на вершинах сосков и на околососковых кружках наблюдается билатеральный гиперкератоз и/или бородавчатые разрастания. Чаще они бессимптомны, но у части беременных могут вызывать дискомфорт, зуд, чувствительность при касании [37].

Хронология физиологических изменений кожи

Большинство физиологических изменений становятся заметными во 2–3-м триместре.

Первый триместр. К ощущениям повышенной чувствительности и непривычной тяжести молочных желез присоединяется потемнение кожи околососковых кружков и увеличение или появление мелких узелков в этой области (железы или бугорки Монтгомери). Если женщина обладает жирной кожей, то в первые месяцы беременности состояние кожи может ухудшиться за счет усиления салоотделения.

Уже в первом триместре нарастает вес, жировые отложения формируются большей частью ниже талии и в зоне молочных желез, что может существенно исказить контуры тела. Становится заметным изменение внешнего вида кожи (розовый цвет, матовость и упругость). Паукообразные гемангиомы появляются между 2 и 5-м месяцами [3], эритема ладоней — со 2-го месяца беременности и все чаще по мере приближения к ее окончанию.

Второй триместр. Все изменения, наступившие в первом триместре, сохраняются во втором и нарастают. Усиливается пигментация околососковых кружков, к ней присоединяется пигментация промежности, внутренней поверхности бедер, области вокруг пупка, подмышечной зоны. Возникает пигментация лица, в нижней части живота обозначается *linea nigra*, или черная линия. Пупочная ямка сдвигается вправо.

Акрохордоны появляются на 4–6-м месяцах беременности, в это же время увеличивается количество пигментных невусов, а также увеличиваются в размере уже имеющиеся.

Могут появляться синевато-серые пятна на голенях, особенно на холоде, становится заметной отечность, покраснение ладоней и подошв, нередко сопровождаемое зудом. Становятся заметны изменения ногтей в виде лейконихий.

Третий триместр. В этом периоде заметно изменение волос и ногтей, у некоторых женщин — гирсутизм и гипертрихоз. Лицо нередко отекает, особенно область век, что больше заметно в утренние часы. Возможно появление красных и синеватых линий, мраморного рисунка на ногах, развитие варикозного расширения вен. Кожа живота растягивается, что сопровождается зудом и сухостью. Стрии растяжения появляются у 46% в сроки до 24 недель [17], 27,57 +/- 5,38 недели у первородящих ($n=118$) [38].

К концу беременности усиливается потоотделение, чередование ощущений жара и холода.

Заключение

Физиологические изменения кожи при беременности обусловлены гормональными, иммунными и метаболическими изменениями в организме, они беспокоят женщин и служат причиной дистресса. Важно своевременно информировать женщин о возможных изменениях, вовремя распознавать их, чтобы уменьшить влияние их появления на самочувствие и течение беременности. Большинство изменений не влияют на здоровье женщины и исчезают после родов. ■

Литература/References

1. Fernandes LB, Amara WN. Clinical study of skin changes in low and high risk pregnant women. *Ann Bras Dermatol.* 2015 Nov-Dec;90(6):822–826. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153570.
2. Kannambal K, Tharini GK. A Screening Study on Dermatoses in Pregnancy. *J Clin Diagn Res.* 2017 May;11(5):WC01–WC05.
3. Panicker VV, Riyaz N, Balachandran PK. A Clinical Study of Cutaneous Changes in Pregnancy. *J Epidemiol Glob Health.* 2017 Mar;7(1):63–70. doi: 10.1016/j.jegh.2016.10.002.
4. Rathore SP, Gupta S, Gupta V. Pattern and prevalence of physiological cutaneous changes in pregnancy: A study of 2000 antenatal women. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77:402.
5. Tunzi M, Gray GR. Common skin conditions during pregnancy. *Am Fam Physician.* 2007;75:211–218.
6. Nussbaum R, Benedetto AV. Cosmetic aspects of pregnancy. *Clin Dermatol.* 2006 Mar-Apr;24(2):133–141. doi: 10.1016/j.clindermatol.2005.10.007.

7. Zachary C, Fackler N, Juhasz M, Pham C, Mesinkovska NA. Catamenial dermatoses associated with autoimmune, inflammatory, and systemic diseases: A systematic review. *Int J Womens Dermatol*. 2019 Oct 25;5(5):361–367. doi: 10.1016/j.ijwd.2019.09.008.
8. Thornton MJ, Taylor AH, Mulligan K, Al-Azzawi F, Lyon CC, O'Driscoll J, Messenger AG. Oestrogen receptor beta is the predominant oestrogen receptor in human scalp skin. *Exp Dermatol* 2003;12:181–190.
9. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Jun;63(6):425–433. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x.
10. Ghaebi M, Nouri M, Ghasemzadeh A, Farzadi L, Jadidi-Niaragh F, Ahmadi M, Yousefi M. Immune Regulatory Network in Successful Pregnancy and Reproductive Failures. *Biomed Pharmacother*. 2017 Apr;88:61–73. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.016.
11. Kar S, Krishnan A, Shivkumar PV. Pregnancy and Skin. *J Obstet Gynaecol India*. 2012 Jun;62(3):268–275. doi: 10.1007/s13224-012-0179-z.
12. Zeng Z, Liu F, Li S. Metabolic Adaptations in Pregnancy: A Review. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(1):59–65. doi: 10.1159/000459633.
13. Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine*. 2002;19:43–55.
14. Kumari R, Jaisankar TJ, Thappa DM. A clinical study of skin changes in pregnancy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73:141. doi: 10.4103/0378-6323.31910.
15. Muzaffar F, Hussain I, Haroon TS. Physiologic skin changes during pregnancy: a study of 140 cases. *Int J Dermatol*. 1998;37:429–431.
16. Dabette KL, Bijayanti DTh, Hafi BNA, Singh RI. Skin Changes During Pregnancy: A Study From Northeast India. *Indian Dermatol Online J*. Nov-Dec 2018;9(6):455–457. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_352_17.
17. Chang ALS., Agredano YZ, Kimball AB. Risk Factors Associated With Striae Gravidarum. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Dec;51(6):881–885. doi: 10.1016/j.jaad.2004.05.030.
18. Raj S, Khopkar U, Kapasi A, Wadhwa SL. Skin in pregnancy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 1992;58:84–88.
19. Cui R, Widlund HR, Feige E, Lin JY, Wilensky DL, Igras VE, D'Orazio J, Fung CY, Schanbacher CF, Granter SR, Fisher DE. Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation. *Cell*. 2007;128:853–864. doi: 10.1016/j.cell.2006.12.045.
20. Natale CA, Duperret EK, Zhang J, Sadeghi R, Dahal A, O'Brien KT, Cookson R, Winkler JD, Ridky TW. Sex steroids regulate skin pigmentation through nonclassical membrane-bound receptors. *Elife*. 2016 Apr 26;5:e15104. doi: 10.7554/eLife.15104.
21. Beisher NA, Wein P. Linea alba pigmentation and umbilical deviation in nulliparous pregnancy: the ligamentum teres sign. *Obstet Gynecol*, 1996;87:254–256.
22. Barankin B, Silver SG, Carruthers A. The skin in pregnancy. *J Cutan Med Surg*. 2002;6:236–240.
23. Aktürk AS, Bilen N, Bayrämğürler D, Demirsoy EO, Erdogan S, Kiran RJ. Dermoscopy is a suitable method for the observation of the pregnancy-related changes in melanocytic nevi. *Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Sep;21(8):1086–1090. doi: 10.1111/j.1468-083.2007.02204.x.
24. Friedman EB, Scolyer RA, Thompson JF. Management of pigmented skin lesions during pregnancy. *Aust J Gen Pract*. 2019 Sep;48(9):621–624. doi: 10.31128/AJGP-04-19-48952.
25. Foucar E, Bentley TJ, Laube DW, Rosai J. A histopathologic evaluation of nevocellular nevi in pregnancy. *Arch Dermatol*. 1985 Mar;121(3):350–354.
26. Still R, Brennecke S. Melanoma in pregnancy. *Obstet Med*. 2017 Sep;10(3):107–112. doi: 10.1177/1753495X17695001.
27. Bieber AK, Martires KJ, Driscoll MS, Grant-Kels JM, Pomeranz MK, Stein JA. Nevi and pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:661–666.
28. Farahnik B, Park K, Kroumpouzou G, Murase J. Striae gravidarum: Risk factors, prevention, and management. *Int J Womens Dermatol*. 2016 Dec 6;3(2):77–85. doi: 10.1016/j.ijwd.2016.11.001.
29. Thomas RG, Liston WA. Clinical associations of striae gravidarum. *J Obstet Gynaecol*. 2004;24:270–271.
30. Vora RV, Gupta R, Mehta MJ, Chaudhari AH, Pilani AP, Patel N. Pregnancy and Skin. *J Family Med Prim Care*. 2014 Oct-Dec; 3(4):318–324. doi: 10.4103/2249-4863.148099.
31. Muallem MM, Rubeiz N. Physiological and biological skin changes in pregnancy. *G. Clin Dermatol*. 2006 Mar-Apr;24(2):80–83. doi: 10.1016/j.clindermatol.2005.10.002.
32. Motosko CC, Bieber AK, Pomeranz MK, Stein JA, Martires KJ. Physiologic changes of pregnancy: A review of the literature. *Int J Womens Dermatol*. 2017 Dec;3(4):219–224. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.09.003.
33. Wong RC, Ellis CN. Physiologic skin changes in pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10:929–940.
34. Martin AG, Leal-Khouri S. Physiologic skin changes associated with pregnancy. *Int J Dermatol*. 1992;31:375–378.
35. Lynfield YL. Effect of pregnancy on the human hair cycle. *J Invest Dermatol*, 1960;35:323–327.
36. Erpolat S, Eser A, Kaygusuz I, Balci H, Kosus A, Kosus N. Nail alterations during pregnancy: A clinical study. *Int J Dermatol*. 2016;55:1172–1175.
37. Higgins HW, Jenkins J, Horn TD, Kroumpouzou G. Pregnancy-associated hyperkeratosis of the nipple: A report of 25 cases. *JAMA Dermatol*. 2013;149:722–726.
38. Ghasemi A, Gorouhi F, Rashighi-Firoozabadi M, Jafarian S, Firooz A. Striae gravidarum: Associated factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:743–746.

Информация об авторе

Вера Игоревна Альбанова — д.м.н., доцент, профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии; тел.: 8 (925) 528-85-90; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: albanova@rambler.ru

Information about the author

Vera I. Albanova — MD, PhD; tel.: 8 (925) 528-85-90; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: albanova@rambler.ru

Статья поступила в редакцию: 31.08.2020
 Принята к публикации: 29.09.2020
 Дата публикации: 12.11.2020

Submitted: 31.08.2020
 Accepted: 29.09.2020
 Published: 12.11.2020

<https://doi.org/10.25208/vdv1155-2020-96-4-22-31>

Оценка субпопуляций CLA⁺T-клеток в крови у больных хроническими дерматозами

© Патрушев А.В., Самцов А.В., Никитин В.Ю., Сухарев А.В., Гумилевская О.П., Сухина И.А.

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

Обоснование. CLA⁺T-клетки являются важным компонентом лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей, а значит, определяют патогенез многих иммуноопосредованных дерматозов.

Цель исследования. Определить относительное количество субпопуляций CLA⁺T-клеток в периферической крови больных псориазом, плоским лишаем (красным плоским лишаем) и атопическим дерматитом, а также оценить их влияние на тяжесть течения дерматозов.

Материалы и методы. Обследовано 82 больных псориазом в возрасте от 19 до 62 лет, 54 больных плоским лишаем (ПЛ) в возрасте от 18 до 54 лет, 44 больных атопическим дерматитом (АД) в возрасте от 18 до 44 лет, а также 20 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 52 лет, поступивших в клинику для удаления доброкачественных новообразований кожи.

Всем пациентам проведено стандартное клиническое обследование с определением показателей, характеризующих тяжесть течения дерматозов: PASI (Psoriasis Area and Severity Index) — для больных псориазом, ИРТПЛ (индекс распространенности и тяжести плоского лишая) — для больных плоским лишаем и SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) — для больных атопическим дерматитом. Определение субпопуляций CLA⁺T-лимфоцитов проводилось на проточном цитометре “Cytomics FC500” фирмы Beckman Coulter с использованием соответствующих комбинаций прямых моноклональных антител и изотопических контролей. Сравнение групп проводили с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для анализа взаимосвязи между степенью тяжести дерматозов и относительным содержанием субпопуляций CLA⁺T-клеток использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. У больных псориазом по сравнению с контролем выявлено значимое повышение процентного содержания общего количества T-лимфоцитов, позитивных по CLA (CLA⁺CD3⁺), и T-хелперов, позитивных по CLA (CLA⁺CD4⁺) ($p=0,002$ и $8,5 \times 10^{-4}$ соответственно), у больных ПЛ и АД только CLA⁺CD4⁺ лимфоцитов ($p=0,028$ и $0,003$ соответственно). В прогрессирующем периоде псориаза обнаружена прямая умеренная корреляция между циркулирующей субпопуляцией цитотоксических T-лимфоцитов, позитивных по CLA (CLA⁺CD8⁺), и индексом PASI ($r_s=0,47$; $p < 0,001$), в остром периоде АД — между субпопуляциями CLA⁺CD3⁺ и CLA⁺CD4⁺ клеток и индексом SCORAD ($r_s=0,53$; $p < 0,001$ и $r_s=0,57$; $p < 0,001$ соответственно). При ПЛ тяжесть течения дерматоза не сопровождалась какими-либо значительными изменениями со стороны субпопуляций T-клеток, позитивных по CLA.

Заключение. Результаты исследования подтвердили важную роль субпопуляций CLA⁺T-клеток в развитии хронических дерматозов. Во всех группах (псориаз, ПЛ и АД) отмечалось повышение относительного количества CLA⁺CD4⁺ T-хелперов по сравнению с контрольной группой. Также показана взаимосвязь тяжести псориаза с относительным количеством CLA⁺CD8⁺ цитотоксических T-лимфоцитов, а тяжести АД — с CLA⁺CD3⁺ и CLA⁺CD4⁺ T-хелперами.

Ключевые слова: псориаз, плоский лишай, атопический дерматит, хронические дерматозы, CLA⁺T-клетки, кожный лимфоцитарный антиген, иммунологическое исследование.

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

Для цитирования: Патрушев А.В., Самцов А.В., Никитин В.Ю., Сухарев А.В., Гумилевская О.П., Сухина И.А. Оценка субпопуляций CLA⁺T-клеток в крови у больных хроническими дерматозами. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(4):22–31. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1155-2020-96-4-22-31>

Assessment of CLA⁺T-cell subpopulations in the blood of patients with chronic dermatoses

© Alexander V. Patrushev, Alexey V. Samtsov, Vladimir Yu. Nikitin, Alexey V. Soukharev, Oksana P. Gumilevskaya, Irina A. Sukhina

Military Medical Academy
Akademika Lebedeva str., 6, St. Petersburg, 194044, Russia

Background. CLA⁺T-cell are an important component of skin-associated lymphoid tissue, and thus determine the pathogenesis of many immuno-mediated dermatoses.

Aims. Determine the relative number of CLA⁺T-cell subpopulations in the peripheral blood of patients with psoriasis, lichen planus and atopic dermatitis, as well as assess their impact on the severity of dermatoses.

Materials and methods. We examined 82 patients with psoriasis aged 19 to 62 years, 54 patients with lichen planus (LP) aged 18 to 54 years, 44 patients with atopic dermatitis (AD) aged 18 to 44 years, as well as 20 practically healthy individuals aged 18 to 52 years who were admitted to the clinic for the removal of benign skin neoplasms.

All patients underwent a standard clinical examination with the determination of indicators that characterize the severity of dermatosis: PASI (Psoriasis Area and Severity Index) — for patients with psoriasis, IPSLP (index of prevalence and severity of lichen planus) — for patients with lichen planus and SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) — for patients with atopic dermatitis. Defining subpopulations CLA⁺T-lymphocytes were carried out on a flow cytometer «Cytomics FC500» by Beckman Coulter using appropriate combinations of direct monoclonal antibodies and isotopic controls. The groups were compared using the nonparametric Mann — Whitney test, and the differences were considered significant at $p < 0,05$. To analyze the relationship between the severity of dermatosis and the relative content of subpopulations CLA⁺T-cells used Spearman's rank correlation coefficient.

Results. In patients with psoriasis, a significant increase in the percentage of the total number of T-lymphocytes positive for CLA (CLA⁺CD3⁺) and T-helpers positive for CLA (CLA⁺CD4⁺) ($p=0,002$ and $8,5 \times 10^{-4}$, respectively), in patients with PL and AD only CLA⁺CD4⁺ lymphocytes ($p=0,028$ and $0,003$, respectively). In the progressive period of psoriasis, a direct moderate correlation was found between the circulating subpopulation of cytotoxic T lymphocytes positive for CLA (CLA⁺CD8⁺) and the PASI index ($r_s=0,47$; $p < 0,001$), in the acute period of AD — between the CLA⁺CD3⁺ subpopulations and CLA⁺CD4⁺ cells and the SCORAD index ($r_s=0,53$; $p < 0,001$ and $r_s=0,57$; $p < 0,001$, respectively). In PL, the severity of the course of dermatosis was not accompanied by any significant changes in the CLA-positive T-cell subpopulations.

Conclusion. The results of the study confirmed the important role of CLA⁺T cell subpopulations in the development of chronic dermatoses. In all groups (psoriasis, LP and AD), an increase in the relative number of CLA⁺CD4⁺ T-helpers was noted compared with the control group. The relationship between the severity of psoriasis and the relative number of CLA⁺CD8⁺ cytotoxic T-lymphocytes, and the severity of AD — with CLA⁺CD3⁺ and CLA⁺CD4⁺ T-helpers is also shown.

Keywords: psoriasis, lichen planus, atopic dermatitis, chronic dermatoses, CLA⁺T cells, cutaneous lymphocytic antigen, immunological examination.

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

For citation: Patrushev AV, Samtsov AV, Nikitin VYu, Soukharev AV, Gumilevskaya OP, Sukhina IA. Assessment of CLA⁺T-cell subpopulations in the blood of patients with chronic dermatoses. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020;96(4):22–31. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1155-2020-96-4-22-31>

■ Кожный лимфоцитарный антиген (CLA, cutaneous lymphocyte antigen) идентифицирует субпопуляцию эффекторных Т-лимфоцитов памяти, функционально вовлеченных в патогенез различных кожных заболеваний, опосредованных Т-клетками. CLA имеет специфический углеводный эпитоп, который взаимодействует с Е-селектином и является продуктом зависимой от фукозилтрансферазы VII посттрансляционной модификации гликопротеинового лиганда 1 Р-селектина [1, 2]. В периферической крови здоровых лиц содержание CLA⁺Т-клеток от всего пула Т-лимфоцитов, по данным зарубежных авторов, составляет 10–15%, в то время как в коже — 80–90%. При этом Т-клетки, инфильтрирующие другие ткани, являются преимущественно CLA-отрицательными [3–5].

В настоящее время роль CLA⁺Т-клеток продолжает активно изучаться при различных воспалительных дерматозах, а также лимфомах кожи. С ними связывают не только возможность получения интересных данных о патогенезе кожных заболеваний, но и разработку инновационного избирательного подхода к лечению Т-клеточно опосредованных заболеваний в дерматологии.

Цель исследования

Определить относительное количество субпопуляций CLA⁺Т-клеток в периферической крови больных псориазом, плоским лишаем (красным плоским лишаем) и атопическим дерматитом, а также оценить их влияние на тяжесть течения дерматозов.

Исследование выполнено на кафедре кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии в рамках заказной научно-исследовательской работы, утвержденной начальником Главного военно-медицинского управления (шифр «Фокус»). Анализы крови проводились в иммунологической лаборатории центра клинической лабораторной диагностики. На проведение работы получено разрешение независимого Этического комитета Военно-медицинской академии, протокол № 187 от 21.03.2017.

Материалы и методы

В период с января 2017 г. по май 2020 г. обследовано 82 больных псориазом в возрасте от 19 до 62 лет, 54 больных плоским лишаем (ПЛ) в возрасте от 18 до 54 лет, 44 больных атопическим дерматитом (АД) в возрасте от 18 до 44 лет, а также 20 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 52 лет, поступивших в клинику для удаления доброкачественных новообразований кожи. Все пациенты участвовали на добровольной основе, подписав информационный листок пациента с формой информированного согласия. Критерии включения: установленный диагноз псориаза, плоского лишая или атопического дерматита в периоде обострения заболевания, возраст от 18 до 65 лет. Критерии невключения: получение пациентами системной иммуносупрессивной терапии, наличие сопутствующих острых заболеваний или хронических заболеваний в стадии обострения или декомпенсации, наличие онкологических заболеваний на момент обследования или в анамнезе, наличие любых других заболеваний, в развитии которых ведущее значение имеют иммунные нарушения.

Больным псориазом, ПЛ и АД выполнялось стандартное физикальное обследование (сбор анамнеза,

осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация) с оценкой тяжести течения хронического кожного заболевания по соответствующим индексам: PASI (Psoriasis Area and Severity Index) — для больных псориазом, ИРТПЛ (индекс распространенности и тяжести плоского лишая [5]) — для больных плоским лишаем и SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) — для больных атопическим дерматитом.

Отбор и подготовка проб: взятие венозной крови в количестве 2 мл проводили утром натощак в одноразовую пластиковую пробирку, содержащую антикоагулянт этилендиаминтетраацетат. Пробу в течение 2 часов доставляли в иммунологическую лабораторию, где в течение 4 часов выполняли исследование. Анализ проводили при показателе жизнеспособности клеток более 90%. К цельной крови пациента в количестве 100 мкл добавляли соответствующую комбинацию моноклональных антител (10 мкл) в рабочем разведении, хорошо перемешивали и инкубировали 15–20 мин при комнатной температуре в темноте. Эритроциты разрушали путем добавления в пробу 1 мл лизирующего раствора OPTILYSE С. После отмывания фосфатно-солевым буфером (PBS) и центрифугирования (5 мин при 1500 об/мин) удаляли супернатант и добавляли в каждую пробирку по 0,5 мл раствора PBS. Лимфоцитарный осадок ресуспендировали и проводили измерения на проточном цитометре “Cytomics FC500” фирмы Beckman Coulter.

Использовали моноклональные антитела (МА), конъюгированные с флуоресцеина изотиоцианатом (FITC), фикоэритрином (PE), тандемом фикоэритрин и тегасский красный (PE-TR, ECD), тандемом фикоэритрин и цианин-5 (PC5), тандемом фикоэритрин и цианин-7 (PC7) к следующим поверхностным антигенам: анти-CLA-FITC (BioLegend, США), анти-CD3-ECD (Beckman Coulter, США), анти-CD4-PC5 (Beckman Coulter, США), анти-CD8-PE (Beckman Coulter, США), анти-CD45-PC7 (Beckman Coulter, США). Заявленная комбинация МА позволила определять относительное содержание CLA⁺CD3⁺, CLA⁺CD4⁺ и CLA⁺CD8⁺ Т-клеток (в процентах от всех Т-лимфоцитов).

В обязательном порядке учитывали результаты анализа соответствующих изотипических контролей (моноклональные антитела без специфичности Fab-фрагмента) для оценки доли неспецифического связывания меченых антител и установления параметров интенсивности флуоресценции.

Статистический анализ. Результаты исследования заносили в электронную базу данных Microsoft Excel, затем проводили анализ соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения. Учитывая тот факт, что распределение всех изучаемых признаков отличалось от нормального, сравнение групп проводили с применением непараметрического критерия Манна — Уитни. Значения *p* ниже 0,05 считались значимыми. Для оценки связи между тяжестью течения дерматозов и содержанием субпопуляций CLA⁺Т-клеток определяли коэффициент ранговой корреляции (*r*) Спирмена. При работе с данными использовался пакет прикладных программ Statistica 10.0.

Результаты обследования больных псориазом

По клиническим формам больные псориазом были распределены следующим образом: бляшечный псориаз — 67,0% (55 человек), в том числе себорейный

и ладонно-подошвенный псориаз по 2 человека; каплевидный псориаз — 33,0% (28 человек). Псориатический артрит диагностирован у 3 пациентов с бляшечным псориазом (3,7%). По степени тяжести заболевания наблюдалась следующая стратификация: тяжелое течение (индекс PASI — 20) у 8 человек, средней тяжести (индекс PASI от 10 до 20) у 35 и легкое течение (индекс PASI — 10) у 39 пациентов.

При анализе гемограммы отмечалось значимое повышение абсолютного числа лейкоцитов в крови больных псориазом по сравнению с практически здоровыми лицами (табл. 1), при этом оценка соответствия индивидуальных значений референсному диапазону (от 4,0 до 8,8×10⁹/л) показала, что только у 4 человек (4,9%) наблюдалось превышение верхней границы нормы, но не более 10,0×10⁹/л. Вышеуказанные изменения можно объяснить высокой удельной долей пациентов с наличием очагов хронической инфекции (хронический тонзиллит у 37,8%, хронический периодонтит у 21,9% человек).

Анализ содержания общего количества лимфоцитов у больных псориазом по сравнению с контрольной группой не выявил статистически значимых различий как по абсолютному содержанию клеток (Ме псориаз — 2,0×10⁹/л, Ме здоровые — 1,9×10⁹/л), так и по относительному (Ме псориаз — 31,2%, Ме здоровые — 30,1%) (см. табл. 1).

Перед началом анализа экспрессии CLA на Т-лимфоцитах было проведено сравнение процентного содержания CD3⁺ (Т-лимфоцитов), CD3⁺CD4⁺ (Т-хелперов) и CD3⁺CD8⁺ (цитотоксических Т-лимфоцитов) клеток

в периферической крови больных псориазом и здоровых лиц. Медианы значений Т-лимфоцитов составили — 72,4% у больных псориазом против 71,9% в контрольной группе, Т-хелперов — 39,2% против 40,4%, цитотоксических Т-лимфоцитов — 25,2% против 25,7%. Группы оказались сопоставимыми по данным показателям (*p*>0,05), а значит, становится возможным проведение корректной оценки.

Относительное количество CLA⁺CD3⁺-клеток у больных псориазом было значимо повышено (Ме — 8,4% против 6,7%) преимущественно за счет популяции Т-хелперов, позитивных по CLA — CLA⁺CD4⁺ (Ме — 6,5% против 4,6%). При этом процентное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов, позитивных по CLA (CLA⁺CD8⁺), не выявило статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой (Ме — 1,9% против 1,8%) (см. табл. 1, рис. 1).

Важно отметить, что впервые были получены отечественные данные по содержанию в крови субпопуляций CLA⁺Т-клеток у здоровых лиц. Результаты оказались следующими: MeCLA⁺CD3⁺ — 6,7%, MeCLA⁺CD4⁺ — 4,6% и MeCLA⁺CD8⁺ — 1,8%. Соотношение CLA⁺CD4⁺/CLA⁺CD8⁺ составило 2,6. Это несколько выше показателей иммунорегуляторного индекса (CD4⁺/CD8⁺) — 1,6 и свидетельствует о большей экспрессии CLA на Т-хелперах.

По сравнению с зарубежными данными, полученные нами значения содержания исследуемых субпопуляций Т-лимфоцитов, экспрессирующих CLA, оказались более низкими. Данный факт можно объяснить тем,

Таблица 1. Иммунологические показатели в группах больных хроническими дерматозами и практически здоровых лиц, медиана (Ме) (25; 75%)
Table 1. Immunological indicators in groups of patients with chronic dermatoses and healthy individuals, median (Me) (25; 75%)

	Псориаз	ПЛ	АД	Контрольная группа
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,6 (5,7; 7,4) <i>p</i> =0,011	5,9 (5,0; 6,6) <i>p</i> =0,82	6,2 (5,2; 7,4) <i>p</i> =0,166	5,8 (5,0; 6,6)
Лимфоциты, %	31,2 (26,2; 35,1) <i>p</i> =0,310	32,5 (27,3; 37,4) <i>p</i> =0,656	29,0 (25,6; 34,2) <i>p</i> =0,093	30,1 (28,1; 38,4)
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	2,0 (1,7; 2,3) <i>p</i> =0,298	1,9 (1,6; 2,3) <i>p</i> =0,868	1,8 (1,4; 2,2) <i>p</i> =0,909	1,9 (1,4; 2,2)
Т-лимфоциты (CD3 ⁺), %	72,4 (67,2; 78,4) <i>p</i> =0,665	71,7 (65,0; 75,7) <i>p</i> =0,649	73,5 (68,0; 79,4) <i>p</i> =0,394	71,9 (67,0; 76,9)
Т-лимфоциты (CD3 ⁺), ×10 ⁹ /л	1,4 (1,2; 1,7) <i>p</i> =0,502	1,4 (1,1; 1,6) <i>p</i> =0,698	1,4 (1,1; 1,7) <i>p</i> =0,713	1,3 (1,0; 1,7)
Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	39,2 (35,9; 43,1) <i>p</i> =0,821	43,1 (37,3; 51,8) <i>p</i> =0,468	37,5 (41,0; 47,5) <i>p</i> =0,268	40,4 (37,9; 43,4)
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	25,2 (20,4; 33,7) <i>p</i> =0,792	24,0 (21,2; 30,3) <i>p</i> =0,568	29,7 (22,9; 31,8) <i>p</i> =0,193	25,7 (20,9; 28,6)
CLA ⁺ CD3 ⁺ -клетки, % от CD3 ⁺ -лимфоцитов	8,4 (6,7; 10,4) <i>p</i> =0,002	8,1 (6,0; 10,3) <i>p</i> =0,062	7,6 (5,9; 9,4) <i>p</i> =0,077	6,7 (5,9; 7,8)
CLA ⁺ CD4 ⁺ -клетки, % от CD3 ⁺ -лимфоцитов	6,5 (4,6; 8,1) <i>p</i> =8,5×10 ⁻⁴	5,7 (4,1; 7,5) <i>p</i> =0,028	6,0 (4,7; 7,4) <i>p</i> =0,003	4,6 (3,5; 5,5)
CLA ⁺ CD8 ⁺ -клетки, % от CD3 ⁺ -лимфоцитов	1,9 (1,3; 2,5) <i>p</i> =0,895	2,0 (1,4; 2,7) <i>p</i> =0,376	1,5 (1,2; 2,1) <i>p</i> =0,265	1,8 (1,3; 2,4)

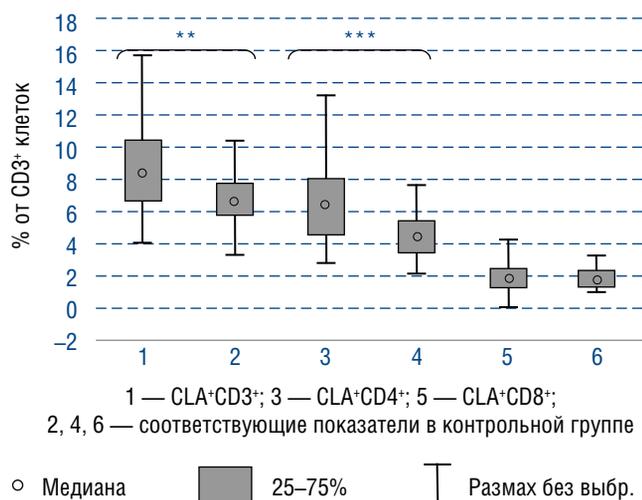


Рис. 1. Относительное количество CLA⁺CD3⁺ (1, 2), CLA⁺CD4⁺ (3, 4) и CLA⁺CD8⁺ (5, 6) Т-клеток в крови больных псориазом и практически здоровых лиц (в процентах от общего числа Т-клеток). ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Fig. 1. The relative number of CLA⁺CD3⁺ (1, 2), CLA⁺CD4⁺ (3, 4) and CLA⁺CD8⁺ (5, 6) T-cells in the blood of patients with psoriasis and healthy individuals (as a percentage of the total number of T-cells). ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

что в наших исследованиях (в отличие от проанализированных зарубежных источников) в панель моноклональных антител были включены антитела к общелейкоцитарному антигену CD45 с целью более точного выделения лимфоцитов исследуемой популяции Т-клеток.

При проведении корреляционного анализа выяснилось, что между показателем PASI и количеством Т-клеток, экспрессирующих CLA (CLA⁺CD3⁺ клетки), существует прямая слабая статистически значимая связь ($r=0,183$, $p=0,041$) и связано это, главным образом, с умеренной корреляцией между PASI и CLA⁺CD8⁺ Т-клетками ($r=0,466$, $p < 0,001$). В то время как взаимосвязи между тяжестью дерматоза и количеством CLA⁺CD4⁺ Т-клеток не наблюдалось (рис. 2).

Результаты обследования больных плоским лишаем

Больные плоским лишаем были распределены по клиническим формам следующим образом: классическая форма — 92,3% (50 человек), гипертрофическая форма — 7,7% (4 человека). По степени тяжести заболевания наблюдалась следующая стратификация: тяжелое течение (ИРТПЛ — 20) у 14 человек, средней тяжести (ИРТПЛ от 10 до 20) у 32 и легкое течение (ИРТПЛ — 10) у 8 пациентов.

Диаграммы рассеяния

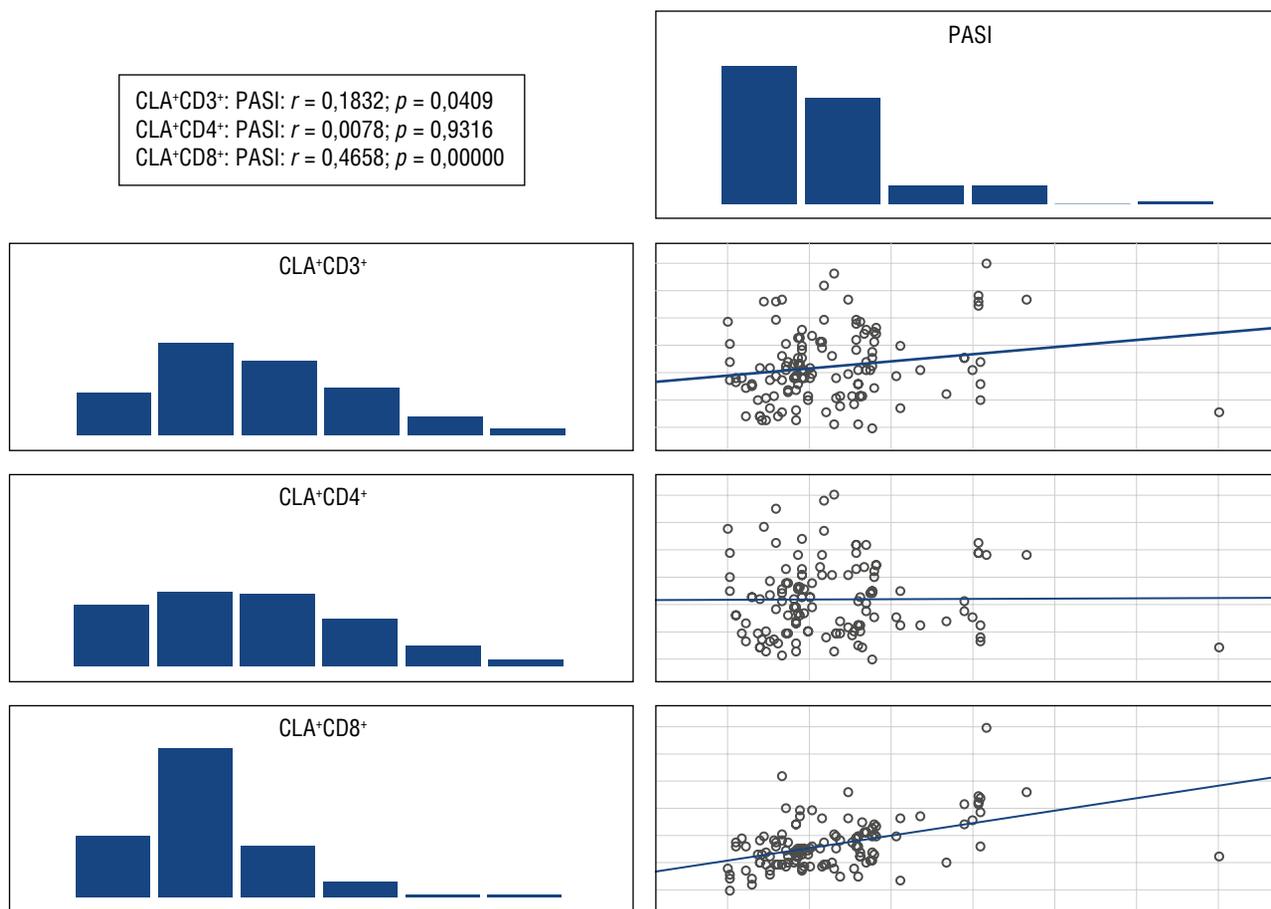


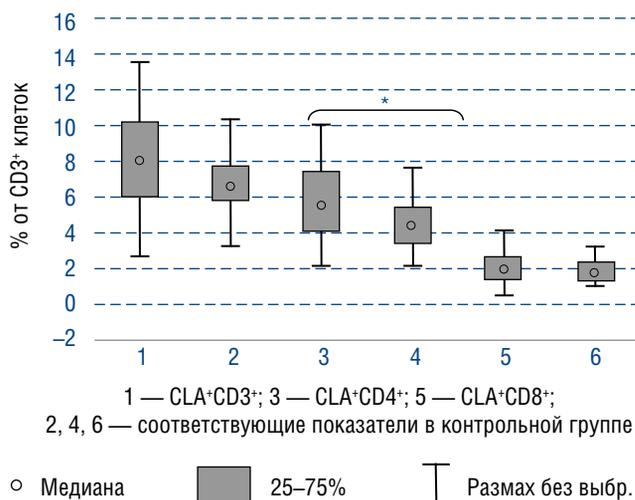
Рис. 2. Графическое представление результатов корреляционного анализа между тяжестью заболевания (PASI) и экспрессией CLA на Т-клетках (сравнение PASI с уровнем CLA⁺CD3⁺, CLA⁺CD4⁺ и CLA⁺CD8⁺ клеток)

Fig. 2. Graphical presentation of the results of the correlation analysis between disease severity (PASI) and CLA expression on T-cells (comparison of PASI with the levels of CLA⁺CD3⁺, CLA⁺CD4⁺ and CLA⁺CD8⁺ cells)

Как видно из представленных результатов в табл. 1, центральные диапазоны значений в выборках, характеризующие количество лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, не выходили за пределы референсных значений. При этом в сравнении с контрольной группой значимых различий получено не было ($p > 0,05$).

При анализе содержания CLA^+CD4^+ Т-хелперных клеток отмечалось статистически значимое повышение относительного количества данной субпопуляции в периферической крови больных ПЛ ($p = 0,028$) по отношению к контрольной группе. Медианы значений относительного содержания CLA^+CD4^+ клеток составили: здоровые лица — 4,6%, больные ПЛ — 5,7%. Тогда как содержание общей популяции Т-клеток, экспрессирующих CLA (CLA^+CD3^+), и субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, позитивных по CLA (CLA^+CD8^+), значимо не отличалось от показателей практически здоровых лиц (см. табл. 1, рис. 3).

Корреляционный анализ между тяжестью течения ПЛ и содержанием всех изучаемых субпопуляций CLA^+ Т-клеток (CLA^+CD3^+ , CLA^+CD8^+ и CLA^+CD8^+) не выявил наличия статистически значимой связи (рис. 4).



1 — CLA^+CD3^+ ; 3 — CLA^+CD4^+ ; 5 — CLA^+CD8^+ ; 2, 4, 6 — соответствующие показатели в контрольной группе

○ Медиана ■ 25–75% | Размах без выбр.

Рис. 3. Относительное количество CLA^+CD3^+ (1, 2), CLA^+CD4^+ (3, 4) и CLA^+CD8^+ (5, 6) Т-клеток в крови больных плоским лишаем и практически здоровых лиц (в процентах от общего числа Т-клеток). * $p < 0,05$

Fig. 3. The relative number of CLA^+CD3^+ (1, 2), CLA^+CD4^+ (3, 4) and CLA^+CD8^+ (5, 6) T-cells in the blood of patients with lichen planus and healthy individuals (as a percentage of the total number of T-cells). * $p < 0.05$

Диаграммы рассеяния

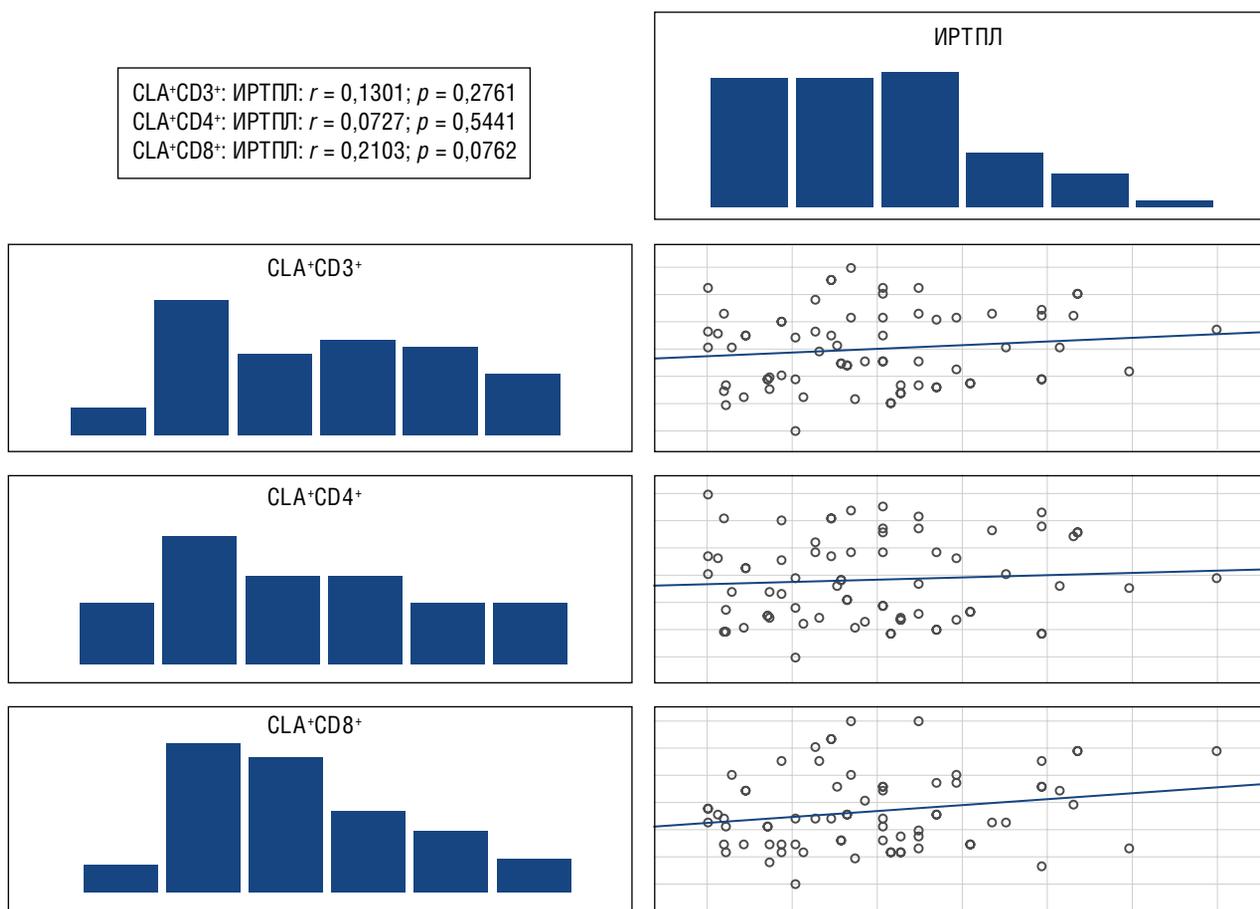


Рис. 4. Графическое представление результатов корреляционного анализа между тяжестью заболевания (ИРТПЛ) и экспрессией CLA на Т-клетках (сравнение ИРТПЛ с уровнем CLA^+CD3^+ , CLA^+CD4^+ и CLA^+CD8^+ клеток)

Fig. 4. Graphical presentation of the results of the correlation analysis between the severity of the disease (LPASI) and the expression of CLA on T-cells (comparison of the LPASI with the levels of CLA^+CD3^+ , CLA^+CD4^+ and CLA^+CD8^+ cells)

Результаты обследования больных атопическим дерматитом

Больные атопическим дерматитом по степени тяжести заболевания были распределены следующим образом: тяжелое течение (SCORAD — 45) у 44 человек, средней степени тяжести (SCORAD от 15 до 45) у 10 человек, пациенты с легким течением в исследование включены не были.

Как видно из представленных результатов в табл. 1, количество лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов значимо не отличалось от показателей в контрольной группе ($p > 0,05$).

При анализе содержания CLA⁺CD4⁺ Т-хелперов отмечалось статистически значимое повышение относительного количества данной субпопуляции в периферической крови больных АД ($p = 0,003$) по отношению к контрольной группе. Медианы значений относительного содержания CLA⁺CD4⁺ Т-клеток составили: здоровые лица — 4,6%, больные АД — 6,0%. Тогда как содержание общей популяции Т-клеток, экспрессирующих CLA (CLA⁺CD3⁺), и субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, позитивных по CLA (CLA⁺CD8⁺), значимо не отличалось от показателей практически здоровых лиц (см. табл. 1, рис. 5).

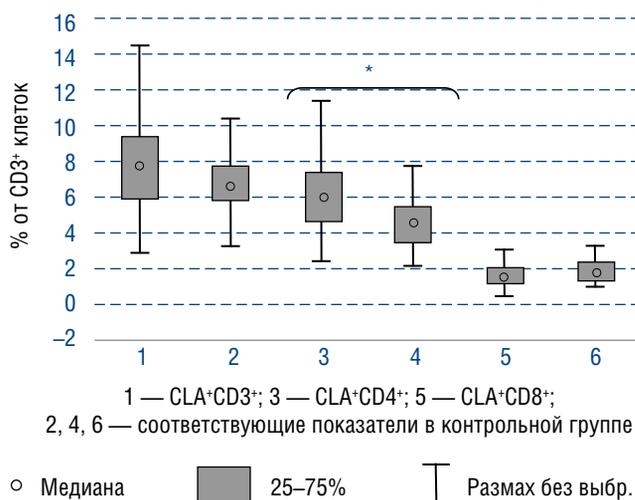


Рис. 5. Относительное количество CLA⁺CD3⁺ (1, 2), CLA⁺CD4⁺ (3, 4) и CLA⁺CD8⁺ (5, 6) Т-клеток в крови больных атопическим дерматитом и практически здоровых лиц (в процентах от общего числа Т-клеток). * $p < 0,05$

Fig. 5. The relative number of CLA⁺CD3⁺ (1, 2), CLA⁺CD4⁺ (3, 4) and CLA⁺CD8⁺ (5, 6) T-cells in the blood of patients with atopic dermatitis and healthy individuals (as a percentage of the total number of T-cells). * $p < 0.05$

Диаграммы рассеяния

CLA⁺CD3⁺: Scorad: $r = 0,5322$; $p = 0,000021$
 CLA⁺CD4⁺: Scorad: $r = 0,5561$; $p = 0,000006$
 CLA⁺CD8⁺: Scorad: $r = 0,2532$; $p = 0,055114$

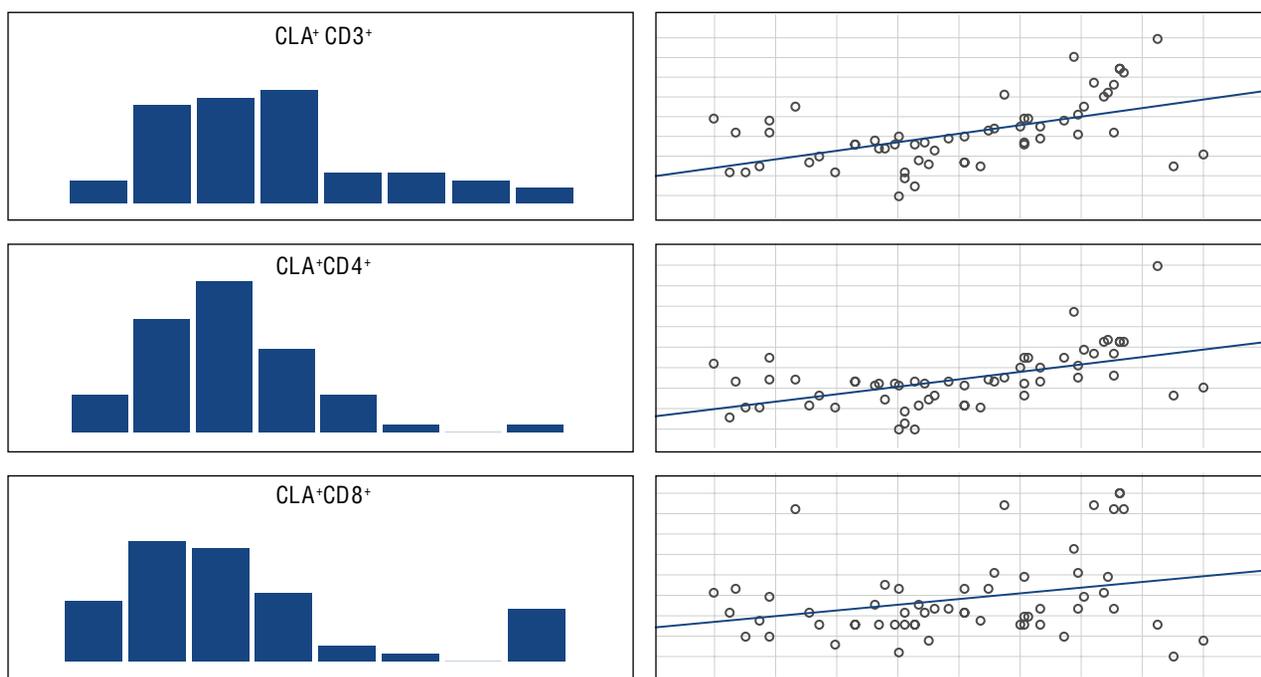


Рис. 6. Графическое представление результатов корреляционного анализа между тяжестью заболевания (SCORAD) и экспрессией CLA на Т-клетках (сравнение SCORAD с уровнем CLA⁺CD3⁺, CLA⁺CD4⁺ и CLA⁺CD8⁺ клеток)

Fig. 6. Graphical presentation of the results of correlation analysis between disease severity (SCORAD) and CLA expression on T-cells (comparison of SCORAD with the levels of CLA⁺CD3⁺, CLA⁺CD4⁺ and CLA⁺CD8⁺ cells)

Корреляционный анализ между тяжестью течения АД и содержанием общей популяции Т-клеток CLA⁺CD3⁺ и субпопуляции CLA⁺CD4⁺ Т-хелперов показал наличие прямой умеренной статистически значимой связи. Взаимосвязи между индексом SCORAD и количеством CLA⁺CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов в крови больных АД выявлено не было (рис. 6).

Обсуждение

В данном исследовании впервые в России нами была оценена экспрессия молекулы CLA на Т-лимфоцитах периферической крови больных псориазом, ПЛ, АД, а также практически здоровых лиц. Результаты показали, что диапазон, включающий 95% значений относительного количества общей популяции Т-клеток, экспрессирующих CLA в контрольной группе (здоровые лица), составил 3,3–11,6%, в то время как для позитивных по CLA Т-хелперов (CLA⁺CD4⁺) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CLA⁺CD8⁺) — 2,2–8,8% и 1,0–3,3% соответственно. Полученные данные целесообразно использовать при определении референсного интервала для вышеуказанных субпопуляций.

У больных псориазом отмечалось статистически значимое повышение уровня позитивных по CLA общей популяции Т-клеток и субпопуляции Т-хелперов (CLA⁺CD3⁺ и CLA⁺CD4⁺), а также выявлена умеренная корреляция между тяжестью дерматоза (PASI) и количеством циркулирующих CD8⁺ Т-клеток, экспрессирующих CLA. Как известно, субпопуляция цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺) участвует в патогенезе псориаза, взаимодействуя с клетками эпидермиса, несущими на своей поверхности конкретный аутоантиген в комплексе с ГКГ (главный комплекс гистосовместимости) I класса. Каждый вариант (аллель) гена ГКГ-I может связывать только определенный набор пептидов, а значит, и активировать соответствующий клон цитотоксических Т-лимфоцитов. Оказалось, что основной ген предрасположенности к псориазу как раз относится к ГКГ-I и располагается в локусе Cw (Cw*0602) [7, 8]. Поэтому становится понятной основная роль именно цитотоксических Т-лимфоцитов, несущих CLA (CLA⁺CD8⁺), в отношении влияния на клинические проявления дерматоза, в то время как позитивные по CLA Т-хелперы (CLA⁺CD4⁺) инициируют и поддерживают воспалительный процесс.

Таким образом, взаимодействие относительно небольшого количества CD4⁺ Т-клеток с антиген-презентирующими клетками создает необходимое микроокружение для привлечения CD8⁺ Т-клеток к псориазическим поражениям. Это объясняет, почему течение псориаза может начать резко прогрессировать у ВИЧ-инфицированных людей с небольшим количеством циркулирующих CD4⁺ Т-клеток.

В подтверждение данного тезиса представляем клинический случай. В 2017 г. в клинику кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии поступил пациент П., 30 лет, с диагнозом: распространенный бляшечный псориаз, тяжелое течение (PASI — 21,4), стационарный период (рис. 7, 8). В ходе обследования выяснилось, что он в течение 5 лет состоит на учете в центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями Санкт-Петербурга, причем назначенную 2 года назад антиретровирусную терапию не принимает. По данным иммунограммы (табл. 2) выявлены признаки выраженного вторичного Т-клеточного иммунодефицита хелперного типа. Наряду с увеличением количества цитотоксических Т-лимфоцитов отмечается их избирательная активация, что проявляется повышением относительного и абсолютного содержания активированных Т-лимфоцитов, несущих маркер активации HLA-DR (CD3⁺HLA-DR⁺). Наблюдается также повышение процента регуляторных Т-хелперных клеток (CD3⁺CD4⁺CD25^{bright}), обладающих иммуносупрессорной функцией.



Рис. 7. Бляшки большого размера на коже нижних конечностей
Fig. 7. Large plaques on the skin of the lower extremities



Рис. 8. Крупные бляшки на коже туловища и верхних конечностей
Fig. 8. Large plaques on the skin of the trunk and upper extremities

Анализ экспрессии CLA на основных субпопуляциях Т-клеток показал, что, несмотря на уменьшение общего количества Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), как позитивных, так и негативных по CLA, процентное содержание позитивных по CLA Т-хелперов (CLA⁺CD4⁺) остается в пределах нормы (абсолютное количество также снижено, но достаточно для инициации патологического процесса). В то же время количество экспрессирующих CLA цитотоксических Т-лимфоцитов (CLA⁺CD8⁺) резко повышено и обеспечивает развитие выраженной клинической картины.

У больных плоским лишаем не было обнаружено взаимосвязи между количеством исследуемых субпопуляций

Таблица 2. Основные показатели клеточного иммунитета пациента
Table 2. The main indicators of the patient's cellular immunity

Показатель	Единицы измерения	Результат	Референсный диапазон
Лейкоциты	$\times 10^9/\text{л}$	4,5	4,0–8,8
Лимфоциты	%	22	19–37
	$\times 10^9/\text{л}$	0,99 ↓	1,2–2,5
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻)	%	60,6	60–80
	$\times 10^9/\text{л}$	0,6 ↓	0,80–2,20
Т-хелперы/индукторы (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	%	8,7 ↓↓	30–50
	$\times 10^9/\text{л}$	0,08 ↓↓	0,50–1,20
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	$\times 10^9/\text{л}$	52,4 ↑	20–30
	%	0,52	0,30–0,90
Индекс CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺		0,17 ↓↓	1,2–2,5
Активированные Т-лимфоциты (CD3 ⁺ HLA-DR ⁺)	%	37,3 ↑↑	1,3–10
	$\times 10^9/\text{л}$	0,37 ↑	0,02–0,30
Регуляторные Т-клетки (CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{neg}) (% от всех Т-хелперов)	%	12,2 ↑↑	1,65–5,75
Общая популяция Т-клеток, экспрессирующая CLA (CLA ⁺ CD3 ⁺ клетки), % от CD3 ⁺ лимфоцитов	%	18,4 ↑	3,3–11,6
Т-хелперы, экспрессирующие CLA (CLA ⁺ CD4 ⁺ клетки), % от CD3 ⁺ лимфоцитов	%	3,5	2,2–8,8
Цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие CLA (CLA ⁺ CD8 ⁺ клетки), % от CD3 ⁺ лимфоцитов	%	14,8 ↑↑	1,0–3,3

Примечание: ↓ (↑) — незначительное (менее чем в 2 раза) понижение (повышение) показателя, ↓↓ (↑↑) — значительное (более чем в 2 раза) понижение (повышение) показателя.

Т-клеток, экспрессирующих CLA, и тяжестью течения дерматоза. Возможно, это обусловлено относительно небольшой (в сравнении с псориазом и АД) площадью поражения кожи, а значит, малым объемом CLA⁺ Т-клеток, которые необходимы для возникновения и поддержания клинических проявлений ПЛ. С учетом такой минимальной «потребности» в лимфоцитах зафиксировать изменения в крови, даже с учетом постоянной рециркуляции клеток, достаточно сложно. Что касается количественных различий по сравнению с контрольной группой, то они получены только для Т-хелперов, позитивных по CLA (CLA⁺CD4⁺). Данный факт может указывать на дополнительный, не связанный с кожей, триггерный фактор, стимулирующий образование молекулы CLA на Т-лимфоцитах.

У больных АД были выявлены как значимое повышение в крови субпопуляции Т-хелперов, позитивных по CLA (CLA⁺CD4⁺), так и прямая взаимосвязь между их количеством и тяжестью течения заболевания. В связи с этим можно констатировать, что именно Т-хелперы играют ведущую роль в патогенезе данного дерматоза. Частично наши выводы подтверждают результаты исследования Teraki Y. et al. (2000), где было показано, что экспрессия CLA на CD4⁺ Т-клетках была значительно повышена у больных АД по сравнению со здоровыми лицами и больными псориазом, в то время как по экспрессии CLA на CD8⁺ Т-клетках существенной разницы не отмечалось [8].

Заключение

Результаты исследования подтвердили важную роль субпопуляций Т-клеток, экспрессирующих CLA,

в развитии хронических дерматозов. Во всех группах (псориаз, ПЛ и АД) отмечалось повышение относительного количества позитивных по CLA Т-хелперов по сравнению со здоровыми лицами. В связи с этим требуется продолжение работы в этом направлении для выяснения причин данного явления и возможности использования при разработке новых вариантов терапии. Показана взаимосвязь тяжести клинической картины псориаза с относительным количеством экспрессирующих CLA цитотоксических Т-лимфоцитов (CLA⁺CD8⁺), а АД — позитивных по CLA Т-хелперов (CLA⁺CD4⁺). На наш взгляд, наблюдаемая прямая корреляция может иметь следующее объяснение: увеличивающийся объем поражения кожи требует привлечения большего количества Т-клеток из крови. Важным аргументом в пользу данного предположения могло бы стать доказательство уменьшения количества циркулирующих CLA⁺CD8⁺ и CLA⁺CD4⁺-клеток в процессе лечения.

Ограничения исследования

Следует отметить небольшой объем контрольной группы (20 человек). Поэтому для окончательного решения вопроса о референсном интервале субпопуляций CLA⁺ Т-лимфоцитов рекомендуется проведение дополнительных исследований на аналогичном оборудовании с включением большего количества здоровых контролей.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет целевого финансирования в рамках проведения научно-исследовательской работы, утвержденной Главным военно-медицинским управлением. ■

Литература/References

1. Knibbs RN, Craig RA, Natsuka S, Cameron M, Lowe JB, Stoolman LM. The fucosyltransferase FucT-VII regulates E-selectin ligand synthesis in human T cells. *J Cell Biol.* 1996;133:911–920. doi: 10.1083/jcb.133.4.911
2. Fuhlbrigge RC, Kieffer JD, Armerding D, Kupper TS. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin-homing T cells. *Nature.* 1997;389:978–981. doi: 10.1038/40166
3. Picker LJ, Michie SA, Rott LS, Butcher EC. A Unique Phenotype of Skin-associated Lymphocytes in Humans. *Am J Pathol.* 1990;136(5):1053–1068.
4. Picker LJ, Treer JR, Ferguson-Darnell B, Collins PA, Bergstresser PR, Terstappen LW. Control of lymphocyte recirculation in man. II. Differential regulation of the cutaneous lymphocyte-associated antigen, a tissue-selective homing receptor for skin-homing T cells. *J Immunol.* 1993;150:1122–1136.
5. Robert C, Kupper TS. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *N Engl J Med.* 1999;341(24):1817–1828.
6. Патрушев А.В., Самцов А.В., Сухарев А.В., Минченко А.А., Мамунов М.В. Новый индекс для оценки тяжести течения плоского лишая в клинической практике. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020;96(3):27–33. doi.org/10.25208/vdv1145 [Patrushev AV, Samcov AV, Suharev AV, Minchenko AA, Mamunov MV. New index for assessing the severity of lichen planus in clinical practice. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2020;96(3):27–33. (In Russ.)]
7. Rahman P, Elder JT. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol.* 2012;39(2):431–433. doi: 10.3899/jrheum.111242
8. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NV, Jenisch S, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet.* 2006;78:827–851. doi: 10.1086/503821
9. Teraki Y, Hotta T, Shiohara T. Increased circulating skin-homing cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA)1 type 2 cytokine-producing cells, and decreased CLA1 type 1 cytokine-producing cells in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2000;143:373–378. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03665.x.

Информация об авторах

Александр Владимирович Патрушев — к.м.н.; тел.: 8 (911) 998-22-64; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6989-9363>; eLibrary SPIN: 1367-5580; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Алексей Викторович Самцов — д.м.н., профессор; e-mail: avsamstov@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062

Владимир Юрьевич Никитин — д.м.н.; e-mail: vladimiryn@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1769-6190>; eLibrary SPIN: 7208-4388

Алексей Владимирович Сухарев — д.м.н., профессор; e-mail: asoukharev@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6449-2900>; eLibrary SPIN: 6990-7730

Оксана Петровна Гумилевская — д.м.н., доцент; e-mail: ogum@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9852-9372>; eLibrary SPIN: 6705-0309

Ирина Александровна Сухина — к.б.н.; e-mail: kinya2000@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1984-2497>; eLibrary SPIN: 5606-4874

Information about the authors

Alexander V. Patrushev — MD; tel.: 8 (911) 998-22-64; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6989-9363>; eLibrary SPIN: 1367-5580; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Alexey V. Samstov — MD, PhD, Professor; e-mail: avsamstov@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062

Vladimir Yu. Nikitin — MD, PhD; e-mail: vladimiryn@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1769-6190>; eLibrary SPIN: 7208-4388

Alexey V. Soukharev — MD, PhD, Professor; e-mail: asoukharev@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6449-2900>; eLibrary SPIN: 6990-7730

Oksana P. Gumilevskaya — MD, PhD; e-mail: ogum@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9852-9372>; eLibrary SPIN: 6705-0309

Irina A. Sukhina — MD; e-mail: kinya2000@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1984-2497>; eLibrary SPIN: 5606-4874

Статья поступила в редакцию: 28.07.2020

Принята к публикации: 04.09.2020

Дата публикации: 12.11.2020

Submitted: 28.07.2020

Accepted: 04.09.2020

Published: 12.11.2020

<https://doi.org/10.25208/vdv1143-2020-96-4-32-42>

Возрастные корреляции вульгарных акне. Сравнительное исследование микробиома и экспосома акне у студентов Кировского ГМУ. Анализ результатов терапии применительно к показателям качества жизни

© Дрождина М.Б., Колеватых Е.П., Трубникова М.А., Кряжева П.А.

ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Министерства здравоохранения России
610998, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

Представлен современный обзор патогенетических факторов, лежащих в основе акне, генетической детерминированности, влияния экспосом-факторов на формирование заболевания. Исследованы особенности микробиома и показатели иммунитета данной категории пациентов в студенческой популяции. Описана клиника различных форм в зависимости от возрастной градации. Обоснована оптимальная терапевтическая тактика, в том числе предотвращающая формирование антибиотикорезистентности. Представлены клинические случаи с успешным терапевтическим исходом.

Ключевые слова: акне, *Cutibacterium acnes*, экспосом, детерминирующие гены, микробиом кожи, индексы качества жизни, антибиотикорезистентность, изотретиноин Lidose.

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

Для цитирования: Дрождина М.Б., Колеватых Е.П., Трубникова М.А., Кряжева П.А. Возрастные корреляции вульгарных акне. Сравнительное исследование микробиома и экспосома акне у студентов Кировского ГМУ. Анализ результатов терапии применительно к показателям качества жизни. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(4):32–42. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1143-2020-96-4-32-42>

Age correlations of acne vulgaris. Comparative study of microbiome and acne exposom at students of Kirov state medical university. Analysis of the results of therapy applicable to indicators of quality of life

© Marianna B. Drozhdina, Ekaterina P. Kolevatykh, Marina A. Trubnikova, Polina A. Kryazheva

Kirov state medical university
K. Marxa str., 112, Kirov, 610998, Russia

A modern review of the pathogenetic factors underlying acne vulgaris, genetic determinism, and the influence of exposure factors on the formation of the disease are presented. The features of the microbiome and immunity indicators of this category of patients in the student population were studied. The clinic of various forms is described depending on the age gradation. The optimal therapeutic tactics, including those preventing the formation of antibiotic resistance, are substantiated. Clinical cases with a successful therapeutic outcome are presented.

Keywords: acne, *Cutibacterium acnes*, exposome, determining genes, skin microbiomes, quality of life indexes, antibiotic resistance, isotretinoin Lidose.

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

For citation: Drozhdina MB, Kolevatykh EP, Trubnikova MA, Kryazheva PA. Age correlations of acne vulgaris. Comparative study of microbiome and acne exposom at students of Kirov state medical university. Analysis of the results of therapy applicable to indicators of quality of life. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020;96(4):32–42. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1143-2020-96-4-32-42>

■ Акне — хроническое рецидивирующее андроген-опосредованное заболевание сально-волосного аппарата с мультифакториальным, генетически детерминированным механизмом развития.

Акне вульгарис характеризуются невоспалительными, открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными папулами, пустулами и узлами. Вульгарные акне обычно поражают участки кожи с наиболее плотной популяцией сальных фолликулов (например, лицо, верхняя часть груди, спина), нередко сопровождаются эритемой. Из субъективных симптомов обычно наблюдается болезненность.

Системные симптомы при вульгарных акне, как правило, отсутствуют. В редких, но тяжелых случаях акне могут привести к формированию конглобатных, фульминантных форм и взаимосвязанных с ними абсцессов. Фульминантные акне, помимо местной, проявляются также системной симптоматикой в виде интоксикационно-воспалительного синдрома. Кроме того, вульгарные акне могут оказывать психологическое воздействие на любого пациента, независимо от локализации, распространенности и степени тяжести заболевания [1].

Клиническая картина акне у взрослых лиц и подростков имеет свои особенности по соотношению очагов поражения в нижней и верхней частях лица: у взрослых, как правило, поражена U-зона (щеки, вокруг рта и нижняя часть подбородка), а у подростков — T-зона (лоб, нос, верхняя часть подбородка). Комедоны всегда присутствуют при акне у подростков, но могут отсутствовать у взрослых лиц. Воспаление у возрастных пациентов обычно более выражено [1].

Вульгарные акне, как правило, за редким исключением, клинически выставляемый диагноз. В настоящее время принята следующая классификация степени тяжести патологического процесса при акне. Выделяют:

1) легкие, комедональные акне, проявляющиеся открытыми и закрытыми комедонами, незначительным воспалением, поверхностными папулами, которые могут разрешаться или персистировать;

2) среднетяжелые папуло-пустулезные акне, проявляющиеся открытыми и закрытыми комедонами, ярко-воспаленными папулами, глубокими пустулами, длительно существующими воспаленными очагами гиперемии после разрешения папуло-пустулезных элементов;

3) тяжелые узловатые, конглобатные, фульминантные акне, клинически проявляющиеся глубокими болезненными узлами и кистами, развивающиеся из глубоких пустул. В процессе своей эволюции могут формировать свищи, разрешаются рубцами [2].

Генетическая детерминированность всех патогенетических механизмов акне в настоящее время установлена. Идентифицированы гены, отвечающие за регуляцию гомеостаза и воспаления в клетке (SELL), ингибирующие гиперпролиферацию кератиноцитов и снижение продукции липидов сальными железами (TGF β), нейтрализующие TGF β -связывающие белки и регулирующие гипертрофию эпидермиса (FST), регулирующие эффект андрогенов путем модуляции андрогеновых рецепторов (MYC). Ген CYP17A1 подавляет выработку печеночных ферментов, ответственных за метаболизм половых гормонов. Повторяющиеся последовательности нуклеотидов AR/CAG и IGF1/CA отвечают за усиление воспалительного ответа и продукции кожного сала, а также усиление

биосинтеза липидов в себоцитах [3]. Близнецовые исследования также доказали значимость генетических факторов в случаях формирования угревой сыпи тяжелого течения с образованием рубцов. Положительный семейный анамнез удваивает риск развития тяжелых форм угревой сыпи [4].

Акне, по данным рандомизированных исследований, начинаются обычно в пубертатном периоде и регистрируются у 44,1–94,9% лиц подросткового возраста, у 18,4–50,9% лиц старше 21 года. В 15–30% случаев больные акне нуждаются в медицинской помощи, что обусловлено тяжестью заболевания и снижением качества жизни [1].

Патогенез вульгарных акне, как уже было сказано, многофакторный. Ключевым аспектом является генетическая детерминированность. Патогенетические механизмы акне развиваются в результате взаимодействия следующих четырех факторов [2]:

- 1) высвобождение медиаторов воспаления в кожу;
- 2) фолликулярный гиперкератоз с последующим закупориванием фолликула;
- 3) *Cutibacterium acnes*, колонизирующие фолликулы;
- 4) избыточная выработка кожного сала.

Исследования показали, что воспалительные реакции начинают происходить до гиперкератинизации. Цитокины, продуцируемые CD4⁺ Т-клетками и макрофагами, активируют местные эндотелиальные клетки, отвечающие за повышение выработки воспалительных медиаторов, таких как молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1). У таких пациентов отмечается повышенная экспрессия некоторых лейкоцитарных антигенов человека (HLA—DR) [5]. Имеются исследования, доказавшие, что антигены HLA-A3 и B35, внутрилокусные сочетания HLA A2-A3 и HLA A2-Ax можно расценивать в качестве протективных иммуногенетических маркеров, а сочетания HLA A2-B7, HLA A1-B17, HLA A2-B12 — как провоцирующие развитие папуло-пустулезной и нодуло-кистозной форм заболевания [6]. Фолликулярная гиперкератинизация включает в себя усиление пролиферации кератиноцитов и уменьшение десквамации, приводя тем самым к образованию микрокомедонов, заполненных салом и кератином.

Cutibacterium acnes (до изменения таксономии — *Propionibacterium acnes*) — анаэробный микроорганизм, повышенное содержание которого в коже выявляется у пациентов с вульгарными акне. Присутствие *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) способствует воспалению через различные механизмы. *C. acnes* стимулируют воспаление, вырабатывая провоспалительные медиаторы, которые диффундируют через стенку фолликула. Исследования показали, что *C. acnes* активируют toll-like рецепторы 2-го типа на моноцитах и нейтрофилах [7]. Активация toll-like рецепторов 2-го типа приводит к продукции многочисленных провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины 1, 8 и 12, фактор некроза опухоли. Повышенная чувствительность к *C. acnes* может также объяснить, почему у некоторых людей развиваются воспалительные акне, а у других нет.

Избыток кожного сала является еще одним ключевым фактором в развитии вульгарных акне. Как известно, выработка и выведение кожного сала регулируются рядом гормонов и медиаторов. В частности, андрогены способствуют выработке и выделению кожного сала. Доказано, что степень тяжести акне у девочек препу-

бертатного возраста коррелирует с циркулирующим уровнем андрогендегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА) [8].

Многочисленные другие медиаторы, включая гормон роста и инсулиноподобный фактор роста, а также чувствительные к ним рецепторы регулируют работу сальной железы и могут способствовать развитию акне. Кроме того, сальная железа действует как нейроэндокринно-воспалительный орган, который активируется через кортикотропин-рилизинг гормоны в ответ на стресс [9].

Высокая инсулинорезистентность и повышение в сыворотке крови ДГЭА могут объяснить частую корреляцию акне с синдромом поликистозных яичников.

Предрасполагающими факторами в развитии акне могут выступить ингредиенты косметических средств, обладающие комедоногенными свойствами (парабены в составе продукта, «помадное» акне), эфирные масла, порошковая косметика, агрессивные чистящие средства для кожи и мыло с $\text{pH} \geq 8,0$, одежда, вызывающая потливость, прием ряда лекарственных препаратов [1].

Собрана обширная доказательная база того, что разновидностями прогестина, входящего в состав пероральных контрацептивов первого и второго поколений, изменяют метаболиты тестостерона, которые могут усугублять течение акне у подростков и у взрослых женщин. К разновидностям прогестина относятся: дезогестрел и 3-цетодезогестрел, левоноргестрел, линестрел, норгестриенон, норэтистерон, норгестрел, гестоден, норгестимат и этоноргестрел [1]. К другим лекарственным средствам, способствующим обострению акне, относятся кортикостероиды, галогены, изониазид, иммуносупрессанты и некоторые противоопухолевые средства (гифитиниб), а также лучевая терапия. Витамин B12 (особенно в высоких дозах, внутримышечные инъекции), препараты лития, дифенина также могут явиться экспосом-факторами в развитии акнеформных высыпаний [10].

Известно, что в подростковом возрасте акне чаще встречаются у юношей, чем у девушек. В зрелом возрасте отмечается обратная корреляция: акне чаще развиваются у женщин, чем у мужчин [11]. Необходимо отметить, что данная патология может затрагивать любой возраст, но имеет различный генез. Угри новорожденных (*Acne neonatorum*) возникают у новорожденных на 2–3-й неделе жизни, чаще встречаются у мальчиков, чем у девочек. Высыпания обычно располагаются на лице в области щек, на лбу и на носу в виде мелких папул и пустул, окруженных венчиком гиперемии. Реже подобные элементы появляются на груди и плечах. Комедоны, как правило, отсутствуют [12]. В это время новорожденный, во-первых, находится под влиянием материнских гормонов, а во-вторых, андроген-продуцирующая часть его надпочечников непропорционально велика, что также может повлиять на дебют заболевания. Угри новорожденных чаще появляются и дольше сохраняются у детей, находящихся на грудном вскармливании. Акнеформные высыпания у новорожденных могут ассоциироваться с сапрофитом — *Malassezia furfur* и *Malassezia sympodialis* и обозначаться термином «цефалический пустулез новорожденных» (*neonatal cephalic pustulosis*) [13]. Такого рода неонатальная угревая сыпь имеет тенденцию разрешаться спонтанно. Подростковая угревая сыпь обычно начинается с наступлением полового созревания, когда половые же-

лезы вырабатывают и выделяют больше андрогенов. Примерно 85% людей в возрасте от 12 до 24 лет испытывают хотя бы незначительные проявления акне [11]. В возрасте 30–40 лет акне страдают 12–15% женщин, к возрасту 45 лет 5% мужчин и женщин все еще имеют акне [11]. Тяжелые формы акне (фульминантные, конглобатные) чаще регистрируются у молодых мужчин в возрасте 13–22 лет с акне в анамнезе. Научные исследования указывают на то, что одним из основных патогенетических механизмов при данной форме акне является гипертестостеронемия. Повышение уровней тестостерона и анаболических стероидов вызывает усиление секреции кожного сала, что, в свою очередь, также является важным патогенетическим фактором развития фульминантных акне. Поэтому чаще клинические симптомы тяжелых форм акне проявляются у пациентов, принимающих анаболические стероиды для увеличения мышечной массы [14].

Изучение взаимосвязи подростковых акне и последующего формирования рака предстательной железы было проведено в Швеции в 2017 г. Были представлены статистически значимые доказательства того, что подростковые акне могут быть фактором риска для развития рака предстательной железы в зрелом возрасте, предполагая, что ассоциированным звеном служат *Cutibacterium acnes* [15–17].

Имеются литературные сведения о том, что первичное обращение девушек-подростков, страдающих акне и ожирением, в последующем может выявлять синдром поликистозных яичников, сопровождающийся олигоменореей, бесплодием и формированием среднетяжелых и тяжелых акне зрелого возраста, рефрактерных к традиционным методам лечения [18]. Ряд исследованных показал, что у женщин с синдромом поликистозных яичников отмечается интенсивное скопление комедонов в области лба, периоральной и нижне-челюстной областях [19]. При синдроме поликистозных яичников могут также наблюдаться признаки инсулинорезистентности: черный акантоз и дополнительные признаки гиперандрогении: гирсутизм или выпадение волос [20].

В 2017 г. появилось понятие «экспосом акне», который представляет собой совокупность всех факторов окружающей среды, влияющих на возникновение, степень тяжести и продолжительность акне [6]. Данные факторы влияют на течение и тяжесть акне путем взаимодействия с эпидермальным барьером, сальными железами, врожденным иммунитетом и микробиотой кожи. Экспосом-факторы влияют на реакцию и частоту рецидивов лечения, взаимодействуя с кожным барьером, сальной железой, врожденным иммунитетом и кожной микробиотой.

Экспосом-факторы могут быть классифицированы по следующим шести основным категориям: питание, медикаменты, профессиональные факторы, косметика и загрязняющие вещества, климатические факторы, а также психологические факторы и факторы образа жизни [1].

Анализ многочисленного анкетирования показал, что существуют различные причины развития акне. Например, 11 000 человек в возрасте от 15 до 39 лет с клинически подтвержденными акне или без него, разделенные по возрасту, полу и распространенности высыпаний, были приглашены для участия в интернет-опросе из 63 вопросов с целью оценки частоты выявленных факторов воздействия на течение акне.

Для статистического анализа были использованы данные 6679 анкет: 2826 из группы акне и 3853 из контрольной группы. Употребление молочных продуктов, сладостей, алкоголя или сывороточных белков, а также воздействие загрязнения, стресса, некоторых механических факторов, воздействие влажной или жаркой погоды, ультрафиолета достоверно чаще ($p \leq 0,05$) регистрировались в группе акне, чем в контрольной группе [21].

Наиболее частыми провоцирующими акне пищевыми агентами являются молочные продукты (особенно обезжиренное молоко) и гипергликемические углеводы. Пищевые добавки, такие как сывороточные белки, содержащие лейцин, используемые, например, спортсменами в качестве спортивного питания, могут вызывать или провоцировать обострение акне. Установлено, что лейцин стимулирует выработку инсулиноподобного фактора роста [1].

Также известно, что одним из основных факторов окружающей среды, влияющих на кожу, является ультрафиолетовое излучение. Ультрафиолетовые лучи спектра А и В вызывают гиперплазию сальной железы, утолщение рогового слоя, увеличение секреции кожного сала и количества комедонов.

Микробиом кожи — индивидуальная совокупность всех микроорганизмов, колонизирующих кожу на различных участках.

Изучение взаимодействия микробиома и экспоса кожи, анализ дерматологических индексов качества жизни при акне, демонстрация результатов лечения на основе принципов доказательной медицины — актуальное направление исследования для уточнения патогенеза заболевания и обоснованного назначения терапии. Акне, помимо вышеуказанной симптоматики, оказывают серьезное влияние на качество жизни. Психологическое воздействие акне, независимо от возраста, пола или степени тяжести заболевания, отмечается всеми пациентами [22]. Психологическая травма не является тривиальной проблемой и складывается из нескольких факторов: акне чаще всего поражает видимые участки кожи — органа, значимого для социальной адаптации индивида; раздражительность и негативное настроение имеют обратную корреляцию с качеством жизни при угревой сыпи и удовлетворенностью терапией акне. Терапия акне имеет значительное влияние на психоэмоциональную сферу пациента. S.C. Kellett и соавт. в 1999 г. было проведено исследование, в ходе которого 34 пациента (выборка 19 мужчин и 15 женщин) с акне различной степени проходили различные тесты самопроверки и заполняли анкеты в течение четырех временных периодов из 16 недель лечения изотретиноином. До лечения 15 пациентов (44%) указали о клинически значимых уровнях тревожности, шесть пациентов (18%) сообщили о клинически значимой депрессии (женщин волновала проблема состояния их кожи чаще, чем мужчин). В течение лечения наблюдалось значительное улучшение психоэмоционального состояния пациентов [22].

С целью выявления факторов риска высокой частоты распространенности акне в студенческой популяции необходимо изучение новых патогенетических механизмов заболевания и поиск оптимальных методов терапии.

Известно, что местное применение современных препаратов основано на влиянии на патогенетические

механизмы акне: фолликулярный гиперкератоз, увеличение числа *C. acnes* и воспаление, которые характерны для легких и среднетяжелых нераспространенных форм заболевания.

В настоящее время в мире злоупотребление антибиотиками привело к развитию антибиотикорезистентных бактерий, численность которых неуклонно возрастает. В отчетах Центра по контролю за распространением заболеваний США сообщается, что ежегодно причиной около 23 000 летальных случаев являются устойчивые к антибиотикам бактерии [23–25]. Антимикробные препараты нового поколения, например колистин, становятся неэффективными. Дерматологи также часто применяют в лечении кожных заболеваний химиопрепараты [24]. Схемы терапии акне содержат антимикробные лекарственные вещества.

В настоящее время в лечении среднетяжелых и тяжелых форм акне более чем оправданным является применение препаратов системного изотретиноина. Говоря об эффектах данной группы лекарственных препаратов, необходимо отметить, что помимо своих прямых фармакологических свойств: нормализации процессов дифференцировки себоцитов, подавления образования кожного сала, избыточного образования поверхностных клеток, выстилающих выводные протоки, облегчения выведения секрета сальных желез на поверхность кожи, системный изотретиноин еще и, по данным ряда исследований, может косвенно снижать содержание *Cutibacterium acnes* в результате уменьшения выработки кожного сала. Ретиноиды обладают противовоспалительными свойствами. Доказано также, что системный изотретиноин снижает экспрессию Toll-like рецепторов 2-го типа (TLR2) на моноцитах и миграцию нейтрофилов. Ретиноиды также ингибируют Th17 и стимулируют регуляторные ответы Т-клеток. Изотретиноин подавляет экспрессию матриксных металлопротеиназ 9 и 13, которые играют центральную роль в ремоделировании воспалительного матрикса. Ретиноиды стимулируют высвобождение IL-10, гранулоцитарно-макрофагально-стимулирующего фактора (GM-CSF) и хемоаттаксиса моноцитов [26]. Эти многочисленные эффекты нашли свое применение в терапии не только тяжелых форм акне, но и розацеа, болезни Морбигана, дискоидной красной волчанки и др. [27, 28]. Из всех препаратов системного изотретиноина, представленных на фармацевтическом рынке, безусловного внимания заслуживает изотретиноин, произведенный по уникальной технологии Lidose (SMB Laboratories S.A., Бельгия, препарат акнекутан), которая обеспечивает ряд существенных преимуществ сравнительно с обычной формой системного изотретиноина. Эта форма системного изотретиноина, за счет дополнительных липофильных компонентов, введенных в состав препарата (гелюцир, спан), более полно усваивается в пищеварительном тракте, за счет чего биодоступность изотретиноина увеличивается на 20%, что позволяет снизить и суточную, и курсовую дозу СИ, а также существенно обезопасить пациентов от потенциальных нежелательных реакций во время лечения. При этом доказано полное сохранение терапевтической эффективности лечения. Рекомендуемый диапазон суточных доз для СИ Lidose 0,4–0,8 мг/кг, курсовых доз — 100–120 мг/кг. Важно помнить, что оптимальное усвоение системного изотретиноина происходит в условиях соблюдения необходимой калорийности пищи (употребление не менее 40 г жира в сутки, калорий-

ность потребляемой пищи не менее 1000 ккал в сутки) [14, 29]. В этой связи стоит выделить еще одно безусловное преимущество изотретиноина Lidose. Усвоение изотретиноина Lidose гораздо менее зависит от приема пищи сравнительно с обычным СИ, поэтому даже при условии приема препарата натощак примерно 70% изотретиноина Lidose усваивается. Данное преимущество крайне значимо при длительном курсе терапии изотретиноином, когда некоторые пациенты могут пренебрегать правилами по приему препарата с достаточно калорийной пищей, что может критически сказаться на достижении расчетной суточной и курсовой дозы. В случае применения изотретиноина Lidose эти риски снижаются, что в конечном итоге является дополнительной гарантией эффективности терапии.

Целью настоящего исследования является выделение наиболее значимых экспосом-факторов, анализ микробиома кожи лица при акне у студентов, оценка иммунного статуса, анализ изменения индексов качества жизни до и после лечения, демонстрация результатов проведенной терапии.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 36 студентов в возрасте 20–22 лет. Первую группу составили пациенты с установленным диагнозом: вульгарные акне различной степени выраженности, в количестве 18 человек, вторую группу — здоровые студенты, 18 человек. Для определения степени тяжести патологического процесса учитывали следующие критерии: количество кожных элементов, распространенность, глубину процесса, влияние на психоэмоциональную сферу, формирование рубцов. До начала исследований и терапии все пациенты подписали информированное добровольное согласие на проведение лечения топическим препаратом, содержащим в своем составе бензоилпероксид и адапален, а также препаратом системного изотретиноина формы Lidose (акнекутан). До начала лечения всем пациентам проведены общеклинические исследования, биохимический анализ крови с определением показателей АЛТ, АСТ, холестерина, креатинина, тест на беременность у обследуемых лиц женского пола; микробиологический анализ (культуральный метод).

Клинический материал с поверхности кожи брали стерильными тампонами. Проводили бактериологическое исследование. Посевы осуществляли на питательные среды: анаэроагар, кровяной агар. Инкубировали при 37 °С в течение 24–72 часов. Для создания анаэробнозиса использовали газогенераторные пакеты. Идентифицировали в биохимических тестах. Взятие крови для исследования показателей иммунологической реактивности проводили в одинаковых условиях в одно и то же время суток. Подсчет количества CD3, CD4, CD8, CD20 лимфоцитов в периферической крови осуществляли в реакции непрямой иммунофлюоресценции, уровень иммуноглобулинов классов G, A, M выявляли с помощью иммуноферментного анализа. Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали, используя в качестве фагоцитируемого объекта инертные частицы латекса размером 0,8 мкм по методу С.Г. Потаповой, подсчитывая при этом процент фагоцитирующих нейтрофилов (ФАН) и фагоцитарный индекс (ФИ), то есть среднее количество частиц латекса, поглощаемых одним фагоцитом. О состоянии кислородзависимого метаболизма нейтрофилов судили по результатам

спонтанного НСТ-теста. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли методом осаждения полиэтиленгликолем. Статистический анализ проводили с использованием программы “STATISTICA 10”.

Качество жизни оценивали Кардиффским индексом социальной дезадаптации (CADI), индексом оценки психосоциального эффекта воздействия акне (APSEA), дерматологическим индексом качества жизни (DLQI). Статистический анализ проводили с применением программы “STATISTICA 10”.

В результате проведенного исследования среди пациентов первой группы легкая (папуло-пустулезная) форма акне была диагностирована у 6 человек, среднетяжелая, распространенная (папуло-пустулезная) — у 9, тяжелая (узловатая) — у 3 (33,3; 50 и 16,7% соответственно). Из анкет были выявлены наиболее значимые экспосом-факторы: стресс, нарушение диеты, резкая смена климатических условий, период менструального цикла у девушек.

На поверхности кожи обследуемых лиц первой группы чаще вегетировали представители *Cutibacterium acnes* (66,6 и 33,3%), *Cutibacterium granulosum* (86,6 и 26,6%), *Prevotella melaninogenica* (53,3 и 13,3%), *Peptostreptococcus anaerobius* (80 и 40%), бактерии рода *Enterococcus* (80 и 26,6%).

Анализ полученных данных иммунного статуса позволил констатировать достоверное снижение количества CD16-лимфоцитов ($p < 0,01$), процента фагоцитирующих нейтрофилов ($p < 0,001$) у пациентов первой группы. В то же время отмечено повышение значений следующих показателей: количества CD3-клеток ($p < 0,01$), НСТ-теста ($p < 0,05$), уровня циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,05$), IgG ($p < 0,001$) и IgM ($p < 0,05$) в сыворотке крови пациентов с акне.

Анализ на определение уровня свободного тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тест на толерантность к глюкозе не проводились ввиду ограниченных возможностей данного исследования.

Руководствуясь рекомендациями международного Консенсуса по изучению и терапии акне [30], а также Федеральными клиническими рекомендациями по лечению акне, применяли дифференцированные схемы лечения в зависимости от степени тяжести, распространенности патологического процесса, сопутствующего анамнеза и других особенностей в виде системной или местной терапии.

При легкой степени тяжести акне назначалась только наружная терапия препаратом на основе бензоилпероксида и адапалена, при среднетяжелой степени — наружная терапия или системная терапия в зависимости от распространенности, глубины поражения, полиморфизма высыпаний; при тяжелой степени основной являлась системная терапия изотретиноином Lidose, обладающим большей биодоступностью по сравнению с аналогами в своей фармацевтической группе и позволяющим снизить частоту и выраженность побочных эффектов за счет уменьшения дозировки препарата. Предпочтение данной форме системного изотретиноина было отдано еще и потому, что у изотретиноина Lidose за счет дополнительных липидных компонентов, входящих в его состав, снижена зависимость от приема пищи, что позволяет усваиваться до 70% изотретиноина

в составе данной формы препарата даже при условии приема лекарства натошак, что немаловажно в студенческой популяции [29]. Всем пациентам до начала системной терапии изотретиноином Lidose были проведены анализы на АЛТ, АСТ, триглицериды, общий холестерин, креатинин. В процессе терапии и по окончании лечения системным изотретиноином производился мониторинг показателей печеночных ферментов, триглицеридов, общего холестерина, щелочной фосфатазы. Ни у одного пациента не было выявлено каких-либо значимых изменений вышеуказанных показателей.

Таким образом, топическую терапию препаратом на основе бензоилпероксида и адапалена получали 12 пациентов, системную терапию изотретиноином Lidose получали 6 пациентов.

Пациентам с легкой и среднетяжелой, нераспространенной формой заболевания препарат на основе бензоилпероксида и адапалена назначался ежедневно, однократно, на предварительно очищенные кожные покровы, на протяжении 12 недель. Местные побочные эффекты в виде ксероза кожи успешно корректировались топическими увлажняющими средствами.

При наличии процесса с распространенными среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания был

назначен системный изотретиноин Lidose с учетом массы тела каждого пациента (0,6 мг/кг) в течение 6–7 месяцев. Курсовая доза — 115–120 мг/кг.

У пациентов, получавших только топическое лечение, стойкий эффект от проводимой терапии отмечался на 7–8-й неделе лечения, на 12-й неделе кожный покров полностью очистился от элементов сыпи.

Эффект от проводимой терапии системным изотретиноином Lidose был отмечен через 1,5–2 месяца лечения. Спустя 6 месяцев терапии все пациенты отметили полный регресс воспалительных проявлений акне, отсутствовало появление свежих пустул и папул. В качестве поддерживающей терапии данной группе пациентов было рекомендовано применение топического 15% геля азелаиновой кислоты на 2 месяца. Спустя 6 месяцев после окончания терапии ни один пациент не обратился с рецидивом заболевания.

Все пациенты эффективностью проведенной терапии были удовлетворены, что отразилось на результативности индексов качества жизни и социальной адаптации (CADI, APSEA, DLQI). Усредненные показатели CADI, APSEA, DLQI составили до лечения 6,1; 63; 7,3 и после лечения — 2,9; 42; 4 соответственно. Анализ проведенного исследования и терапии продемонстрирован на рис. 1–5.



До начала лечения



После лечения

Рис. 1. Результативность проведенной терапии топическим препаратом при легкой степени тяжести акне

Fig. 1. The effectiveness of the topical drug therapy for mild acne



Рис. 2. Результативность проведенной терапии топическим препаратом у пациентов с легкой степенью тяжести акне
Fig. 2. The effectiveness of the topical drug therapy in patients with mild acne



Рис. 3. Результативность проведенной терапии локализованной среднетяжелой формы акне топическим препаратом
Fig. 3. The effectiveness of the topical drug therapy for localized moderate acne

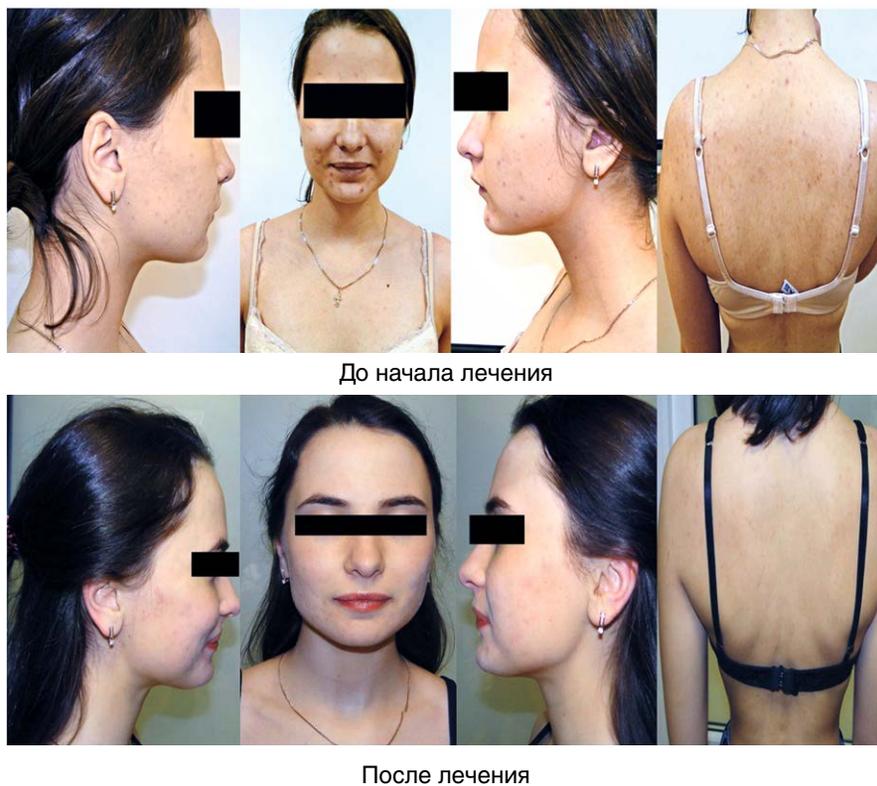


Рис. 4. Результативность проведенной терапии среднетяжелой, распространенной формы акне изотретиноином Lidose
 Fig. 4. The effectiveness of the isotretinoin therapy with Lidose for extensive moderate acne



Рис. 5. Результативность проведенной терапии среднетяжелой, распространенной формы акне изотретиноином Lidose
 Fig. 5. The effectiveness of the isotretinoin therapy with Lidose for extensive moderate acne

Заключение

Наиболее значимыми экспосом-факторами в студенческой популяции явились стресс, нарушение диеты, изменение климатических условий постоянного проживания, связь с менструальным циклом. Микробиом кожи лица у студентов Кировского ГМУ значительно чаще представлен анаэробными бактериями (*Cutibacterium acnes*, *Cutibacterium granulosum*, *Prevotella melaninogenica*, *Peptostreptococcus anaerobius*) и факультативно-анаэробными кокками (бактерии рода *Enterococcus*) по сравнению с кожей интактных пациентов. Показатели иммунного статуса свидетельствуют о дисфункции иммунитета с преимущественной активацией Т-звена, что объясняет характер воспалительного процесса. Значительное улучшение индексов CADI, APSEA, DLQI в процессе лечения продемонстрировало правильный выбор терапевтической тактики у всех пациентов на основе принципов доказательной медицины. Необходимо подчеркнуть целесообразность скрупулезной оценки патологического процесса при акне с целью выбора оптимальной терапевтической тактики. Далеко не всегда распространенный дерматологический статус

диктует необходимость назначения системной антибиотикотерапии. Показаниями к назначению антибиотиков являются распространенный гнойный процесс, множественные глубокие поражения, вовлечение в дерматологический статус регионарных лимфоузлов, интоксикационно-воспалительный синдром, проявляющийся повышением температуры, острофазовыми показателями в периферической крови: лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышением СОЭ, СРБ, сиаловых кислот, серомукоида, диспротеинемией [29]. В случае отсутствия вышеперечисленных показателей стоит рассмотреть целесообразность назначения других лекарственных препаратов, обладающих аналогичной терапевтической результативностью и не вызывающих формирование антибиотикорезистентности и связанных с этим состоянием фатальных последствий. В этой связи наиболее оправданной терапевтической тактикой с позиции доказательной медицины будет назначение системного изотретиноина, особенно его специфической формулы Lidose, позволяющей улучшить переносимость данной группы препаратов за счет снижения дозировки при повышенной биодоступности. ■

Литература/References

1. Dreno B, Bettoli V, Araviiskaia E, et al. The influence of exposome on acne. *J. Eur. Acad. of Dermatol. and Venereol.* 2018;32:812–819. doi: 10.1111/jdv.14820
2. Diane M. Thiboutot, Chaira Brigitte, Abdullah Abanmi, Andrew F. Alexis, Elena Araviiskaia, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad. Dermatol.* 2018;78(2):1–24. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078
3. Williams H, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *The Lancet.* 2012;379(9813):28–314. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60321-8
4. Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol.* 1999;141(2):297–300. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02979.x
5. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol.* 2003;121(1):20–7. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12321.x
6. Рябова В.В., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Евсеева А.Л. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами акне. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017;3:75–78. [Ryabova VV, Koshkin SV, Zaitseva GA, Evseeva AL. Character of distribution of immunological indicators in patients with average and severe forms of acne. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2017;3:75–78. (In Russ.)] doi: 10.14427/jipai.2017.3.75
7. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol.* 2002; 169(3):1535–41. doi: 10.4049/jimmunol.169.3.1535
8. Baek JH, Ahn SM, Choi KM, Jung MK, Shin MK, Koh JS. Analysis of comedone, sebum and porphyrin on the face and body for comedogenicity assay. *Skin Res Technol.* 2016;22(2):164–9. doi: 10.1111/srt.12244
9. Zaenglein AL, Pathy AL, Shlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016;74(5):945–73.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037
10. Momin SB, Peterson A, Del Rosso JQ. A status report on drug-associated acne and acneiform eruptions. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(6):627–36.
11. American Academy of Dermatology. Skin conditions by the numbers. [www.aad.org](https://www.aad.org/media/stats/conditions/skin-conditions-by-the-numbers). Available at <https://www.aad.org/media/stats/conditions/skin-conditions-by-the-numbers>. Accessed: March 26, 2019. doi: 10.1093/med/9780198757689.003.0008
12. Горланов И.А., Леина Л.М., Милявская И.П., Заславский Д.В., Оловянишников О.В., Куликова С.Ю. Детская дерматовенерология: Учебник. М. 2017;76–77. [Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR, Zaslavsky DV, Olovyanishnikov OV, Kulikova SYu. *Detskaya dermatovenerologiya: Uchebnik*. M., 2017;76–77. (In Russ.)]
13. Горланов И.А., Леина Л.М., Милявская И.П., Заславский Д.В. Болезни кожи новорожденных и грудных детей. Краткое руководство для врачей. СПб. 2016;26–27. [Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR, Zaslavsky DV. *Bolezni kozhi novorozhdennykh i grudnykh detej. Kratkoe rukovodstvo dlya vrachej*. Spb., 2016;26–27. (In Russ.)]
14. Дрожжина М.Б. Фульминантные акне. Современное решение проблемы. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(4):79–86. [Drozhzhina MB. Fulminant acne. Modern solution to the problem. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2019;95(4):79–86. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-79-86
15. Ugge H, Udumyan R Carlsson J, Andrén O, Montgomery S, Davids-son S, et al. Acne in late adolescence and risk of prostate cancer. *Int J Cancer.* 2018 Apr 15;142(8):1580–1585. doi: 10.1002/ijc.31192.
16. Mulcahy N. Teen Acne Tied to Prostate Cancer Risk. *Medscape News & Perspective.* Available at https://www.medscape.com/viewarticle/890102#vp_1. December 14, 2017; Accessed: December 15, 2017. doi: 10.1016/s0031-398x(11)70268-5
17. Sutcliffe S, Giovannucci E, Isaacs WB, Willett WC, Platz EA. Acne and risk of prostate cancer. *Int J Cancer.* 2007;121(12):2688–92. doi: 10.1002/ijc.23032

18. Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(5):847.e1–847.e10; quiz 857–8. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.009
19. Schmidt TH, Khanijow K, Cedars MI, Huddleston H, Pasch L, Wang ET, et al. Cutaneous Findings and Systemic Associations in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *JAMA Dermatol.* 2016;152(4):391–8. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.4498
20. Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(5):847.e1–847.e10; quiz 857–8. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.007
21. Dreno B, Shourick J, Kerob D, Bouloc A, Taieb C. The role of exosome in acne: results from an international patient survey. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2019. doi: 10.1111/jdv.16119
22. Kellett SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol.* 1999;140(2):273–82. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02662.x
23. Suzanne MA, Abdelmalek, Juma Alowaisi, Salim A. Hamadi and Laith Akkash. Impact of Dermatologists' Perceptions about Antibiotic Resistance on Antibiotic Prescribing for Acne. *J Infect Dis Ther.* 2016;4:5. doi: 10.4172/2332-0877.1000294
24. Theresa N. Canavan, Edward Chen & Boni E. Elewski. Optimizing Non-Antibiotic Treatments for Patients with Acne: A Review. *Dermatology and Therapy.* 2016;6:555–578. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02662.x
25. Bowe WP. Antibiotic resistance and acne: where we stand and what the future holds. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(6):66–70. doi: 10.4172/2332-0877.1000294
26. Kelhällä HL, Fyhrquist N, Palatsi R, et al. Isotretinoin treatment reduces acne lesions but not directly lesional acne inflammation. *Exp. Dermatol.* 2016;25(6):477–8. doi: 10.1111/exd.12971
27. Дрождина М.Б. Болезнь Морбигана. Современный обзор литературы. Описание редкого клинического случая. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;15(1):15–21. [Drozhhdina MB. Morbihan disease. A modern review of the literature. Description of a rare clinical case. *Medical news of North Caucasus.* 2020;15(1):129–133. (In Russ).] doi: 10.14300/mnnc.2020.15033
28. Дрождина М.Б., Бобро В.А. Подрывающий фолликулит Гоффмана. Состояние проблемы. Подходы к терапии. Демонстрация клинических случаев. *Вестник дерматологии, венерологии и косметологии.* 2020;97(2):35–43. [Drozhhdina MB, Bobro VA. Goffman's undermining folliculitis. State of the problem. Approach to therapy. Demonstration of clinical cases. *Bulletin of Dermatology, Venereology and Cosmetology.* 2020;97(2):35–43. (In Russ).]
29. Дрождина М.Б. Применение Акнекутана для лечения фульминантных акне. *Консилиум. Дерматовенерология.* 2019;2(171):25. [Drozhhdina MB. The usage of Aknekutan for the treatment of fulminant acne. *Consultation. Dermatovenerology.* 2019;2(171):25. (In Russ).]
30. Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2012;26(Suppl. 1):1–29. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04374.x

Информация об авторах

Марианна Борисовна Дрождина — к.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России; e-mail: drozhhdina@yandex.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>

Екатерина Петровна Колеватых — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6147-3555>

Марина Александровна Трубникова — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5146-7362>

Полина Андреевна Кряжева — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0767-9725>

Information about the authors

Marianna B. Drozhhdina — MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology of the Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia; e-mail: drozhhdina@yandex.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>

Ekaterina P. Kolevatikh — MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology at the Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6147-3555>

Marina A. Trubnikova — 5th year student of the Faculty of General Medicine at the Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5146-7362>

Polina A. Kriazheva — 5th year student of the Faculty of General Medicine at the Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0767-9725>

Статья поступила в редакцию: 02.06.2020

Принята к публикации: 16.10.2020

Опубликована: 12.11.2020

Submitted: 02.06.2020

Accepted: 16.10.2020

Published: 12.11.2020

<https://doi.org/10.25208/vdv1132-2020-96-4-43-48>

Лечение невуса сальных желез Ядассона с помощью лазера на парах меди

© Пономарев И.В.^{1*}, Топчий С.Б.¹, Андрусенко Ю.Н.², Шакина Л.Д.³

¹ Физический институт имени П. Н. Лебедева Российской академии наук
119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 53

² Медицинский центр «Институт здоровья»
61000, Украина, г. Харьков, площадь Конституции, д. 26

³ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей
119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Введение. Невус сальных желез Ядассона (син.: невус сальных желез) (НСЖ) — врожденный порок кожи с возможной трансформацией в доброкачественные или злокачественные опухоли в подростковом или зрелом возрасте. НСЖ наиболее часто встречается на коже головы или шеи, что связано с косметическими проблемами у пациентов и заставляет их искать возможности для его удаления. Хирургическое удаление НСЖ связано с повышенным риском образования рубцов. Применение абляционных лазеров оказалось эффективным при лечении мелких НСЖ. Однако абляционное лазерное удаление средних и крупных НСЖ связано с высоким риском рубцов и рецидивов. Мы впервые опишем лечение НСЖ лазером на парах меди (ЛПМ).

Описание. Лечение проводилось без анестезии. Для полной элиминации НСЖ (размер 27 мм) у 25-летней пациентки со II типом кожи по Фитцпатрику было проведено восемь процедур с помощью ЛПМ. Для проведения лазерного воздействия были выбраны значения средней мощности 1 Вт при соотношении мощности 3:2 излучения с длиной волны 511 и 578 нм. Длительность импульса — 20 наносекунд, частота повторения 16,6 кГц, длительность экспозиции — 200 мс, диаметр светового пятна на коже — 1 мм. После 8-й процедуры кожа в области удаленного НСЖ приобрела естественный оттенок. На протяжении 24 месяцев катамнестического наблюдения не было отмечено ни гиперпигментации, ни появления рубцов в области воздействия.

Вывод. Применение неабляционной лазерной элиминации НСЖ с помощью лазера на парах меди обеспечило отличный косметический результат благодаря селективной фотодеструкции атипичных себоцитов и полноценному ремоделированию сосудистого русла, ассоциированного с НСЖ.

Ключевые слова: невус сальных желез Ядассона, лечение лазером на парах меди, sebaceous nevus, laser treatment, copper vapor laser.

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

Для цитирования: Пономарев И.В., Топчий С.Б., Андрусенко Ю.Н., Шакина Л.Д. Лечение невуса сальных желез Ядассона с помощью лазера на парах меди. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(4):43–48. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1132-2020-96-4-43-48>

Treatment of the nevus sebaceous of Jadasson by a copper vapor laser

© Igor V. Ponomarev^{1*}, Sergey B. Topchy¹, Yury N. Andrusenko², Ludmila D. Shakina³

¹ P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences
Leninskiy pr., 53, Moscow, 119991, Russia

² Medical Center "Health Institute"
Constitution sq., 26, Kharkiv, 61000, Ukraine

³ National Medical Research Center of Children's Health
Lomonosovskiy pr., 2/1, Moscow, 119991, Russia

Introduction. Nevus sebaceous of Jadassohn (synonym: nevus of the sebaceous glands) (NSG) presents the congenital malformation of the skin with possible transformation into benign or malignant tumors during the adolescence or adulthood. Commonly appeared on the scalp or neck NSG is frequently concern with cosmetic problems making patients look for opportunities for its removal. Surgical removal of the NSG is related to an elevated risk of scarring. Using ablative lasers has proven to be effective in the removal of small NSG. However, the removal of medium and large NSG with ablative lasers was reported to be linked with a high risk of scarring and recurrence. The removal of the medium-sized NSG with a copper vapor laser (CVL) is described here for the first time.

Case report and procedure. Laser removal of NSG (linear sized of 27 mm) was performed in a 25-year-old female patient with Fitzpatrick skin type II during eight CVL treatments. Laser settings were selected as follows: the average power of 1 W at the power ratio of 3:2 radiation at a wavelength of 511 and 578 nm. Pulse duration — 20 nanoseconds, replate — 16.6 kHz, exposure duration — 200 ms, and the light spot's diameter on the skin — 1 mm.

Results. After 8 procedures, the skin in the area of the removed NSG acquired a natural color and appearance. During 24 months of follow-up, there was no hyperpigmentation or signs of scars in the irradiated area. No relapses were observed for 24 months after the CVL removal of NSG.

Conclusion. The application of non-ablative CVL removal of NSG ensured a desired cosmetic result without side effects.

Keywords: nevus sebaceous of Jadassohn, copper vapor laser treatment, sebaceous nevus, laser treatment, copper vapor laser.

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

For citation: Ponomarev IV, Topchy SB, Andrusenko YuN, Shakina LD. Treatment of the nevus sebaceous of Jadasson by a copper vapor laser. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020;96(4):43–48.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1132-2020-96-4-43-48>

Введение

Невус сальных желез Ядассона (син.: невус сальных желез) (НСЖ) — это врожденный порок развития придатков кожи. Клиническая картина НСЖ впервые описана Йозефом Ядассоном (Joseph Jadassohn) в 1895 году. Частота НСЖ у новорожденных составляет от 0,1 до 0,3% [1]. НСЖ может быть единственным пороком развития кожи или одним из проявлений синдрома SCALP — *Sebaceous nevus, Central nervous system (CNS) malformations, Aplasia cutis congenita, Limbal dermoid and Pigmented (giant melanocytic) nevus* (сальный невус, пороки развития центральной нервной системы, врожденная аплазия кожи, лимбальный дермоидный и пигментированный невус) или сходного по клинической картине синдрома Шиммельпеннинга — Фейерштайна — Мимса (SFM) [2, 3]. Гиперплазия эпидермиса и сальных желез в сочетании с неоваскуляризацией папиллярного слоя дермы может сопровождаться увеличением размеров очага НСЖ. Из-за того, что себоциты обладают способностью экспрессировать провоспалительный фактор роста (VEGF), цитокины и адипокины, прогрессирование НСЖ неизбежно связано с ремоделированием сосудистого русла, ассоциированного с областью невуса [4]. Так как себоциты экспрессируют рецепторы к половым гормонам, темпы увеличения размеров НСЖ в период полового созревания резко возрастают. По гистологическим особенностям гиперплазии выделены простой, веррукозный, себорейный кератозоподобный и акрохордный типы НСЖ [3]. Некоторые типы НСЖ сопровождаются эритемой или вазодилатацией сосудов [5–7]. Патогенетическое лечение НСЖ должно обеспечивать полное устранение кератиноцитов и атипичных себоцитов, а также ремоделирование патологического микрососудистого русла дермы, ассоциированного с НСЖ. Поскольку НСЖ приводит к косметическим дефектам в эстетически значимых зонах, его лечение может быть востребовано как по психологическим причинам, так и для улучшения качества жизни пациентов.

С другой стороны, у 25% пациентов с НСЖ были обнаружены доброкачественные (себорейный кератоз, сириногоцистаденома и трихобластома на коже головы) и злокачественные (базальноклеточный рак) новообразования [8–11]. Хирургическое иссечение НСЖ большого размера, особенно расположенного на коже головы и лица, ограничено недостаточной прочностью мягких тканей в этих областях и значительной кривизной поверхности черепа [1].

Лазерное лечение является наименее травматичным методом лечения НСЖ. Применение абляционных лазеров (CO₂ и Er:YAG) позволило добиться высокой эффективности удаления НСЖ малого и среднего размера, но оказалось связанным с высоким риском развития побочных эффектов в виде рецидивов, рубцов, а также кровотечений из-за гиперваскуляризации в области расположения НСЖ [12, 13]. После абляционного лазерного лечения НСЖ эритема наблюдалась в течение нескольких месяцев. Чтобы предотвратить образование рубцов, потребовалось дополнительное лечение лазером на импульсном красителе [13].

Эффективная элиминация себоцитов, кератиноцитов и полноценное ремоделирование микрососудистого русла в области НСЖ могут быть достигнуты с помощью

оптимального лазерного воздействия на целевые фототермофоры, включающие меланин и липиды, а также оксигемоглобин и гемоглобин. Меланин и липиды отличаются высоким поглощением излучения с длиной волны 511 нм, а оксигемоглобин и гемоглобин — излучения с длиной волны 578 нм. Кроме того, излучение с длиной волны 578 нм эффективно подавляет экспрессию VEGF [14, 15].

В данном сообщении мы впервые описываем наш опыт лечения пациентки с НСЖ с помощью ЛПМ.

Описание клинического случая

В сентябре 2014 г. к нам поступила 25-летняя пациентка М. с четко выраженным желто-коричневым НСЖ в височной области слева (размером 27 мм). НСЖ был обнаружен вскоре после рождения. Очаг НСЖ был одиночным. Пациентка выразила желание избавиться от явного косметического эффекта в эстетически значимой зоне лица. Были запроотоколированы подробная клиническая история, в том числе эволюция невуса, сопутствующие симптомы. Диагноз основан на клинических признаках, дермоскопическом исследовании и подтвержден данными гистологического исследования, при котором были обнаружены зрелые сальные клетки и клетки в нижнем папиллярном и верхнем ретикулярном слоях дермы. Пациентка дала письменное информированное согласие на удаление НСЖ с помощью ЛПМ.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкским протоколом.

Лечение НСЖ лазером на парах меди (ЛПМ) проводилось при средней мощности 1,0 Вт при соотношении мощности излучения с длиной волны 511 и 578 нм как 3:2. Длительность экспозиции составляла 0,2 с. Диаметр светового пятна на коже 1 мм. Лечение проводилось без анестезии. Лазерную элиминацию НСЖ проводили в течение 8 процедур, с интервалом один месяц между процедурами. Лазерное облучение проводили до того момента, когда кожа в зоне облучения приобрела сероватый оттенок. Кожа сохраняла сероватую окраску в течение нескольких дней. После лазерного воздействия кожу обрабатывали 0,05%-м раствором хлоргексидина биглюконат 0,05%. В раннем послеоперационном периоде крем Бепантен наносили два раза в день. Через 7–10 дней после отслоения корочек в процессе регенерации эпидермиса кожа приобрела естественную окраску. После лазерной процедуры полное заживление облученной поверхности завершалось в течение двух недель.

Результаты

В результате клинического наблюдения было установлено, что после заживления области обработки достигнута полная регрессия НСЖ.

Как видно на рисунке, лазерная элиминация НСЖ с помощью ЛПМ позволила получить отличный косметический результат. Пациентка высоко оценила результаты лазерной коррекции косметического дефекта и осталась полностью удовлетворенной результатами лечения. От проведения дополнительных процедур отказалась.

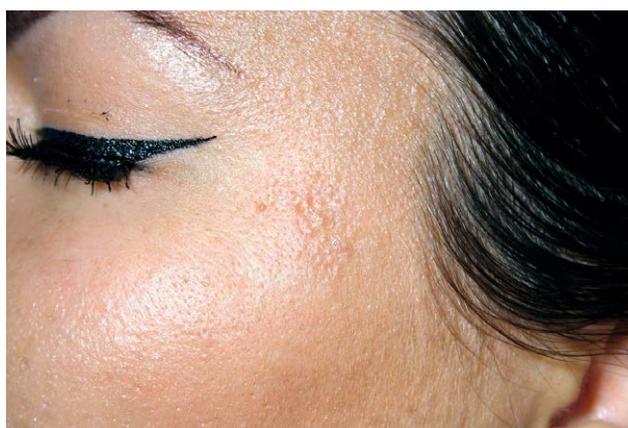
В течение двух лет после завершения лазерного лечения не было отмечено таких побочных эффектов, как атрофия, нарушение пигментации, образование рубцов.



I



II



III

Рисунок. Невус сальных желез до (I), выраженная элиминация НСЖ с отличным косметическим эффектом через 8 месяцев после восьми процедур лечения ЛПМ (II) и полная регрессия НСЖ через 2 года после процедуры (III)

Figure. Nevus of the sebaceous glands before (I), pronounced elimination of the NSG with excellent cosmetic effect after 8 months following eight procedures of CVL treatment (II) and complete regression of the NSG 2 years after the procedure (III)

Обсуждение

Многие исследователи рассматривают НСЖ как фактор риска предракового заболевания [16, 17]. Для лечения НСЖ применялись с различным успехом хирургическое иссечение, дермабразия, местная фотодинамическая терапия и криохирургическое лечение. Тем не менее лечение НСЖ остается сложной задачей [18]. Риск рецидива и потенциальное развитие неоплазии связаны с неполной элиминацией НСЖ. Абляционные лазеры (Er:YAG и CO₂) используются для лечения НСЖ [19–21]. Применение углекислотного лазера для удаления НСЖ небольших размеров позволило добиться высокой эффективности, но после его использования у 26% пациентов отмечены побочные эффекты в виде гиперпигментации, у 13% остались атрофические рубцы [19].

Применение абляционных лазеров (CO₂, Er:YAG) ограничено также из-за кровотечения во время процедуры, гипопигментации и рубцевания. Высокий риск рецидивов при использовании абляционного лазерного лечения может быть связан с отсутствием фотодеструкции микрососудов в папиллярном слое и ретикулярном

слое дермы, поскольку лазерное излучение абляционных лазеров не может обеспечить их селективную фотодеструкцию.

Двухволновое излучение ЛПМ оказалось высокоэффективным для лазерной элиминации НСЖ, поскольку обеспечивает избирательную элиминацию атипичных себоцитов и подавляет экспрессию провоспалительного фактора роста VEGF и способствует ремоделированию патологического сосудистого русла, ассоциированного с очагом НСЖ [22, 23]. Излучение ЛПМ с длиной волны 578 нм, эффективно поглощаемое оксигемоглобином и дезоксигемоглобином, обеспечивает ремоделирование сосудистого русла, предотвращая как рецидивы, так и малигнизацию НСЖ [14, 23].

Двухволновое излучение ЛПМ обеспечивает быстрое заживление пострадиационной области без побочных эффектов после лазерной процедуры, потому что излучение с длинами волн 511 и 578 нм не проникает ниже папиллярного слоя из-за высокого поглощения меланином, липидами и оксигемоглобином [23, 24].

Заключение

Лечение НСЖ с помощью ЛПМ представляется эффективным и безопасным. ЛПМ обеспечивает ремоделирование эпидермиса, удаление гиперпигментированных кератиноцитов и атипичных себоцитов, а также трансформированного микрососудистого русла папиллярного слоя дермы. Это позволяет добиться отличного

эффекта и снизить риск прогрессирования гиперплазии с последующей малигнизацией патологического очага.

Необходимы дополнительные исследования для определения оптимальных параметров лазерного воздействия для достижения максимальной эффективности лечения и минимизации риска осложнений. ■

Литература/References

1. Goel P, et al. Sebaceous Nevus of the Scalp. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2020;31(1):257–260.
2. Happle R. The group of epidermal nevus syndromes: Part I. Well defined phenotypes. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;63(1):1–22.
3. Kiedrowicz M, et al. Therapeutic effects of CO2 laser therapy of linear nevus sebaceous in the course of the Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2013;30(5):320.
4. Töröcsik D, et al. Genome wide analysis of TLR1/2-and TLR4-activated SZ95 sebocytes reveals a complex immune-competence and identifies serum amyloid A as a marker for activated sebaceous glands. *PloS one*. 2018;13(6).
5. Lobato-Berezo A, Aguilera-Peiró P, Pujol-Vallverdú RM. Tumor Collision Over Sebaceous Nevus: Clues for Dermoscopic Diagnosis. *Actas dermo-sifiliográficas*. 2018;109(7):647–648.
6. Massa LR, Stone MS. An unusual hematopoietic proliferation seen in a nevus sebaceous. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;42(5):881–882.
7. Argenziano G, et al. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Archives of dermatology*. 2004;140(12):1485–1489.
8. Rosen H, et al. Management of nevus sebaceous and the risk of basal cell carcinoma: an 18-year review. *Pediatric dermatology*. 2009;26(6):676–681.
9. Bahcekapili D, et al. Nevus sabaceous associated with seborrheic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:875.
10. Idriss MH, Elston DM. Secondary neoplasms associated with nevus sebaceous of Jadassohn: a study of 707 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(2):332–337.
11. Wang F, et al. Syringocystadenoma papilliferum and trichoblastoma arising in the nevus sebaceous. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2018;61(1):106.
12. Aithal A. Nevus sebaceous: Response to erbium YAG laser ablation. *Indian Journal of Plastic Surgery*. 2005;38(01):48–50.
13. Lee H, et al. Nevus sebaceous treated with fractional carbon dioxide laser followed by pulsed dye laser. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2014;80(5):478.
14. Ключарева С.В., Пономарев И.В., Топчий С.Б., Пушкарева А.Е., Андрусенко Ю.Н. Лечение базальноклеточного рака кожи в периорбитальной области импульсным лазером на парах меди. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018;94(6):17–23. [Klyuchareva SV, Ponomarev IV, Topchy SB, Pushkareva AE, Andrusenko YuN. Treatment of basal cell cancer in the periorbital area using a pulsed copper vapour laser. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(6):17–23. (In Russ).]
15. Ключарева С.В., Пономарев И.В., Топчий С.Б., Пушкарева А.Е. Лечение ринофимы с помощью лазера на парах меди. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018;94(5):50–58. [Klyuchareva SV, Ponomarev IV, Topchiy SB, Pushkareva AE. Treatment of rhinophyma using a copper vapor laser. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(5):50–58. (In Russ).]
16. Kelati A, et al. Dermoscopic analysis of nevus sebaceous of Jadassohn: a study of 13 cases. *Skin appendage disorders*. 2017;3(2):83–91.
17. Barkham MC, et al. Should naevus sebaceous be excised prophylactically? A clinical audit. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*. 2007;60(11):1269–1270.
18. Tang MYP, et al. Surgical excision of sebaceous nevus in children: What are the risks? *Journal of Dermatology and Dermatologic Surgery*. 2019;23(2):73.
19. Bhat YJ, et al. Evaluation of carbon dioxide laser in the treatment of epidermal nevi. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. 2016;9(3):183.
20. Pearson IC, Harland CC. Epidermal naevi treated with pulsed erbium: YAG laser. *Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology*. 2004;29(5):494–496.
21. Гайдина Т.А. и др. Актуальность удаления невуса Ядассона у лиц молодого возраста. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2018;3. [Gaydina TA, et al. Aktual'nost' udaleniya nevusa Yadassona u lits molodogo vozrasta. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2018;3. (In Russ).]
22. Lee HI, et al. Clinicopathologic efficacy of copper bromide plus/yellow laser (578 nm with 511 nm) for treatment of melasma in Asian patients. *Dermatologic surgery*. 2010;36(6):885–893.
23. Ключарева С.В., Пономарев И.В., Пушкарева А.Е. Лечение сосудистых мальформаций кожи с применением лазеров на парах меди и импульсного лазера на красителе. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018;94(1):65–75. [Klyuchareva S.V., Ponomarev I.V., Pushkareva A.E. Therapy of Skin Vascular Malformations Using Copper Vapor Laser and Pulsed Dye Laser. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(1):65–75. (In Russ).]
24. Jacques S.L. Optical properties of biological tissues: a review. *Physics in Medicine & Biology*. 2013;58(11):R37.

Информация об авторах

Игорь Владимирович Пономарев — к.ф.-м.н., руководитель проекта Физического института имени П.Н. Лебедева Российской академии наук; тел.: 007-495-8510609; e-mail: iponom@okb.lpi.troitsk.ru

Сергей Борисович Топчий — к.ф.-м.н., научный сотрудник Физического института имени П.Н. Лебедева Российской академии наук

Юрий Николаевич Андрусенко — врач-хирург, заведующий отделением Медицинского центра «Институт здоровья»; e-mail: ure.doc@rambler.ru

Людмила Диевна Шакина — д.м.н., главный научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; e-mail: shakina@nczd.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3811-4367>

Information about the authors

Igor V. Ponomarev — Cand. Sci. (Phys.-Math.), Project manager, P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences; tel.: 007-495-8510609; e-mail: iponom@okb.lpi.troitsk.ru

Sergey B. Topchy — Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher, P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences

Yury N. Andrusenko — Cand. Sci. (Tech.), Clinic of Aesthetic Medicine. Head of the Laser department of the Health Institute; e-mail: ure.doc@rambler.ru

Ludmila D. Shakina — MD, Ph.D., DSci, chief expert, National Medical Research Center of Children Health; e-mail: shakina@nczd.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3811-4367>

Статья поступила в редакцию: 08.05.2020

Принята к публикации: 21.07.2020

Дата публикации: 12.11.2020

Submitted: 08.05.2020

Accepted: 21.07.2020

Published: 12.11.2020

<https://doi.org/10.25208/vdv1160-2020-96-4-49-59>

Таргетная терапия псориаза: ингибирование сигнального пути ИЛ-23 — данные клинических исследований и реальной практики

© Хотко А.А.¹, Помазанова М.Ю.¹, Круглова Л.С.²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края

350020, Россия, г. Краснодар, ул. Рашпилевская, д. 179

² Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

В статье представлены результаты клинических исследований эффективности и безопасности применения нового препарата генно-инженерной биологической терапии гуселькумаба. Гуселькумаб является первым представителем класса ингибиторов ИЛ-23 и имеет ряд преимуществ перед существующей терапией. По данным прямых сравнительных рандомизированных клинических исследований, гуселькумаб превосходит по эффективности в краткосрочной и, что особенно важно, в долгосрочной перспективе большинство ГИБП, в том числе ингибиторы ФНО- α , секукинумаб, устекинумаб. В исследованиях фазы 3 (VOYAGE 1 и VOYAGE 2), исследовании ECLIPSE показано, что гуселькумаб позволяет достичь полного (PASI 100) и почти полного (PASI 90) очищения кожи уже к 16-й неделе от начала терапии у 37,4 и 73,3% пациентов соответственно, с последующим нарастанием доли пациентов с чистой и почти чистой кожей к 24-й неделе до 44,4 и 80,2% соответственно и удержанием достигнутых показателей эффективности в течение 4 лет на уровне у 51,7 и 84,0% соответственно. Одним из потенциальных преимуществ ингибиторов ИЛ-23 также является длительное поддержание достигнутого эффекта после прекращения лечения. Терапия гуселькумабом характеризуется благоприятным профилем безопасности, сопоставимым с устекинумабом. В период наблюдения пациентов в ходе рандомизированных контролируемых исследований 3-й фазы были получены данные о высокой безопасности препарата и отсутствии существенных рисков в отношении серьезных инфекций, сердечно-сосудистых событий, злокачественных новообразований или суицидальных наклонностей. Препарат эффективен при недостаточном ответе на адалимумаб и устекинумаб.

В статье представлены 3 клинических случая применения гуселькумаба у пациентов с тяжелым, в том числе «проблемным псориазом», коморбидной патологией, с неэффективностью либо непереносимостью системной терапии, с вторичной неэффективностью адалимумаба. У всех пациентов удалось достигнуть PASI 90/100. Нежелательные явления не отмечались.

Ключевые слова: вульгарный псориаз, интерлейкин-23, гуселькумаб, эффективность, PASI 90, PASI 100, коморбидные заболевания.

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

Для цитирования: Хотко А.А., Помазанова М.Ю., Круглова Л.С. Таргетная терапия псориаза: ингибирование сигнального пути ИЛ-23 — данные клинических исследований и реальной практики. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(4):49–59. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1160-2020-96-4-49-59>

Targeted therapy of psoriasis: inhibition of the IL-23 signaling pathway — evidence from clinical studies and real practice

© Alkes A. Hotko¹, Marina Yu. Pomazanova¹, Larisa S. Kruglova²

¹ State budgetary healthcare institution "Clinical dermatovenerologic dispensary» of the Ministry of healthcare of Krasnodar region Rashpilevskaya str., 179, Krasnodar, 350020, Russia

² FGBU "Central clinical hospital with polyclinic" Department of Presidential Affairs Marshal Timoshenko str., 19, Moscow, 121359, Russia

The article presents the results of clinical studies of the efficacy and safety of the use of a new drug of genetically engineered biological therapy guselkumab. Guselkumab is the first representative of the interleukin-23 (IL-23) inhibitor class and has a number of advantages over existing therapy. According to direct comparative randomized clinical trials, guselkumab is superior in the short-term and, most importantly, in the long-term to most genetically engineered biologic drugs, including TNF- α inhibitors, secukinumab and ustekinumab.

In phase 3 studies (VOYAGE 1 and VOYAGE 2), the ECLIPSE study shows that guselkumab can achieve complete (PASI 100) and almost complete (PASI 90) skin cleansing by 16 weeks from the start of therapy in 37.4 and 73.3% of patients, respectively, with a subsequent increase in the proportion of patients with clean and almost clean skin by 24 weeks to 44.4 and 80.2%, respectively, and maintaining the achieved performance indicators for 4 years at the level of 51.7 and 84.0% respectively.

One of the potential advantages of IL-23 inhibitors is also the long-term maintenance of the achieved effect after treatment cessation. Guselkumab therapy is characterized by a favorable safety profile comparable to ustekinumab. During the follow-up period of patients in the course of randomized controlled trials of phase 3, data were obtained on the high safety of the drug and the absence of significant risks for serious infections, cardiovascular events, malignancies or suicidal tendencies. The drug is effective for insufficient response to adalimumab and ustekinumab.

The article presents 3 clinical cases of guselkumab use in patients with severe, including "problematic" psoriasis, comorbid pathology, with inefficiency or intolerance to systemic therapy, with secondary inefficiency of adalimumab. All patients managed to achieve a PASI of 90/100. No adverse events were observed.

Keywords: psoriasis vulgaris, interleukin-23, guselkumab, efficacy, PASI 90, PASI 100, comorbid disease.

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

For citation: Hotko AA, Pomazanova MYu, Kruglova LS. Targeted therapy of psoriasis: inhibition of the IL-23 signaling pathway — evidence from clinical studies and real practice. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020;96(4):49–59. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1160-2020-96-4-49-59>

■ Псориаз — хроническое иммуноопосредованное заболевание. Согласно современным клинико-эпидемиологическим данным псориазом страдает от 1 до 2% населения планеты, при этом, по сведениям ВОЗ, в 2015 г. было зарегистрировано 125 млн больных псориазом [International Federation of Psoriasis Associations, 2015].

Причины развития псориаза сложны и определяются в первую очередь aberrантным иммунным ответом в коже, модифицируемым генетической восприимчивостью и различными стимулами (стресс, травма кожи, инфекция и прием препаратов) [1]. Псориаз является управляемым цитокинами заболеванием. Установлено, что выраженная пролиферация Т-лимфоцитов предшествует повышенной пролиферации кератиноцитов и акантозу, однако последующая миграция Т-клеток из дермы в эпидермис связана с гиперпролиферацией кератиноцитов [1, 2]. Дальнейшие доказательства важности интраэпидермальных Т-клеток были получены путем демонстрации того, что антитела к VLA-1 рецептору экспрессируются исключительно на интраэпидермальных Т-клетках [2, 3]. Иммуноопосредованные воспалительные реакции, связанные с псориазом, не ограничены только кожей, часто сопровождаются поражением суставов (псориатический артрит, ПА) и обуславливают растущее число сопутствующих коморбидных состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания, в том числе инсульт, метаболический синдром (ожирение, гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет), хронические заболевания почек, заболевания органов ЖКТ, аффективные расстройства и злокачественные новообразования [2, 3].

Наиболее часто при псориазе гладкой кожи встречается псориатический артрит — до 40% случаев [4]. Спектр локализаций воспаления при ПА достаточно велик, от осевого или периферического артрита до синовиального воспаления смежных мягких тканей, энтезита, остеоитов, формирования тяжелых форм остеолита, в ряде случаев эти симптомы сочетаются друг с другом [4].

В настоящее время в клинических рекомендациях по тактике ведения пациентов с псориазом рекомендуется проводить активный диагностический поиск ранних признаков ПА при осмотре каждого пациента. Если ПА уже диагностирован, выбор терапевтических мероприятий основывается на возможности влиять не только на кожные симптомы, но и на суставной синдром [5].

Арсенал методов, применяемых для лечения псориаза, включает местные и системные препараты, а также методы физиотерапии. Выбор метода лечения зависит прежде всего от тяжести псориатического процесса, локализации поражения, значимых сопутствующих заболеваний (коморбидностей), эффективности предыдущих методов и предпочтений пациента [6].

Согласно действующим в Российской Федерации клиническим рекомендациям РОДВК [Клинические рекомендации. Псориаз. 2020. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/1/schema/866>. Дата обращения: 23.07.2020], генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) применяются:

- при среднетяжелом и тяжелом бляшечном псориазе;
- в случаях, если системные иммуносупрессоры или фототерапия оказываются недостаточно эффективными либо у пациента развивается непереносимость или имеются противопоказания к их применению.

В РФ зарегистрированы 4 класса ГИБП по показаниям бляшечный (вульгарный) псориаз: ингибиторы

фактора некроза опухоли (ФНО- α), ингибиторы интерлейкина-17 (ИЛ-17), ингибитор интерлейкинов-12/23 (ИЛ-12/23), ингибитор интерлейкина-23 (ИЛ-23).

Представитель нового 4-го класса ГИБП гуселькумаб — это моноклональное человеческое антитело типа IgG1 λ , которое селективно связывается с белком интерлейкина-23 с высокой специфичностью и аффинностью. ИЛ-23 — это регуляторный цитокин, который влияет на дифференцировку, миграцию и жизнеспособность субпопуляций Т-клеток (например, Th17 и Tc17) и незрелых субпопуляций иммунных клеток, являющихся источником эффекторных цитокинов, включая ИЛ-17A, ИЛ-17F и ИЛ-22, участвующих в воспалительном каскаде. В исследованиях *in vivo* было показано, что селективная блокада ИЛ-23 нормализует выработку этих цитокинов. В присутствии ИЛ-23 повышается выживаемость Th17-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-17 и родственные ему цитокины. Кроме того, ИЛ-23 вызывает фенотипические и функциональные изменения Т-регуляторных клеток, способствующих повышению продукции воспалительных цитокинов: интерферона- γ , ФНО- α , ИЛ-17A и ИЛ-22 [7, 8]. Поэтому ИЛ-23 считается ключевым цитокином в патогенезе псориаза. Это подтверждается его высоким содержанием как в сыворотке крови, так и в коже из псориатических очагов [9, 10]. В исследованиях *in vitro* было показано, что гуселькумаб подавляет биологическую активность ИЛ-23 путем блокирования его взаимодействия с рецептором ИЛ-23 на поверхности клеток с последующим прерыванием опосредованных ИЛ-23 сигнальных, активирующих и цитокиновых каскадов. Клинические эффекты гуселькумаба при бляшечном псориазе связаны с блокадой сигнального пути ИЛ-23 [11, 12].

По данным клинических исследований гуселькумаб обладает рядом преимуществ: более высокой эффективностью в сравнении с ингибиторами ФНО- α , секукинумабом и устекинумабом, долгосрочным, устойчивым ответом на терапию, благоприятным профилем безопасности и минимальной иммуногенностью [13–18].

Применение препарата гуселькумаб позволяет достичь полного (PASI 100), почти полного (PASI 90) очищения и PASI 75 уже к 16-й неделе от начала терапии у 37,4, 73,3 и 91,2% пациентов соответственно, с последующим нарастанием доли пациентов с PASI 100/90/75 к 24-й неделе до 44,4, 80,2, 71,2% соответственно и удержанием достигнутых показателей эффективности в течение 4 лет на уровне 55,7% (49,1% на 52-й неделе), 82,2% (79,7% на 52-й неделе), 94,1% (93,8% на 52-й неделе) терапии соответственно [16, 18]. Гуселькумаб продемонстрировал превосходящую эффективность у пациентов с тяжелым и среднетяжелым псориазом в сравнении с адалимумабом и устекинумабом, в том числе у больных с недостаточным ответом на терапию данными препаратами. В исследованиях 3-й фазы (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) было показано, что гуселькумаб превосходит адалимумаб на 16 и 24-й неделях по количеству пациентов, достигших очищения кожи на 75, 90 и 100% (PASI 75, PASI 90, PASI 100 соответственно), а также по влиянию на долю пациентов, достигших полного/почти полного очищения кожи, при использовании показателя Investigator Global Assessment (IGA), равного 0 или 1 баллу (IGA 0/1) [19]. Соответствующие показатели PASI 90 на 16-й неделе были достигнуты на гуселькумабе у 73,3% по сравнению с 49,7% пациентов из группы адалимумаба в VOYAGE 1 и 70,0%

по сравнению с 46,8% пациентов из группы адалимумаба в VOYAGE 2 ($p < 0,001$ в обоих случаях) [16, 17].

В клинической практике одним из важных показателей эффективности применения ГИБП является интегративное понятие «выживаемость» терапии, включающее не только стойкое сохранение высоких показателей ответа PASI на протяжении длительного времени лечения, но и стабильное отсутствие побочных эффектов, осложнений терапии. Применение гуселькумаба обеспечивает длительный и стойкий эффект, так, достижение PASI 90 и PASI 100 на 1, 2, 3 и 4-м году терапии составляет 80,6, 83,3, 84,0, 84,3 и 49,7%, 51,8, 51,8, 57,1% соответственно [20], что и определяет, среди прочего, высокую «выживаемость» гуселькумаба, приверженность как врачей, так и пациентов к продолжению терапии этим препаратом.

Еще одним актуальным вопросом является лечение псориаза определенных (т. н. проблемных) локализаций (псориаз волосистой части головы, ладонно-подошвенный псориаз, инверсный, псориазическая ониходистрофия), что обусловлено торпидным течением, сложностями в выборе тактики ведения и выраженными отрицательными влияниями на качество жизни. Гуселькумаб достоверно превосходит адалимумаб в терапии «проблемного псориаза», демонстрируя устойчивый результат в течение года наблюдения [16, 18].

В прямом сравнительном исследовании эффективности и безопасности препаратов гуселькумаб и секукинумаб у пациентов с тяжелым и среднетяжелым псориазом было показано преимущество гуселькумаба в сравнении с секукинумабом в отношении доли пациентов, достигших PASI 90 к 48-й неделе терапии: 84,5 и 70,0% пациентов соответственно ($p < 0,001$) [14].

С целью оценки сравнительной эффективности и безопасности гуселькумаба по сравнению с другими ГИБП в индукционном периоде (10–16 недель) был проведен систематический обзор и сетевой метаанализ [21]. Согласно результатам анализа 45 РКИ с включением 24 515 пациентов гуселькумаб превосходит в эффективности адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, апремиласт, устекинумаб, тилдракизумаб и секукинумаб; препарат имеет благоприятное соотношение пользы и риска по сравнению с другими разрешенными к применению лекарственными средствами для лечения тяжелого и среднетяжелого псориаза. Следует отметить, что эффективность препарата не зависит от веса тела пациента [12].

«Эффект ускользания», или вторичная неэффективность ГИБП определяет смену тактики ведения пациентов, в том числе переключение на другой генно-инженерный препарат. В клинической практике это достаточно сложная задача, которая прежде всего касается выбора последующего препарата. Решение может быть достигнуто, например, при переключении на ГИБП с иным механизмом действия. В исследовании VOYAGE 1 и 2 у 73% пациентов, не достигших ответа на фоне 48-недельной терапии адалимумабом, отмечалось достижение ответа PASI 90 после переключения на терапию гуселькумабом [22]. В исследовании NAVIGATE прирост эффективности у пациентов с недостаточным ответом на устекинумаб при переключении их на терапию гуселькумабом составил 27% ($p < 0,001$) при оценке доли пациентов, достигших PASI 90 к 52-й неделе терапии [12, 13]. Таким образом, данные клинических исследований позволяют рекомендовать гу-

селькумаб в качестве препарата выбора при «эффекте ускользания» или недостаточной эффективности блокаторов ИФНО-а, ИЛ-17 и ИЛ-12/23.

Гуселькумаб характеризуется низкой иммуногенностью. Доля пациентов, у которых развились антитела к препарату, составила 5,5%, при этом не было отмечено влияния антител к препарату на показатели эффективности и безопасности проводимой терапии [12].

В клинических исследованиях гуселькумаб показал хороший профиль безопасности: менее 3% пациентов прекратили лечение из-за развития нежелательных явлений (НЯ) и менее 7% пациентов испытали серьезные нежелательные явления (СНЯ). Наиболее частыми НЯ были инфекции. При этом в клинических исследованиях не сообщалось о развитии у пациентов, получавших гуселькумаб, оппортунистических инфекций, реактивации туберкулеза или реакций гиперчувствительности [11].

Одним из потенциальных преимуществ ингибиторов ИЛ-23 является длительное поддержание высокого уровня ответа после прекращения лечения. В популяционном исследовании ингибитор ИЛ-12/23 (устекинумаб) показал более высокую выживаемость терапии и более благоприятный профиль безопасности по сравнению с ингибиторами ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб) и ингибиторами ФНО- α (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб) и апремиластом [23].

В клинических исследованиях среднее время потери ответа PASI 90 на терапию гуселькумабом составило 23 недели. После последней инъекции гуселькумаба 36% пациентов сохраняют ответ PASI 90, 60% пациентов — PASI 75 в течение 28 недель [17]. У 80% пациентов восстановление ответа PASI 90 отмечается уже после 3 введений гуселькумаба [24].

Псориаз нередко сочетается с системными коморбидными заболеваниями, включая метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет II типа, ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, патологию гепатобилиарной системы, воспалительные заболевания кишечника [1, 2]. При этом основными целями терапии пациентов с псориазом являются не только достижение очищения кожи, повышение качества жизни пациентов, но и влияние на коморбидности, что невозможно без подбора наиболее безопасного генно-инженерного препарата, не имеющего ограничений при применении у пациентов с наиболее значимыми сопутствующими заболеваниями [1].

Анализ безопасности терапии гуселькумабом, по данным объединенного анализа исследований 3-й фазы VOYAGE 1, VOYAGE 2 [25], показал, что через 2 года лечения препаратом не было отмечено случаев активного туберкулеза, реактивации латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ) как в группах пациентов без ЛТБИ, так и в группе пациентов с ЛТБИ+. В то же время два новых случая активного туберкулеза произошли с применением адалимумаба у пациентов с ЛТБИ-. Среди пациентов с ЛТБИ+ демографические данные соответствовали эпидемиологии туберкулеза; ЛТБИ чаще всего встречалась у пациентов из Азиатско-Тихоокеанского региона. У 9 пациентов с ЛТБИ+, которые не следовали протоколу лечения и не получали противотуберкулезную терапию на фоне лечения гуселькумабом, не отмечалась активация туберкулезной инфекции. Лечение противотуберкулезными препаратами в сочетании с применением гуселькумаба было

эффективным и безопасным в течение 2 лет терапии. Показатели повышенных АЛТ, АСТ чаще наблюдались у пациентов, получавших противотуберкулезные препараты, и скорее всего это не было связано с терапией гуселькумабом или адалимумабом. В целом результаты анализа показали, что гуселькумаб имеет хороший профиль безопасности. Механизм подавления ФНО- α затрагивает механизмы защиты от туберкулезной инфекции, в то время как механизм подавления ИЛ-23, вероятно, является безопасным и не вызывает активацию туберкулезной инфекции.

Клинический случай № 1

Пациент Ч., 1971 г.р., болен псориазом в течение 13 лет. Лечился амбулаторно топическими ГК средствами с хорошим эффектом. В сентябре 2014 г. отметил распространение высыпаний на кожу верхних и нижних конечностей, туловища, а также появление болей и припухание в области 2-го и 3-го пальцев левой стопы. По данным рентгенологического исследования выявлены признаки остеоартроза. Проконсультирован ревматологом, назначены нестероидные противовоспалительные препараты. В январе 2015 г. отмечалось ухудшение процесса, госпитализация в ГБУЗ ККВД с диагнозом: вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия. Индекс PASI 23 балла. Псориатический артрит (1–2-й степени тяжести). Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, жировой гепатоз печени, дискинезия желче-

выводящих путей, ожирение 2-й степени. В анализе крови: повышение СОЭ до 40 мм в час, С-реактивный белок 52 мг/л. Назначено лечение метотрексатом в дозировке 20 мг 1 раз в неделю. После 2 месяцев приема метотрексата отмечались улучшение кожного процесса (PASI 50), уменьшение боли в суставах. Однако после 6 месяцев терапии отмечено повышение трансаминаз крови в 3 и более раза (АЛТ-10² Е/л, АСТ 156 Е/л, ГГТ 235 Е/л), в связи с чем метотрексат был отменен. Учитывая распространенность кожного патологического процесса и появление болей и припухлости в области 4-го и 5-го пальцев правой стопы, пациенту был назначен препарат адалимумаб в дозировке 40 мг 1 раз в две недели. После 4-й инъекции пациент отмечал значительное улучшение кожного процесса, уменьшение болей в суставах, отсутствие припухлости. В анализе крови: СОЭ 20 мм в час, С-реактивный белок 10 мг/л, АЛТ-26 Е/л, АСТ 50 Е/л, ГГТ 42 Е/л. Констатируется достижение PASI 75.

Через 18 месяцев от начала приема препарата адалимумаб пациент отметил появление новых высыпаний, боли в области шейного отдела позвоночника. Был госпитализирован в стационарное отделение ГБУЗ ККВД. В анализе крови: СОЭ 45 мм в час, С-реактивный белок 50 мг/л. При осмотре: на коже волосистой части головы (затылочная область), туловища (грудь, спина, живот), верхних конечностей (разгибательные поверхности плеч, предплечий, локтевых суставов), нижних конечностей (передние и задние поверхности бедер, голени,



Рис. 1. Пациент Ч. до терапии
Fig. 1. Patient Ch. before therapy



Рис. 2. Пациент Ч. после терапии гуселькумабом (20 недель), PASI 100

Fig. 2. Patient Ch. after therapy with guselkumab (20 weeks), PASI 100

разгибательные поверхности коленных суставов) множественные инфильтрированные бляшки ярко-красного цвета, покрытые частично прилегающими серебристыми чешуйками. Индекс PASI 46 баллов. Отмечается деформация мелких суставов кистей и стоп.

Учитывая прогрессирование кожного процесса, суставного синдрома на фоне приема препарата адалимумаб («эффект ускользания»), наличие у пациента сопутствующих соматических заболеваний, в том числе патологии печени, пациенту был назначен препарат гуселькумаб (Тремфея) в дозе 100 мг в виде п/к инъекций, вторая инъекция через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель.

К 12-й неделе терапии гуселькумабом была отмечена выраженная положительная динамика: достижение PASI 90. После 4 инъекций был отмечен полный регресс высыпаний: достижение PASI 100. В клиническом анализе крови и в биохимическом анализе крови отклонений не выявлено. После 9 месяцев терапии ремиссия сохранялась, жалоб со стороны суставов нет.

Клинический случай № 2

Пациентка М., 1965 г.р., больна в течение 5 лет, когда после перенесенного стресса появились высыпания на коже волосистой части головы, верхних конечностей. Поставлен диагноз: вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, индекс PASI 26 баллов. Лечилась амбулаторно, периодически использовала ГКС мази. Во вре-

мя очередного обострения в связи с тяжестью кожного процесса (PASI 28 баллов) был назначен метотрексат 15 мг п/к, 1 раз в неделю в течение полугода. После 8 инъекций отмечалось незначительное улучшение: индекс PASI составил 19 баллов. Далее кожный патологический процесс протекал без улучшений, в связи с чем метотрексат был отменен, обострение возникло через 3 месяца после отмены: индекс PASI 34 балла. Пациентка была госпитализирована в стационарное отделение ГБУЗ ККВД. При осмотре: на коже волосистой части головы, туловища (грудь, спина, живот), верхних конечностей (разгибательные поверхности плеч, предплечий), нижних конечностей (передние и задние поверхности бедер, голени) множественные инфильтрированные по периферии папулы и бляшки ярко-красного цвета, покрытые частично прилегающими серебристыми чешуйками. В связи с неэффективностью применения метотрексата назначен препарат ацитретин 25 мг/сут, через 8 недель отмечено достижение PASI 75. На фоне приема ацитретина (6 месяцев) развились нежелательные явления: выраженная сухость кожи и слизистых, выпадение волос. Препарат был отменен. В ноябре 2019 г. — обострение кожного процесса: индекс PASI 31 балл. Сопутствующая соматическая патология: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа. Учитывая тяжесть, торпидность течения заболевания, отсутствие эффективности от ранее проводимых методов системного лечения, наличие «псориа-



Рис. 3. Пациентка М. до терапии
Fig. 3. Patient M. before therapy



Рис. 4. Пациентка М. после терапии гуселькумабом (6 месяцев), PASI 90
Fig. 4. Patient M. after therapy with guselkumab (6 months), PASI 90

за», рекомендована терапия препаратом гуселькумаб 100 мг по схеме. После необходимого стандартного обследования для исключения туберкулеза, гепатитов В и С проведена первая инъекция. После 2-й инъекции гуселькумаба отмечена положительная динамика: уменьшение папул, шелушения, инфильтрации, достижение PASI 50. После 6 месяцев лечения был отмечен регресс высыпаний, новых высыпаний нет, на месте разрешившихся элементов пятна вторичной гиперпигментации, отсутствие шелушения, достижение PASI 90. В клиническом анализе крови и в биохимическом анализе крови отклонений не выявлено.

Клинический случай № 3

Пациентка Б., 1958 г.р., болеет в течение 10 лет, когда впервые появились высыпания на коже верхних конечностей, туловища. К врачу не обращалась, лечилась самостоятельно народными средствами. В июне 2019 г. пациентка была госпитализирована в стационарное отделение ГБУЗ ККВД, был поставлен диагноз: вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия. Индекс PASI 18 баллов. Псориазический артрит 2-й степени активности, с поражением периферических суставов (межфаланговых суставов кистей и стоп) ФН 1–2-й ст. Назначены дезинтоксикационная терапия, гипосенсибилизирующая терапия, гепатопротекторы, метотрексат 20 мг 1 раз в неделю, наружная терапия. СОЭ 50 мм/час, С-реактивный белок 58 мг/л. Остальные показатели в пределах нормы. Пациентка выписана с улучшением, индекс PASI 50. После 5-й инъекции метотрексата отметила появление новых высыпаний. К врачу не обращалась.

В январе 2020 г. пациентка была госпитализирована в стационарное отделение ГБУЗ ККВД в тяжелом состоянии. При осмотре: на коже волосистой части головы, лица, занимая всю анатомическую область, туловища (грудь, спина, живот), верхних конечностей (разгибательные поверхности плеч, предплечий), нижних конечностей (передние и задние поверхности бедер, голени) множественные инфильтрированные папулы и бляшки ярко-красного цвета, склонные к слиянию, покрытые обильными серебристо-белыми чешуйками, боли в области суставов кистей и стоп. Со стороны суставов: жалобы на утреннюю скованность, боль в пятке при хождении, болезненность правого плечевого сустава. Проконсультирована ревматологом. Диагноз: вульгарный псориаз, тяжелая степень тяжести. Индекс PASI 40 баллов. Псориазический артрит. Сопутствующая соматическая патология: гипертоническая болезнь, аритмия, сахарный диабет 2-го типа, хронический гастрит, аутоиммунный тиреоидит. Лабораторные показатели: СОЭ 30 мм в час, С-реактивный белок 32 мг/л, АЛТ 80 Е/л, АСТ 110 Е/л, ГГТ 60 Е/л.

Учитывая прогрессирование кожного патологического процесса, после стандартного обследования пациентке был назначен гуселькумаб в дозе 100 мг в виде п/к инъекций по схеме.

Уже к 12-й неделе терапии гуселькумабом отмечена положительная динамика: уменьшение инфильтрации папул и бляшек, шелушения, констатировано достижение PASI 90. После 4 месяцев лечения был отмечен полный регресс высыпаний: PASI 100. В клиническом анализе крови и в биохимическом анализе крови отклонений не выявлено. После 6 месяцев терапии клиническая ремиссия сохраняется.



Рис. 5. Пациентка Б. до терапии
Fig. 5. Patient B. before therapy



Рис. 6. Пациентка Б. после терапии гуселькумабом (4 месяца), PASI 100
Fig. 6. Patient B. after therapy with guselkumab (4 months), PASI 100

Обсуждение результатов

Препарат гуселькумаб активно внедряется в практику дерматовенерологов для лечения псориаза среднетяжелого и тяжелого течения. Особенно актуально использование данного препарата при «ускользании эффекта» от ранее проведенной генно-инженерной биологической терапии. Представленные клинические случаи демонстрируют высокую эффективность препарата гуселькумаб у пациентов с псориазом и псориатическим артритом как у био-

наивных пациентов, так и у пациентов при неэффективности блокатора ФНО. Также клинические случаи демонстрируют высокую эффективность гуселькумаба в отношении достижения PASI 90 и PASI 100 у пациентов с тяжелым псориазом, в том числе в сочетании с ПА и сопутствующей коморбидной патологией. Лечение переносилось хорошо, нежелательных явлений в течение терапии не выявлено. Данные клинических исследований и практический опыт применения препарата определяют выбор гуселькумаба как препарата с лучшим на текущий период профилем эффективности, устойчивым профилем безопасности и возможностью применения у пациентов с сочетанной коморбидной патологией.

Выводы

Гуселькумаб является первым представителем класса ингибиторов ИЛ-23 и имеет ряд преимуществ перед существующей терапией. По данным мета-анализа гуселькумаб превосходит по эффективности в краткосрочной и, что особенно важно, в долгосрочной перспективе большинство ГИБП, в том числе ингибиторы ФНО- α , секукинумаб, устекинумаб [21, 26].

Гуселькумаб эффективен не только в отношении бляшечного псориаза, но и псориаза «проблемной» локализации (псориаз волосистой части головы, псориаз ладоней и подошв, псориатическая ониходистрофия), превосходя результаты применения адалимумаба. Благодаря своему механизму действия гуселькумаб практически лишен противопоказаний и особых указаний, связанных с использованием ингибиторов ФНО- α (сердечная недостаточность, аутоиммунное или демиелинизирующее заболевание) и ингибиторов ИЛ-17 (воспалительное заболевание кишечника, кандидоз слизистых оболочек и кожи) [17].

По данным клинических исследований гуселькумаб улучшает показатели качества жизни и трудоспособности, обладает благоприятным профилем безопасности. Терапия гуселькумабом характеризуется удобным режимом дозирования, а также низкими показателями иммуногенности и позволяет существенно повысить эффективность и переносимость проводимой терапии, в том числе у пациентов с недостаточным ответом на терапию адалимумабом и устекинумабом.

Гуселькумаб включен в российские клинические рекомендации РОДВК в 2020 г. по ведению больных псориазом [27]. Препарат показан следующим категориям пациентов: бляшечный псориаз средней и тяжелой степени тяжести с непрерывно рецидивирующим характером течения заболевания (частота госпитализаций в связи с обострением кожного процесса более 3 раз в год), выраженным нарушением качества жизни, при отсутствии эффекта или при плохой переносимости/наличии противопоказаний к применению системных противовоспалительных препаратов (метотрексат, ацитретин, циклоспорин или генно-инженерные биологические препараты) или угрозе утраты трудоспособности и инвалидизации. Отмечается эффективность гуселькумаба у пациентов с псориазом ногтей, волосистой части головы, ладонно-подошвенной области. Эффективность препарата не зависит от веса пациентов.

Опыт применения гуселькумаба в реальной клинической практике показал его высокую эффективность

у пациентов с тяжелым бляшечным псориазом, «проблемным» псориазом, в том числе в сочетании с ПА и другой коморбидной патологией. Долгосрочные данные клинического исследования VOYAGE 1 (204 недели) свидетельствуют об устойчивом поддержании высокого

уровня ответа на препарат по показателям PASI 100, PASI 90, PASI 75, IGA 0, IGA 0/1 и, что не менее важно, показателей качества жизни пациентов, что может определять выбор препарата с учетом хронического, прогрессирующего характера течения заболевания. ■

Литература/References

1. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориатическая болезнь. М., 2014;264 с. [Potekaev N.N., Kruglova L.S. Psoriatic disease. M., 2014;264 p. (In Russ).]
2. Abuabara K. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the United Kingdom. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):586–592.
3. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:377–90.
4. Van de Kerkhof PC, Reich K, Kavanaugh A, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Langley RG, Paul CF, Puig L, Lebwohl. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(10).
5. Насонов Е.Л. Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010;752 с. [Nasonov EL. Rheumatology: clinical guidelines. M.: GEOTAR-Media, 2010;752 p. (In Russ).]
6. Кубанова А.А. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии // Вестник дерматологии и венерологии. 2010;№1:35–47. [Kubanova AA. Immune mechanisms of psoriasis. A new strategy for biological treatment // Vestnik of dermatology and venereology. 2010;No.1:35–47. (In Russ).]
7. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol*. 2018;201(6):1605–1613.
8. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(5):111–119.
9. Yang L, Li B, Dang E, et al. Impaired function of regulatory T cells in patients with psoriasis is mediated by phosphorylation of STAT3. *J Dermatol Sci*. 2016;81(2):85–92.
10. Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, van Erp PE, et al. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(9):1853–1860.
11. Puig L. Guselkumab for the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(6):589–597. doi: 10.1080/1744666X.2019.1601014.
12. Инструкция по медицинскому применению гуселькумаба ЛП-005686 от 28.05.2020. [Электронный ресурс]. <http://grls.rosminzdrav.ru> (Дата обращения: 28.07.2020).
13. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):114–123. doi:10.1111/bjd.15750.
14. Reich K, Armstrong April W, Langley Richard G, Flavin S, Randazzo B, Li S, Hsu Ming-Chun, Branigan P, Blauvelt A. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial *Lancet* 2019;394:831–39.
15. Late Breaking [Электронный ресурс]. № 81201238. С. 1–9. URL: https://www.events.mondial.at/ei/2018/Downloads/Late_Breaking_Abstracts_1–8.pdf.
16. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi YS, Shen YK. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator. *J. Am. Acad. Dermatol. Elsevier Inc*, 2017;T.76:№3:P.405–417.
17. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi YS, Randazzo B, Li SZ, Shen, Gordon K.B. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYA. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76:418–431.
18. Griffiths CEM, et al. Continuous treatment with guselkumab maintains clinical responses through 4 years in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from VOYAGE 1. *J Dermatolog Treat*. 2020;Jul13;1–9. doi: 10.1080/09546634.2020.1782817. Online ahead of print.
19. Langley RG, Feldman SR, Nyrady J, van de Kerkhof P, Papavassilis C. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(1):23–31. doi: 10.3109/09546634.2013.865009.
20. Griffiths CEM. Fall Clinical Dermatology Conference; October 17–20, 2019; Las Vegas, NV. www.mhra.gov.uk/yellowcard.
21. Cameron C, Druchok C, Hutton B, McElligott S, Nair S, Schuber A, Situ A, Varu A, Villacorta R. Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis During Induction Phase: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*. 2019;4:81–92.
22. Griffiths CEM, Radtke MA, Youn SW, Bissonnette R, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, You Y, Shen Y-K, Strober B. Clinical response after guselkumab treatment among adalimumab PASI 90 nonresponders: Results from the VOYAGE 1 and 2 trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 79, Issue 3, AB78.
23. Lunder T, Puig L, Tsai TF, Bhutani T, Ramachandran P, Uy J, Song M, You Y, Gooderham M, Lebwohl M. Drug survival of biological therapy is showing class effect: updated results from Slovenian National Registry of psoriasis. *Int. J. Dermatol*. 2019. С. ijd.14429.
24. Gordon KB, Armstrong AW, Foley P, et al. Guselkumab Efficacy after Withdrawal Is Associated with Suppression of Serum IL-23-Regulated IL-17 and IL-22 in Psoriasis: VOYAGE 2 Study. *J Invest Dermatol*. 2019;139(12):2437–2446.e1. doi: 10.1016/j.jid.2019.05.016.
25. Puig L, Tsai TF, Bhutani T, Ramachandran P, Uy J, Song M, You Y, Gooderham M, Lebwohl M. Safety in moderate-to-severe plaque psoriasis patients with latent tuberculosis treated with guselkumab and antituberculosis treatments concomitantly: results from pooled phase 3 VOYAGE 1 & VOYAGE 2 trials *Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 Apr 14. doi: 10.1111/jdv.16460.

26. Armstrong April W, Puig L, Joshi A, et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020;156(3):258–269. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4029

27. Клинические рекомендации. Псориаз. 2020. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/866> (Дата обращения: 23.07.2020). [Clinical guidelines. Psoriasis. 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/866> (Date accessed: 23.07.2020) (In Russ).]

Информация об авторах

Алкес Асланчериевич Хотко — к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края; e-mail: alkes@inbox.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8688-4876>

Марина Юрьевна Помазанова — заведующая женским стационарным отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края; e-mail: mmm-marusya-mmm@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0122-5319>

Лариса Сергеевна Круглова — д.м.н., проректор по учебной работе, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; e-mail: kruglovals@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

Information about the authors

Alkes A. Hotko — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for General Medicine State budgetary Healthcare institution “Clinical dermatovenerologic dispensary» of the Ministry of healthcare of Krasnodar region; e-mail: alkes@inbox.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8688-4876>

Marina Yu. Pomazanova — Dermatovenerologist, Head of the female in patient department State budgetary Healthcare institution “Clinical dermatovenerologic dispensary» of the Ministry of healthcare of Krasnodar region; e-mail: mmm-marusya-mmm@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0122-5319>

Larisa S. Kruglova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of the Dermatovenerology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Affairs Management Department of President of Russian Federation; e-mail: kruglovals@mail.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

Статья поступила в редакцию: 18.08.2020

Принята к публикации: 07.09.2020

Дата публикации: 12.11.2020

Submitted: 18.08.2020

Accepted: 07.09.2020

Published: 12.11.2020

<https://doi.org/10.25208/vdv1120-2020-96-4-60-66>

Вульгарный псориаз и плоскоклеточный рак у больного дискоидной красной волчанкой

© Дубенский В.В., Некрасова Е.Г., Александрова О.А., Муравьева Е.С.

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России
170642, Россия, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

Описан редкий случай сочетания вульгарного псориаза и плоскоклеточного рака полового члена у больного с дискоидной красной волчанкой. Приведены данные литературы по коморбидности дерматозов.

Ключевые слова: псориаз, дискоидная красная волчанка, плоскоклеточный рак, коморбидность.

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

Для цитирования: Дубенский В.В., Некрасова Е.Г., Александрова О.А., Муравьева Е.С. Вульгарный псориаз и плоскоклеточный рак у больного дискоидной красной волчанкой. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(4):60–66. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1120-2020-96-4-60-66>

Vulgar psoriasis and squamous cell carcinoma in a patient with discoid lupus erythematosus

© Valery V. Dubensky, Elizaveta G. Nekrasova, Olga A. Alexandrova, Ekaterina S. Muravyova

Tver State Medical University
Sovetskaya str., 4, Tver, 170642, Russia

A rare case of a combination of vulgar psoriasis and squamous cell carcinoma of the penis in a patient with discoid lupus erythematosus is described. The literature data on the comorbidity of dermatoses are given.

Keywords: psoriasis, discoid lupus erythematosus, squamous cell carcinoma, comorbidity.

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

For citation: Dubensky VV, Nekrasova EG, Alexandrova OA, Muravyova ES. Vulgar psoriasis and squamous cell carcinoma in a patient with discoid lupus erythematosus. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020;96(4):60–66.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1120-2020-96-4-60-66>

В последние годы врачи различных специальностей достаточно часто используют понятие «коморбидность». Под *коморбидностью* понимают сочетание хронических заболеваний и синдромов, патогенетически взаимосвязанных друг с другом или совпадающих по времени у одного пациента [1–4]. Имеются указания на риск повышения коморбидности с возрастом: с 10% у больных младше 19 лет и до 80% у лиц 80 лет и старше [5]. При этом учитывают, что коморбидность может оказывать влияние на течение, клинические проявления, возникновение осложнений, лечение и прогноз. При псориазе наиболее часто из коморбидных состояний рассматривают: *ожирение, метаболический синдром, заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, депрессивные состояния и др.* [2, 3, 6–8]. В литературе описаны сочетания псориаза с другими заболеваниями кожи: *витилиго, вульгарной пузырчаткой, склеродермией, ихтиозом* [9–12].

«Псориаз — системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами...» [13]. Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи и встречается у 1–2% населения развитых стран [5–7, 13]. Генетический компонент в развитии псориаза составляет 60–70%, доля средовых факторов варьирует от 30 до 40%. Полигенность при псориазе объясняет разнообразие симптомов, особенностей течения и осложнений этого хронического дерматоза [4, 5, 14].

Красная волчанка (КВ) — «мультифакториальное аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани, поражающее различные органы и системы и имеющее широкий спектр клинических проявлений» [13].

Заболеваемость кожными формами КВ составляет 3,0–4,2 случая на 100 000 населения в год, при этом больные с дискоидной формой красной волчанки (ДКВ) составляют 70–80%. Дебют заболевания чаще всего отмечается в возрасте от 20 до 40 лет, женщины болеют чаще мужчин [13, 17].

Исследования генетических механизмов указывают на перекрытие некоторых локусов, связанных с псориазом, и локусов других аутоиммунных или воспалительных заболеваний. Установлено, что вариант гена IL-23R оказался ассоциированным с псориазом, болезнью Крона, псориатическим артритом и болезнью Бехтерева — Штрюмпелля — Мари. Возможно, это объясняется активизацией при данных состояниях Th17 клеток через рецептор IL-23R [14–16]. Фактором риска при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и сахарном диабете 1-го типа является ассоциированный с псориазом ген TNFAIP3 [5, 17].

Плоскоклеточный рак полового члена нередко возникает у необрезанных мужчин (или с фимозом в анамнезе), болевших в прошлом аногенитальными бородавками, эритроплазией Кейра, склероатрофическим лихеном [17]. Высокий риск развития плоскоклеточного рака полового члена и мошонки может быть обусловлен ПУВА терапией половых органов по поводу псориаза, возможно развитие на месте рубцовой атро-

фии при красной волчанке, в области посттравматических рубцов или длительно незаживающих ран (имеет худший прогноз и чаще рецидивирует после лечения) [18, 19].

В качестве иллюстрации представлен клинический случай развития распространенного вульгарного псориаза у больного хронической дискоидной красной волчанкой с последующим развитием у этого больного плоскоклеточного рака головки полового члена.

Больной Н., 57 лет, в декабре 2019 г. поступил в дерматовенерологическое отделение ГБУЗ Центра специализированных видов медицинской помощи им. В.П. Аваева (г. Тверь) с жалобами на высыпания на коже лица, сопровождающиеся незначительным зудом и жжением. Из анамнеза известно: болен с весны 1986 г., когда на коже щек появились розоватые пятна с шелушением, в дальнейшем они увеличились и распространились на кожу волосистой части головы, с выпадением волос в очагах. Больной обратился к дерматологу городской больницы г. Санкт-Петербурга, где был поставлен диагноз: *дискоидная красная волчанка*. Обследован ревматологом, системная красная волчанка исключена. Получал стационарное лечение 1 раз в 2–3 года до 2000 г. В связи со сменой места жительства в 2000 г. обратился к дерматологу ГБУЗ Центра специализированных видов медицинской помощи им. В.П. Аваева (г. Тверь) с жалобами на появление высыпаний на коже живота, верхних и нижних конечностей, был поставлен диагноз: *вульгарный псориаз*. Сопутствующий диагноз: *дискоидная красная волчанка в стадии ремиссии*. Получал стационарное лечение 1 раз в 2 года, последняя госпитализация в 2014 г. В период с 2015 до 2019 г. самостоятельно лечился топическими препаратами по поводу дискоидной волчанки и псориаза, от системной терапии отказался. В июле 2019 г. обратился к урологу по поводу врожденного фимоза полового члена, и больному в плановом порядке было проведено обрезание крайней плоти. На месте вмешательства, со слов больного, образовались незаживающие язвы. Гистологическое исследование не проводилось.

Дерматологический статус

Патологический процесс локализуется на коже головы, туловища, верхних и нижних конечностей, наружных гениталий. На коже головы — на волосистой части (лобная, височная и теменная области), ушных раковин (ладьевидные ямки), щек, подбородка, передней и боковых поверхностей шеи. Распространенность очагово-диссеминированная, на лице — симметричная; воспаление неострое. Имеются очаги розово-красного цвета округлых, овальных и неправильных очертаний размером от двухрублевой монеты до 8×12 см. В очагах определяются зоны: *эритемы, инфильтрации и фолликулярного гиперкератоза, рубцовой атрофии* (рис. 1 а, б). Положительны симптомы «дамского каблучка», «апельсиновой корки», *Бенье — Мещерского* [13, 17]. На коже ладьевидных ямок ушных раковин — участки локальной атрофии. На волосистой части головы — участки стойкой рубцовой алопеции. На красной кайме верхней и нижней губы — проявления типичной формы хейлита (застойные участки кожи с плотными чешуйками и атрофией красной каймы), а на слизистой твердого неба и щек — типичной и экссудативно-гиперемической



а



б

Рис. 1. Больной Н., 57 лет, проявления ДКВ
 Fig. 1. Patient N., 57 years old, manifestations of DLE

формы стоматита при ДКВ (рис. 2). На коже конечностей (разгибательные поверхности), плеч, предплечий, живота, ягодиц, нижних конечностей (кожа задней поверхности бедер, в области коленных суставов, передне-боковая поверхность голени) имеется монотипная папулезная сыпь ярко-розового цвета, элементы размером от лентикулярных до бляшек, покрытые мелко- и среднепластинчатыми чешуйками серебристо-белого цвета (рис. 3 а—в). Папулы склонны к периферическому росту и слиянию. Положительны феномены «стеаринового пятна», «терминальной пленки» и «кровавой росы». Отмечается изоморфная реакция на местах расчесов и инъекций. Также на коже голени наблюдается поствоспалительная гипопигментация. Ногтевые пластины обеих кистей (I—V пальцы) с явлениями онихолизиса, дистрофических изменений (продольная исчерченность и симптом «наперстка») и «масляных пятен».

Наружные гениталии развиты правильно, органы мошонки без видимых патологических изменений, наружный листок крайней плоти удален, головка полового члена гиперемирована и отечна. Имеются язвенные дефекты (5) неправильных очертаний, с четкими границами, размером от 3×4 до 7×8 мм. Поверхность язв покрыта серозно-гнойными корками, легко кровоточит; по периферии дефектов — плотные чешуйко-корки (рис. 4). Отмечается болезненность в покое и при пальпации. Пальпаторно определяется незначительный болезненный инфильтрат в основании. Паховые лимфатические узлы не пальпируются.



Рис. 2. Больной Н., 57 лет. Стоматит и хейлит при ДКВ
 Fig. 2. Patient N., 57 years old. Stomatitis and cheilitis of DLE



а



б

Рис. 3. Больной Н., 57 лет: а — псориазные высыпания, б — псориазные высыпания с гипопигментацией

Fig. 3. Patient N., 57 years old: а — psoriatic rashes, б — psoriatic rashes with hypopigmentation

Лабораторные исследования

LE клетки не обнаружены. Клинический анализ крови: лейкоциты $4,52 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,66 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 152 г/л, тромбоциты $162 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 49,8%, лимфоциты 35,2%, моноциты 13,9%, эозинофилы 0,7%, базофилы 0,4%, СОЭ 11 мм/ч. Биохимический анализ крови: АЛТ 23 Е/л, АСТ 18,9 Е/л, общий белок 75,6 г/л, билирубин общий 17,3 мкмоль/л, креа-



Рис. 4. Больной Н., 57 лет. Проявление плоскоклеточного рака полового члена
Fig. 4. Patient N., 57 years old. Manifestation of squamous cell carcinoma of the penis

тинин 82 мкмоль/л, холестерин 5,44 ммоль/л, глюкоза 5,25 ммоль/л, щелочная фосфатаза 88 Е/л, триглицериды 1,63 ммоль/л, мочевины 5,3 ммоль/л. Общий анализ мочи, суточный белок в моче — в пределах нормы. Антитела к вирусному гепатиту С (НСVAg), австралийский антиген (HBsAg), MRP, РПГА — отрицательные, ИФА на АТ к ВИЧ — отрицательные.

Гистологическое исследование фрагмента очага на лице (один кусочек кожи). Определяются атрофия эпидермиса, гиперкератоз устьев и расширение волосяных фолликулов, незначительная вакуолизация клеток базального и шиповатого слоев. Граница между эпидермисом и дермой представлена в виде инфильтрированного слоя коллагеновых волокон. Отдельные перифолликулярные лимфоцитарные инфильтраты. Клеточные элементы: гистиоциты, фибробласты, плазматические клетки. В гиподерме — периваскулярные инфильтраты и участки дезорганизации коллагена. **Заключение:** морфологические изменения соответствуют хронической форме красной волчанки.

Цитологическое исследование. В соскобе с головки полового члена (язвенной поверхности) обнаружены атипичные клетки эпителия. **Рекомендовано** гистологическое исследование.

23.01.2020 в Тверском областном онкологическом диспансере проведено хирургическое лечение с операционной биопсией: резекция полового члена под эндотрахеальным наркозом. *Гистологическое исследование:* изъязвленный умеренно дифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак головки полового члена с инфильтрацией спонгиозного и кавернозных тел. Сосудистая периневральная инвазия (+). Граница резекции в пределах здоровых тканей. **Заключение онкоконсилиума:** рак полового члена, умеренно дифференцированный рак T2N0M0, 2-я ст., 2-я клиническая группа.

Представленное клиническое наблюдение случая распространенного псориаза и плоскоклеточного рака полового члена у пациента с дискоидной красной волчанкой является иллюстрацией возможной

коморбидности хронических дерматозов и онкологического заболевания. При этом верификация диагноза хронического дерматоза требует проведения дополнительных морфологических исследований и необходим междисциплинарный подход для диагностики онкологического заболевания. Сочетание хронических дерматозов является клиническим маркером глобальной аутоиммунной дисфункции организма и может осложняться более частой онкологической патологи-

ей по сравнению с общепопуляционными показателями. Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность неблагоприятного исхода заболевания, определяет характер и тяжесть осложнений, затрудняет лечение. Наличие красной волчанки и плоскоклеточного рака затрудняет выбор системного лечения: больному противопоказана фототерапия, циклоспорин и некоторые биологические препараты. ■

Литература/References

1. Бакулев А.А., Штода Ю.М., Утц С.Р. К вопросу о коморбидности при псориазе. Саратовский научно-практический журнал. 2014;10(3):537–539. [Bakulev AA, Shtoda YuM, Utts SR To the question of comorbidity in psoriasis. *Saratov Scientific and Practical Journal*. 2014;10(3):537–539. (In Russ).]
2. Баткаева Н.В., Баткаев Э.А., Гитинова М.М., Маляренко Е.Н., Головинов А.И. Особенности заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза. Вестник РУДН. Медицина. 2018;22(1):92–101. [Batkaeva NV, Batkaev EA, Gitinova MM, Malyarenko EN, Golovinov AI. Features of diseases of the cardiovascular system in patients with severe and moderate forms of psoriasis. *RUDN University Bulletin. Medicine*. 2018;22(1):92–101 (In Russ).]
3. Батыршина С.В., Садыкова Ф.Г. Коморбидные состояния у больных псориазом. Практическая медицина. 2014;8(84):32–35. [Batyrschina SV, Sadykova FG. Comorbid conditions in patients with psoriasis. *Practical medicine*. 2014;8(84):32–35. (In Russ).]
4. Van Weel C, Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet*. 2006;367:550–1.
5. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориазная болезнь. М.: Группа МДВ. 2014;27,97. [Potekaev NN, Kruglova LS. *Psoriatic disease*. M.: Group MDV, 2014;27,97. (In Russ).]
6. Мишина О.С. Коморбидный фон у людей с псориазом, проживающих в России. Вестник национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2014;9(4):61. [Mishina OS. Comorbid background in people with psoriasis living in Russia. *Bulletin of the national medical and surgical Center N.I. Pirogova*. 2014;9(4):61. (In Russ).]
7. Langan SM, Seminara NM, Shin DV, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population — based study in the United Kingdom. *J. Invest Dermatol*. 2012;132:556–62.
8. Yang YW, Keller JJ, Lin HC. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population- based study. *Br. J. Dermatol*. 2011;165:1037–43.
9. Гюльалиев Д.М. Сочетание склеродермии и псориаза. Клиническая дерматология и венерология. 2015;14(4):20–22. [Gyulaliev DM. Combination of scleroderma and psoriasis. *Clinical dermatology and venereology*. 2015;14(4):20–22. (In Russ).]
10. Дубенский В.В., Некрасова Е.Г., Муравьева Е.С., Александрова О.А., Гутянская Е.Ю. Псориаз у больной витилиго. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017;20(4):232–233. [Dubensky VV, Nekrasova EG, Muraveva ES, Alexandrova OA, Gutjanskaya EYu. Psoriasis in a vitiligo patient. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2017;20(4):232–233. (In Russ).]
11. Ковкова Г.Ю., Шабанова А.А., Матусевич С.Л., Бахлыкова Е.А. Сочетание псориаза и вульгарной пузырчатки у одного больного: клиническое наблюдение. Клиническая дерматология и венерология. 2018;1:34–38. [Kovkova GYu, Shabanova AA, Matusевич SL, Bakhlykova EA. Combination of psoriasis and vulgar pemphigus in one patient: clinical observation. *Clinical dermatology and venereology*. 2018;1:34–38. (In Russ).]
12. Тлиш М.М., Катханова О.А., Наатъж Ж.Ю., Поповская Е.Б., Сычева Н.Л. Псориаз у больного икhtiозом. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015;18(2):34–39. [Tlis MM, Kathanova OA, Naatig JY, Popovskaya EB, Sycheva NL. Psoriasis in a patient with ichthyosis. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2015;18(2):34–39. (In Russ).]
13. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. М.: Деловой экспресс. 2016;395–405;415–470. [Russian society of dermatovenereologists and cosmetologists. *Federal clinical guidelines. Dermatovenereology*. 2016;395–405;415–470. (In Russ).]
14. Asumalahti K, Laitinen T, Iitkonen-Vatjus R, et al. A candidate Gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum Mol genet*. 2000;9:1533–42.
15. Piruzian ES, Nikol'skaia TA, Abdeev RM, et al. Transcription factor AP-1 components as a psoriasis candidate genes. *Mol Biol (Mosk)*. 2007 Nov Dec;41(6):1069–80.
16. Piruzian ES, Sobolev VV, Abdeev RM, et al. Study of the molecular mechanisms of pathogenesis of immunological inflammatory disorders using psoriasis as an example. *Acta naturae*. 2009;(3):139–50.
17. Голдсмит Лоуэлл А., Стивен И. Кац, Барбара А. Джилквест, Эми С. Паллер, Дэвид Дж. Леффель, Клаус Вольф. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Т. 2. Второе издание. 2016;1425–1437;2104–2122. [Goldsmith Lowell A, Stephen I Katz, Barbara A Gilcrest, Amy S Paller, David J Leffel, Klaus Wolf. *Dermatology Fitzpatrick in clinical practice*. V. 2. Second edition. 2016;1425–1437;2104–2122. (In Russ).]
18. Тополянская С.В. Плоскоклеточный рак кожи при системной красной волчанке: собственное наблюдение и обзор литературы. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020;5:390–397. [Topolyanskaya SV. Squamous cell carcinoma of the skin in systemic lupus erythematosus: own observation and review of the literature. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;5:390–397. (In Russ).]
19. Плоскоклеточный рак кожи. Клинические рекомендации. 2020. [Электронный ресурс]. URL: https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/ploskokletochnyj_rak_kozhi.pdf. (дата обращения: 22.07.2020). [Squamous cell carcinoma of the skin. *Clinical guidelines*. 2020. [Electronic resource]. URL: https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/ploskokletochnyj_rak_kozhi.pdf. (date of the application: 22/07/2020) (In Russ).]

Информация об авторах

Валерий Викторович Дубенский — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии Тверского государственного медицинского университета Минздрава России

Елизавета Георгиевна Некрасова — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии Тверского государственного медицинского университета Минздрава России; тел.: 8 (903) 804-07-70; e-mail: nekrasova-7@mail.ru

Ольга Александровна Александрова — ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии Тверского государственного медицинского университета Минздрава России

Екатерина Сергеевна Муравьева — ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии Тверского государственного медицинского университета Минздрава России

Information about the authors

Valery V. Dubensky — Dr. Sci. (Med.), Prof., head of the Department of Dermatovenereology with a course of cosmetology at Tver State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Elizaveta G. Nekrasova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Dermatovenereology with a course of cosmetology at the Tver State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: 8 (903) 804-07-70; e-mail: nekrasova-7@mail.ru

Olga A. Aleksandrova — Assistant of the Department of Dermatovenereology with a cosmetology course at Tver State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Ekaterina S. Muravyova — Assistant of the Department of Dermatovenereology with a cosmetology course at Tver State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Статья поступила в редакцию: 10.04.2020

Принята к публикации: 28.09.2020

Дата публикации: 12.11.2020

Submitted: 10.04.2020

Accepted: 28.09.2020

Published: 12.11.2020

<https://doi.org/10.25208/vdv518-2020-96-4-67-71>

Болезнь острова Меледа, или кератодермия Меледа

© Абдувахитова И.Н.¹, Тохтаев Г.Ш.², Сафаров Х.Х.²

¹ Ташкентский областной кожно-венерологический диспансер
100185, Узбекистан, г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. 1-я Катартал, д. 2А

² Ташкентская медицинская академия
100109, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фараби, д. 2

Кератодермия — группа дерматозов, характеризующихся нарушением процессов ороговения, избыточным рогообразованием преимущественно в области ладоней и подошв. В настоящее время описано более 20 различных видов кератодермий. Под нашим наблюдением в Ташкентском областном КВД в отделении дерматологии находился больной Ж. 2007 года рождения, который проходил стационарное лечение по поводу болезни острова Меледа. Высыпания локализовались в области ладоней и подошв. Наблюдалось изменение ногтевых пластинок в виде подногтевого гиперкератоза и дистрофии. В результате стационарного лечения (12 суток) роговые наслоения на ладонях и подошвах уменьшились, особенно в центральной части. Снизилась выраженность воспалительных явлений, гиперкератотических наслоений, уменьшилась площадь поражения и интенсивность зуда. Пациент был выписан из стационара с клиническим улучшением. Данный случай представляет определенный интерес для практических дерматовенерологов как редко встречающийся дерматоз.

Ключевые слова: кератодермия Меледа, аутосомно-рецессивный, кератоз, акантоз, клинический случай.

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

Для цитирования: Абдувахитова И.Н., Тохтаев Г.Ш., Сафаров Х.Х. Болезнь острова Меледа, или кератодермия Меледа. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(4):67–71.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv518-2020-96-4-67-71>

Disease of the island of Meleda or keratoderma of Meleda

© Indira N. Abduvaxitova¹, G'ayratillo Sh. Toxtayev², Kholikjon Kh. Safarov²

¹ Dermatovenerologic dispensary of Tashkent region
1st. Katartal str., 2A, Tashkent, 100185, Uzbekistan

² Tashkent Medical Academy
Farabi str., 2, Tashkent, 100109, Uzbekistan

Keratoderma is a group of dermatoses characterized by a violation of keratinization processes, excessive horn formation mainly in the area of the palms and soles. Under our supervision in the Tashkent regional skin and venereal clinic in the Department of dermatology was a patient Z. born in 2007, who was undergoing inpatient treatment for Meleda island disease. The rash is localized in the area of the palm and soles, changes and dystrophy of the nails. As a result of inpatient treatment (12 days), the Horny layers on the palms and soles decreased, especially in the Central part. All the cracks have fused, no new ones have been found. The severity of inflammatory phenomena, hyperkeratotic layers decreased, the area of the lesion and the intensity of itching decreased. The patient was discharged from the hospital with clinical improvement. This case is of particular interest to practical dermatovenerologists as a rare dermatosis.

Keywords: keratoderma, Meleda, autosomal recessive, keratosis, acanthosis, case report.

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

For citation: Abduvaxitova IN, Toxtayev GSh, Safarov KKh. Disease of the island of Meleda keratoderma or Meleda. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020;96(4):67–71. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv518-2020-96-4-67-71>

Актуальность

Кератодермия — группа дерматозов, характеризующихся нарушением процессов ороговения, избыточным рогообразованием преимущественно в области ладоней и подошв [1]. Наблюдаются как очаговые формы (точечные, полосовидные, мозолеподобные), так и диффузные кератодермии Унны — Тоста, Папийона — Лефевра и болезнь острова Меледа. Эти генодерматозы могут быть изолированными или ассоциированными с кератозами другой локализации, кератодермальной дисплазией и воспалением. Кератодермии без сопутствующих симптомов обычно имеют аутосомно-доминантное наследование, а с сопутствующими проявлениями — аутосомно-рецессивное, и обычно они диффузные [2].

Кератодермия острова Меледа (Mal de Meleda, кератоз наследственный трансгредидентный) — форма наследственной диффузной кератодермии, отличающаяся переходом кератоза с ладонно-подошвенных поверхностей на тыл кистей, стоп, области локтевых, коленных суставов (кератодермия трансгредидентная). Впервые болезнь острова Меледы была описана Луко Стуличем (Luko Stulic) в 1826 г. у жителей острова Меледы (Млет, Хорватия) в Адриатическом море [3]. Тип наследования — аутосомно-рецессивный, вызван биаллельными мутациями в ARS гене (расположен на хромосоме 8q24.3), кодирующем SLURp1 (секретируемый белок Lu-6/PLAUR 1) [4]. Первые проявления болезни возникают в детском возрасте в виде стойкой эритемы с шелушением кожи ладоней и подошв. В дальнейшем ороговение кожи усиливается, и к 15–20 годам на ладонях и подошвах видны массивные роговые наслоения желто-коричневого цвета, лежащие компактными пластинами, эритема сохраняется лишь в виде фиолетово-лилового ободка шириной несколько миллиметров по периферии очага [5]. Кератодермии нередко сопутствует дистрофия ногтей (подногтевой гиперкератоз, койлонихия, вдавления, исчерченность ногтевых пластинок, онихогрифоз). Болезнь острова Меледа иногда сочетается с атопией, у части больных возникают осложнения грибковой и пиококковой инфекциями. В тяжелых случаях может происходить спонтанная ампутация дистальных фаланг [3]. Волосы и зубы обычно не изменены. С возрастом интенсивность клинических проявлений может уменьшаться [6].

Для гистологической картины этого дерматоза характерны гиперкератоз, паракератоз, гипергранулез и акантоз (в эпидермисе), небольшой хронический воспалительный инфильтрат из лимфоцитов и гистиоцитов (в сосочковом слое дермы) [7]. Характерен локальный гипергидроз, поверхность очагов кератоза обычно влажная, с черными точками выводных протоков потовых желез. Роговые наслоения переходят на тыльную поверхность кистей, стоп, области локтевых и коленных суставов, на их поверхности образуются болезненные глубокие трещины (особенно в области пяток) [5].

В круг дифференциальной диагностики наследственной кератодермии ладоней и подошв включают ряд дерматозов, в частности кератодермии: дисменорейную, климактерическую, псориагическую, ладонно-подошвенные сифилиды, болезнь Девержи, тилотическую экзему, мозоли, бородавки, а также синдром Папийона — Лефевра [6].

Описание случая

Под нашим наблюдением в Ташкентском областном КВД в отделении дерматологии находился больной Ж. 2007 года рождения, который проходил стационарное лечение по поводу болезни острова Меледа в декабре 2018 г. (рис. 1–4). Повторный осмотр был сделан в ноябре 2019 г. (рис. 5, 6).



Рис. 1. Кератодермия Меледа
Fig. 1. Mal de Meleda disease



Рис. 2. Кератодермия Меледа
Fig. 2. Mal de Meleda disease



Рис. 3. Кератодермия Меледа
Fig. 3. Mal de Meleda disease



Рис. 4. Кератодермия Меледа
Fig. 4. Mal de Meleda disease



Рис. 5. Кератодермия Меледа
Fig. 5. Mal de Meleda disease

Жалобы: на уплотнение кожи стоп и ладоней, затруднение при ходьбе, изменение ногтевых пластинок.

Субъективно: зуд и боль.

Anamnesis morbi: со слов матери, считает больным своего ребенка с двух лет. Развитию гиперкератоза предшествовала эритема. После 3–4 месяцев вся кожа ладоней и подошв приобрела белый цвет, а в 6 месяцев на этих местах появилось уплотнение. Отмечалось прогрессирование патологического процесса. В течение 2–3 лет высыпания распространились на тыльную сторону кистей и стоп, а к 9 годам поражение кожи стало по типу «перчатки и носки». Анамнез отягощен тем, что у его отца тоже есть аналогичные поражения кожи. Пациент регулярно получает амбулаторное и стационарное лечение.

Status localis: кожный патологический процесс носит хронический воспалительный, симметричный характер. Высыпания локализуются в области ладоней и подошв, с изменением и дистрофией ногтевых пластин. Элементами поражения являются гиперкератоз, трещины, пигментация. На момент осмотра наблюдались толстые



Рис. 6. Кератодермия Меледа после лечения
Fig. 6. Mal de Meleda disease after treatment

роговые наслоения желто-коричневого оттенка с глубокими трещинами. По периферии эритематозно-лиловая кайма шириной 2–3 мм с участками локальной мацерации и неприятным запахом.

Результаты лабораторных исследований в пределах возрастной нормы и без патологии.

Местное лечение: Ung. Sinoflani 2 р/д;

Ung. Ihtiolii 10% 1 р/д;

Ung. Novosalic 2 р/д.

Исход и результаты последующего наблюдения. В результате стационарного лечения (12 суток) роговые наслоения на ладонях и подошвах уменьшились, особенно в центральной части. Снизилась выраженность воспалительных явлений, гиперкератотических наслоений, уменьшилась площадь поражения и интенсивность зуда. Пациент был выписан из стационара с клиническим улучшением и рекомендациями продолжить лечение под наблюдением дерматолога по месту жительства.

Более чем за 3 года, в течение которых больной 2 раза лечился в Ташкентском областном КВД по поводу болезни острова Меледа, каждый раз после лечения наблюдалась определенная положительная динамика и ремиссия. После выписки из стационара клинические проявления приобретали прежние формы, без тенденции к дальнейшему прогрессированию.

Повторный осмотр: ноябрь 2019 г.

Заключение

Таким образом, данный случай представляет определенный интерес для практических дерматовенерологов как редко встречающийся дерматоз, а также для привлечения внимания дерматологов к проблеме врожденных и наследственных заболеваний, сопровождающихся поражением кожи. Кроме того, установление генетической природы болезни имеет существенное значение с позиций медико-генетического консультирования семьи по прогнозу здорового потомства. ■

Литература/References

1. Арифов С.С. Клиническая дерматология и венерология. 2008;348 с. [Arifov SS. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2008;348. (In Russ).]
2. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем / Под общ ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисинной. М.: Литтерра. 2005;308–311. [Racional'naya farmakoterapiya zabolevanij kozhi i infekcij, peredavaemykh polovym putem / Pod obshch red. AA Kubanovoj, VI Kisinoj. M.: Litterra, 2005;308–311. (In Russ).]
3. Горланов И.А., Леина Л.М., Милявская И.Р., Заславский Д.В., Оловянишников О.В., Куликова С.Ю. Детская дерматовенерология: Учебник. М. 2017;255–258. [Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR, Zaslavsky DV, Olovynishnikov OV, Kulikova SU. Detskaya Dermatovenerologiya: Textbook. M., 2017;255–258. (In Russ).]
4. Maurice SMm Van Stensel, Steijnen PM. Mendelian disorders of cornification (MKEDOC): the keratodermas. In: Irvin AD, Hoeger HP, Yan AC. Harper's Textbook of Pediatric Dermatology, third edition, 2011; chapter 121.1–121.70.
5. Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни. М. 2006;132. [Ivanov OL. Kozhnye i venericheskie bolezni. M., 2006;132. (In Russ).]
6. Мордовцев В.Н., Суворова К.Н. Наследственные заболевания кожи. Алма-Аты. 1995;390–412. [Mordovcev VN, Suvorova KN. Nasledstvennye zabolevaniya kozhi. Alma-Aty, 1995;390–412. (In Russ).]
7. Мордовцева В.В., Вельтищева Ю.Е., Бочкова Н.П. Наследственная патология кожи. М. 1992;2:117–120. [Mordovceva VV, Veltishcheva YuE, Bochkova NP. Nasledstvennaya patologiya kozhi. M., 1992;2:117–120. (In Russ).]

Информация об авторах

Индира Нуриллаевна Абдувахитова — врач-дерматовенеролог; тел.: +998977240540; e-mail: miss.doctor.1684@mail.ru

Гайратилло Шухратилло угли Тохтаев — ассистент; тел.: +998935543034; e-mail: gayrat.uz@list.ru

Холикжон Хуршедович Сафаров — ассистент; тел.: +99897726300; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9262-0319>; eLibrary SPIN: 2043-4963; e-mail: daler.1989@hotmail.com

Information about the authors

Indira N. Abduvaxitova — doctor dermatovenerologist; tel.: +998977240540; e-mail: miss.doctor.1684@mail.ru

G'ayratillo Sh. Toxtayev — assistant; tel.: +998935543034; e-mail: gayrat.uz@list.ru

Kholikjon Kh. Safarov — assistant; tel.: +99897726300; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9262-0319>; eLibrary SPIN: 2043-4963; e-mail: daler.1989@hotmail.com

Статья поступила в редакцию: 09.12.2019

Принята к публикации: 02.10.2020

Дата публикации: 12.11.2020

Submitted: 09.12.2019

Accepted: 02.10.2020

Published: 12.11.2020

Для заметок
