



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 97, 2021, № 1
Vol. 97, 2021, No. 1

www.vestnikdv.ru/jour



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 97, № 1, 2021



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. Краснозвездная, 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)
Andris Rubins (Латвия)
Jacek Szepietowski (Польша)
Jerry Tan (Канада)
Torello Lotti (Италия)

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. 97, No. 1, 2021



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)
Andris Rubins (Latvia)
Jacek Szepietowski (Poland)
Jerry Tan (Canada)
Torello Lotti (Italy)

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

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

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

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ЧЕБОТАРЕВ В.В., ЗЕМЦОВ М.А., ОДИНЕЦ А.В., ЧЕБОТАРЕВА Н.В.
Исторические аспекты этиопатогенеза и лечения сифилитической инфекции в России (сообщение II)

ДРОЖДИНА М.Б., БОБРО В.А., СЕННИКОВА Ю.А.
Актуальные подходы к диагностике аутоиммунных пузырных дерматозов

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЗАХУР И.И., КОШКИН С.В., ЗАЙЦЕВА Г.А., БОБРО В.А.
Особенности распределения антигенов HLA I класса у пациентов с красным плоским лишаем

КИБАЛИНА И.В., ЦЫБИКОВ Н.Н.
Роль эндотелина-1 и аутоантител к нему в патогенезе атопического дерматита: исследование случай-контроль

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ПОНОМАРЕВ И.В., АНДРУСЕНКО Ю.Н., ТОПЧИЙ С.Б., ШАКИНА Л.Д.
Лечение лазером на парах меди гранулемы красной каймы губ, возникшей как осложнение после перманентного макияжа

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

КНАИРУДДИН DJAWAD
Pentoxifylline therapy for patients with type 2 leprosy reactions: erythema nodosum leprosum in steroid-dependent cases

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

ЗАСЛАВСКИЙ Д.В., БАРИНОВА А.Н., СЫДИКОВ А.А., ТАЙЦ Б.М., ПЛАВИНСКИЙ С.Л., КОЗЛОВА Д.В., БУЛИНА О.В.
Рубцы: вопросы профилактики и лечения

REVIEW

VYACHESLAV V. CHEBOTAREV, MIKHAIL A. ZEMTSOV, ALEXEY V. ODINETS, NATALIA V. CHEBOTAREVA
Historical aspects of etiopathogenesis and treatment of syphilitic infection in Russia (report II)

MARIANNA B. DROZHDINA, VARVARA A. BOBRO, YULIANA A. SENNIKOVA
Current approaches to the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses

ORIGINAL STUDIES

IRINA I. ZAKHUR, SERGEI V. KOSHKIN, GALINA A. ZAITSEVA, VARVARA A. BOBRO
Peculiarities of distribution of HLA class I antigens in patients with lichen planus

IRINA V. KIBALINA, NAMZHIL N. TSYBIKOV
The role of endothelin-1 and its autoantibodies in the pathogenesis of atopic dermatitis: a case-control study

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

IGOR V. PONOMAREV, YURY N. ANDRUSENKO, SERGEY B. TOPCHIY, LUDMILA D. SHAKINA
Copper vapor laser treatment of granuloma of the vermilion border of the lips arising as a complication after permanent make-up

CLINICAL CASE REPORTS

КНАИРУДДИН DJAWAD
Pentoxifylline therapy for patients with type 2 leprosy reactions: erythema nodosum leprosum in steroid-dependent cases

DRUG TREATMENT
IN DERMATOVENEROLOGY

DENIS V. ZASLAVSKY, ANNA N. BARINOVA, AKMAL A. SIDIKOV, BORIS M. TAYTS, SVYATOSLAV L. PLAVINSKII, DARYA V. KOZLOVA, OKSANA V. BULINA
Scars: questions of prevention and treatment

8

16

27

34

41

46

54

План научно-практических мероприятий РОДVK на 2021 год

 г. Тула 26 марта

V Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа. Организуетея Тульским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

 г. Самара 16 апреля

X Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области. Организуетея Самарским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

 г. Саратов 27-28 мая

VIII Научно-практическая конференция дерматовенерологов "Тригорьевские чтения". Организуетея Саратовским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

 г. Нальчик 11 июня

V Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Кавказского федерального округа. Организуетея Кабардино-Балкарским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

 г. Москва 7-10 сентября

XX Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. Организуетея Российским обществом дерматовенерологов и косметологов.

 г. Севастополь 1 октября

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма. Организуетея региональными отделениями Российского общества дерматовенерологов и косметологов в г. Севастополь и Республики Крым.

 г. Новосибирск 21-22 октября

XI Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа. Организуетея Новосибирским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

 г. Санкт-Петербург 28-30 октября

XV Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов "Санкт-Петербургские дерматологические чтения". Организуетея Санкт-Петербургским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

 г. Казань 18-19 ноября

XI Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа. Организуетея региональным отделением Республики Татарстан Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

<https://doi.org/10.25208/vdv1179>

Исторические аспекты этиопатогенеза и лечения сифилитической инфекции в России (сообщение II)

© Чеботарев В.В.¹, Земцов М.А.^{2*}, Одинец А.В.¹, Чеботарева Н.В.³

¹ Ставропольский государственный медицинский университет
355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

² Ставропольский краевой клинический кожно-венерологический диспансер
355021, Россия, г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 52

³ Российский университет дружбы народов
117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

В историческом аспекте изложены экспериментальные исследования на кроликах, проводимые после открытия пенициллина с целью разработки разовых доз антибиотика, частоты его введения. Оценена эффективность специфической терапии больных сифилисом кристаллическим пенициллином, дюрантными препаратами в монотерапии, в сочетании с висмутом и неспецифической терапией. Освещены электронно-микроскопические исследования, установившие механизм действия пенициллина на трепонему, появление цист-, L-форм возбудителя, роль макроорганизма и стимулирующей терапии в завершении фагоцитоза. Отражены дискуссии ведущих ученых на съездах, способствующие разработке эффективных схем лечения больных сифилисом.

Ключевые слова: сифилис, пенициллин, схемы лечения, экспериментальные исследования, эффективность терапии.

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

Источник финансирования: поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Для цитирования: Чеботарев В.В., Земцов М.А., Одинец А.В., Чеботарева Н.В. Исторические аспекты этиопатогенеза и лечения сифилитической инфекции в России (сообщение II). Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(1):08–15. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1179>

Historical aspects of etiopathogenesis and treatment of syphilitic infection in Russia (report II)

© [Vyacheslav V. Chebotarev]¹, Mikhail A. Zemtsov^{2*}, Alexey V. Odinets¹, Natalia V. Chebotareva³

¹ Stavropol State Medical University

Mira str., 310, 355017, Stavropol, Russia

² Stavropol regional clinical skin and Venereological dispensary

Dostoevsky str., 52, 355021, Stavropol, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia

Miklukho-Maklaya str., 6, 117198, Moscow, Russia

In the historical aspect, experimental studies on rabbits conducted after the discovery of penicillin are described in order to develop single doses of the antibiotic and the frequency of its administration. The effectiveness of specific therapy of patients with syphilis with crystalline penicillin, Durant drugs in monotherapy, in combination with bismuth and non-specific therapy was evaluated. Electron microscopic studies that established the mechanism of action of penicillin on *Treponema*, the appearance of cysts and L-forms of the pathogen, the role of the macroorganism and stimulating therapy in the completion of phagocytosis are highlighted. It reflects the discussions of leading scientists at congresses that contribute to the development of effective treatment regimens for patients with syphilis.

Keywords: syphilis, penicillin, treatment regimens, experimental studies, effectiveness of therapy.

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

Source of funding: the search and analytical work was carried out at the personal expense of the author's team.

For citation: [Chebotarev VV], Zemtsov MA, Odinets AV, Chebotareva NV. Historical aspects of etiopathogenesis and treatment of syphilitic infection in Russia (report II). *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(1):08–15. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1179>

■ Открытие пенициллина (1941) английским микробиологом А. Fleming (плесень *Penicillium notatum*), а затем СССР З.В. Ермольевой (плесень *Penicillium crustum*) ознаменовало новую эру лечения больных сифилисом. З.В. Ермольева передала сухой пенициллин — крустозин М.А. Розентулу и З.В. Зеликовой, и они начали изучать его терапевтическую эффективность в лечении больных сифилисом. Исследователи установили, что пенициллин *in vitro* не оказывает прямого действия на *T. pallidum*, становясь активным только в организме [1].

Пролив 37 пациентов, авторы отметили, что среди больных первичным серонегативным сифилисом клинических рецидивов не было; среди пациентов с первичным серопозитивным сифилисом оказался 1 серорецидив. Среди больных вторичным свежим сифилисом — 1 серорецидив, 2 клинических рецидива и 8 серорезистентных случаев. Таким образом, неудачи лечения установлены у 12 (32,4%) из 37 больных. Учитывая это, авторы предупреждали, что данный антибиотик в монотерапии можно назначать для лечения лишь первичного серонегативного сифилиса. В других случаях — в сочетании с инъекциями новарсенола, висмута.

В дальнейшем А.А. Студницин, М.М. Третьякова (1950), Е.И. Апанасова (1954), Л.А. Штейнлухт (1956) стали разрабатывать в эксперименте на кроликах разовые дозы, частоту введения препарата, изучать концентрацию в крови пенициллина и сроки его элиминации [2–4].

М.А. Розентул (1947) подчеркивал необходимость сочетания пенициллина с неспецифической терапией, задача которой — мобилизовать силы организма на борьбу с инфекцией и ослабить интоксикацию [1].

С.Е. Горбовицкий (1944) в эксперименте на кроликах установил, что в позднем периоде проявлений сифилиса неспецифическая терапия в сочетании со специфической дает лучший эффект: стимулирует более быстрое исчезновение клинических проявлений [5].

В дальнейшем появились другие препараты пенициллинового ряда: феноксиметилпенициллин для перорального приема и экмоновоциллин в/м (препарат средней дюрантности), которые были сняты с производства в связи с токсичностью. Далее произвели дюрантные препараты — бициллины -1, -3.

М.А. Розентул (1959) выступил с докладом на пленарном заседании пятого Всесоюзного съезда дерматовенерологов, озвучив варианты безмышьякового лечения больных сифилисом, предлагаемые ЦКВИ [6].

Первой (для стационарного лечения) стояла схема пенициллинотерапии в сочетании с висмутом. Второй — повторные курсы (в стационаре) только пенициллином. Третьей — амбулаторное лечение бициллином -1 или -3.

Естественно, внимание делегатов съезда привлекли эти схемы и заявление, что вопрос о возможности лечения заразных форм сифилиса без мышьяка и висмута можно считать разрешенным [6].

Однако ведущие ученые имели иную точку зрения. В частности, В.А. Рахманов (Москва) подчеркнул, что данные М.А. Розентула о высокой оценке ближайших результатов лечения бициллинами не согласо-

уются с полученными им и другими авторами [7]. Также он обратил внимание (2798 исследований) на то, что концентрации пенициллина в сыворотке крови у различных серий бициллина-1 неодинаковой величины и продолжительности, а при повторных инъекциях не только не отмечается кумуляции, но нередко наблюдается более низкий уровень концентрации антибиотика. Бициллин-3 менее активен в сравнении с бициллином-1 во влиянии на рассасывание инфильтратов шанкров и регионарных лимфатических узлов. Пенициллин в сыворотке крови существует 1–2 дня, затем исчезает. В.А. Рахманов и соавт. предостерегли от лечения, в частности бициллином-1, больных вторичным рецидивным сифилисом, не говоря уже о поздних формах [7].

Л.А. Штейнлухт (Ленинград) сообщил, что, проведя 1242 исследования концентрации пенициллина в сыворотке крови 60 здоровых и 57 зараженных кроликов, исследователи отметили большие колебания его концентрации в обеих группах и сохранение пенициллина в крови лишь в течение первых двух часов [8].

Снижение концентрации пенициллина в сыворотке крови и волнообразное ее падение, снижение ниже терапевтической к 4–5-му дню отмечали М.П. Батунин и соавт. (Горький). Авторы обратили также внимание, что после введения бициллинов -1 и -3 возникают аллергические реакции, гиперемия лица, туловища и конечностей с последующей уртикарной сыпью; жар лица, общая слабость, головная боль, шум в ушах, удушье, сильные боли в эпигастральной области. Повышалась температура тела от 37 до 40 °С, держалась от 2 до 11 ч. У большинства больных скрытыми и поздними формами сифилиса серологические реакции оставались положительными [9].

И.И. Потоцкий (Киев) считал преждевременным внедрение бициллинов с целью лечения больных сифилисом [10].

М.М. Желтаков, Л.Б. Гиндин (Москва) поделились шестилетним опытом лечения (1953–1958 гг.) 443 больных сифилисом пенициллином в сочетании с висмутом, сообщив, что ни у одного больного ранними формами сифилиса не было серорезистентности. Из 87 больных с патологией ликвора повторно пропунктировано 52 пациента, и у 49 (94,2%) обнаружена полная его санация [11].

Б.М. Пашков (Москва) сообщил, что прослушал на международном конгрессе в Стокгольме 10 докладов американской делегации о лечении различных форм сифилиса одной инъекцией бициллина. Метод дает 8% серологических и клинических рецидивов без учета неудач у лиц, остающихся серопозитивными. Он подчеркнул, что европейские дерматологи лечат больных сочетанием пенициллина с висмутом. Автор также рекомендует подобное сочетание [12].

Против монотерапии пенициллином выступил в прениях В.И. Казаков (Ставрополь): сочетанная терапия с висмутом себя оправдала; он высказался против предложенных схем лечения бициллинами одной инъекцией в неделю, необходимо две инъекции [13].

Подытожил выступление заместитель Министра здравоохранения СССР И.Г. Кочергин: «Нужно очень серьезно отнестись к оценке лечения скрытых форм сифилиса бициллинами -1 и -3. Не слишком ли рано мы рассчитываем на полный стерилизующий эффект

от этих препаратов? Может быть, и старые препараты еще пригодятся как составная часть комбинированного лечения» [14].

В 1962 г. состоялся первый Всероссийский съезд дерматовенерологов, на котором обсудили итоги схем терапии пенициллином больных сифилисом, предложенных в 1959 г. ЦКВИ. Большинство докладчиков сошлись во мнении, что при лечении больных скрытыми, поздними и серорезистентными формами сифилиса, а также вторичным рецидивным не следует назначать бициллины [15, 16]. Согласны также были с тем, что при лечении вторичного рецидивного сифилиса, скрытых форм необходимо назначать пенициллин в сочетании с висмутом.

Подчеркивали, что первый курс специфического лечения должен быть атакующим, необходимо использовать и неспецифическую терапию [17, 18].

В прениях С. Т. Павлов (Ленинград) высказал мнение, что свежую форму сифилиса, даже рецидив вторичного периода можно лечить пенициллином перманентно, применяя большие дозы препарата. Лечение других форм должно быть комбинированным (висмут), в том числе с неспецифическими препаратами, в частности с пиротерапией. Назначать лечение надо пенициллином, а не бициллином, который всасывается неравномерно [19].

В. И. Казаков (Ставрополь) подчеркнул, что он не сторонник лечения одним пенициллином, считал, что это надо делать, когда другие препараты противопоказаны. Бициллин-1, -3 действуют плохо (по докладам авторов), дают инфильтраты, серологические рецидивы. Надо работать над ними, а не преподносить как великолепное средство. Далее он сказал, что против нелепого назначения дозы пенициллина, исходя из веса больного [20]. В дальнейшем и в настоящее время вес пациента не учитывается.

В. А. Рахманов (Москва) сослался на корифеев дерматовенерологии (Г. И. Мещерский, П. О. Григорьев), которые также придавали исключительное значение первому курсу лечения. Он согласился с С. Т. Павловым (Ленинград) и другими выступающими, что лечение надо начинать с кристаллической соли пенициллина, а не с дюрантных препаратов [21].

Таким образом, если проанализировать выступления на Всероссийском съезде (1962) ведущих ученых, то надо отметить, что выступающие вновь обращали внимание на те же проблемы, которые обсуждали на Всесоюзном съезде (1959). Большинство ученых настаивали на нижеследующем.

1. Бициллины -1, -3 технологически несовершенны, имеют выраженные побочные действия, концентрации их в сыворотке крови волнообразны и нередко снижаются ниже допустимых. Лечение ими приводит к клиническим, серологическим рецидивам и серорезистентности. Их нельзя назначать больным вторичным рецидивным, скрытыми формами сифилиса и поздними.

2. Первый курс лечения должен быть ударным, ибо определяет дальнейший ход лечения и его эффективность.

3. Наибольший эффект терапии больных сифилисом достигается при комбинации кристаллического пенициллина с висмутом и назначении неспецифической терапии.

В 70–80-е гг. XX столетия, в частности в ЦКВИ, появилась возможность изучить ультраструктуру *T. pallidum* с помощью электронной микроскопии. Исследования были опубликованы Н. М. Овчинниковым и В. В. Делекторским (1974) в изданном ими «Атласе электронной микроскопии», а затем в монографии этих же авторов — «Ультраструктура возбудителей венерических заболеваний и ее клиническое значение» (1986), иллюстрированной 139 фотографиями электронной микроскопии [22, 23].

Авторы внесли неоценимый вклад в изучение изменчивости трепонемы в процессе лечения пенициллином, формирования «чехла», цист-, L-форм возбудителя, незавершенного фагоцитоза (эндоцитобиоза) полиморфноядерными лейкоцитами (у человека и кроликов), возможности завершенного фагоцитоза моноцитами и др.

Авторы также установили, что трепонемы погибают не от пенициллина (непосредственно), а от сочетания *ослабления жизнеспособности* возбудителя под влиянием антибиотика и повышения фагоцитарной способности клеток организма. Пенициллин делает трепонему доступной воздействию специфических и неспецифических факторов иммунитета, одновременно усиливая фагоцитарную активность клеточных элементов.

С помощью сравнительных исследований в группе животных, получавших только пенициллин, обнаружено увеличение количества фагоцитированных трепонем (завершенный фагоцитоз) с 0 до 52%; получавших стимуляторы — с 0 до 73%. Авторы считали, что больным с пониженным уровнем лейкоцитов следует назначать стимуляторы, так как наличие полимембранных фагосом свидетельствует о гибели фагоцитов и необходимости стимулирующей терапии. Проведения только антибиотикотерапии при этом недостаточно, так как окруженные мембранным покрытием трепонемы более устойчивы к антибиотику.

Таким образом, экспериментальные исследования Н. М. Овчинникова и В. В. Делекторского (1974–1986 гг.) были поистине уникальными. Используя электронную микроскопию, они раскрыли механизм действия пенициллина на *T. pallidum*, роль недостаточных его доз, способствующих переходу в цист-, L-формы, роль неспецифической терапии. Они обосновали клинические принципы лечения больных сифилисом.

Инструкции по лечению и профилактике сифилиса менялись примерно раз в 5 лет. Они обсуждались (как было показано выше) на съездах дерматовенерологов, пленумах, затем утверждались Минздравом СССР, РСФСР и других республик, что требовало неукоснительного их исполнения.

Приведем для примера «Инструкцию по лечению и профилактике сифилиса» (1976). Начинаясь она со слов, что «с целью индивидуализации терапии каждый больной сифилисом до лечения должен быть тщательно и всесторонне обследован. Особое внимание необходимо обращать на состояние нервной системы, внутренних органов, органов зрения, слуха. Спинальномозговую пункцию (СМП) проводить обязательно больным вторичным свежим, рецидивным, ранним и поздним скрытым, третичным, врожденным, серорезистентным сифилисом. В случаях клинических и серологических рецидивов, а также при подозрении

на специфическое поражение нервной системы и внутренних органов назначать СМП». Далее «исследование СМЖ желательнее проводить и у больных первичным сифилисом до начала лечения» [24]. Выполнили ли было это? Безусловно, ибо в крупных кожно-венерологических диспансерах работали консультантами терапевт, невролог, окулист, был рентгенологический кабинет. Что касается техники выполнения СМП, то ею владели все врачи и ординаторы. Больные стационара видели, что осложнений после СМП нет, и соглашались на нее. Из методик лечения чаще назначали хронически перемежающееся — натриевая соль бензилпенициллина + висмут. При необходимости избежать реакции обострения вначале лечили одним из висмутовых препаратов, а затем пенициллином. Использовали хронически перемежающийся метод лечения одним пенициллином (курсовой). Начали внедрять и непрерывный (перманентный) метод лечения одним пенициллином. Допускалось это при превентивном лечении, первичном и вторичном свежем сифилисе в венерологических стационарах закрытого типа.

При непереносимости пенициллина лечение проводилось препаратами висмута (бийохинол) и мышьяка (новарсенол, миарсенол). При ранних формах терапии начинали с висмута, при поздних — с мышьяка. Использовали йод у больных третичным сифилисом. В Инструкции подчеркивали, что «неспецифическое лечение обеспечивает более высокую эффективность специфической терапии». К методам неспецифической терапии относили пиротерапию: пирогеал, продигозан, инъекции взвеси очищенной серы в персиковом масле. Назначали также биогенные стимуляторы, витаминотерапию, оксигенотерапию и др. [24].

Обращали внимание, чтобы первый курс лечения, независимо от формы сифилиса, обязательно проводить в стационаре. Основывались на том, что от него зависит эффективность дальнейших курсов терапии. Задача — максимально уничтожить *T. pallidum*, пока она находится в спиралевидной форме (форме размножения, деления). Далее она формирует цисты и L-формы, на которые пенициллин не действует.

Последним нормативным документом за рассматриваемый период стали методические рекомендации «Лечение и профилактика сифилиса» (1993). В них разрешено амбулаторное лечение бициллинами -1, -3, -5 больных первичным, вторичным сифилисом и скрытым ранним. В стационаре назначали новокаиновую соль бензилпенициллина или водорастворимый пенициллин. Лечение больных скрытым сифилисом начинали с бийохинола или бисмовера, а затем присоединяли пенициллин. Рекомендовали назначать неспецифический препарат — *химотрипсин*, способствующий лучшему проникновению антибиотика в органы и ткани.

При противопоказании к висмуту проводили 2 курса пенициллинотерапии. При этом перед началом 1-го курса в течение 10 дней назначали подготовку эритромицином, тетрациклином или олететрином. Разрешено было 2-й курс лечения проводить одним из бициллинов. Специфическое лечение больным висцеральным и третичным сифилисом назначали по схеме позднего скрытого сифилиса с более длительной

подготовкой бийохинолом, а затем — пенициллинотерапия. При этом разовую дозу через день увеличивали на 50–100–200 тыс. ЕД, а далее вели в этой дозе, доводя до 400 тыс. ЕД. Длительность пенициллинотерапии составляла 28 дней.

При ранних формах нейросифилиса лечение проводили по методике вторичного рецидивного сифилиса (водорастворимый пенициллин в/м по 1 мл ЕД 6 раз в сутки, 28 дней). Поздние формы нейросифилиса лечили по схеме позднего скрытого сифилиса, описанной выше. При всех поздних формах инфекции рекомендовали неспецифическую терапию [25].

Методические рекомендации, утвержденные заместителем министра РФ 23 декабря 1993 г., дошли до дерматовенерологической службы в первом квартале 1994 г. и фактически просуществовали не более года до введения новых принципов лечения больных сифилисом, которые продолжают действовать 25 лет.

Какова же эффективность лечения больных сифилисом в указанный период? Мы проанализировали результаты терапии 147 больных сифилисом с 1988 по 1992 г. Среди пациентов не было лиц с висцеральными формами сифилиса и сифилисом нервной системы, при которых допускалась комбинированная терапия (пенициллин + висмут). Заметим также, что лечение проводилось на фоне неспецифической терапии. За указанные 5 лет клинических рецидивов не было, серорецидивы составили 2,7%, отсутствие негативации серологических реакций наблюдали у 6,1% пациентов. Таким образом, общее число неудач терапии составило всего 8,8% [26].

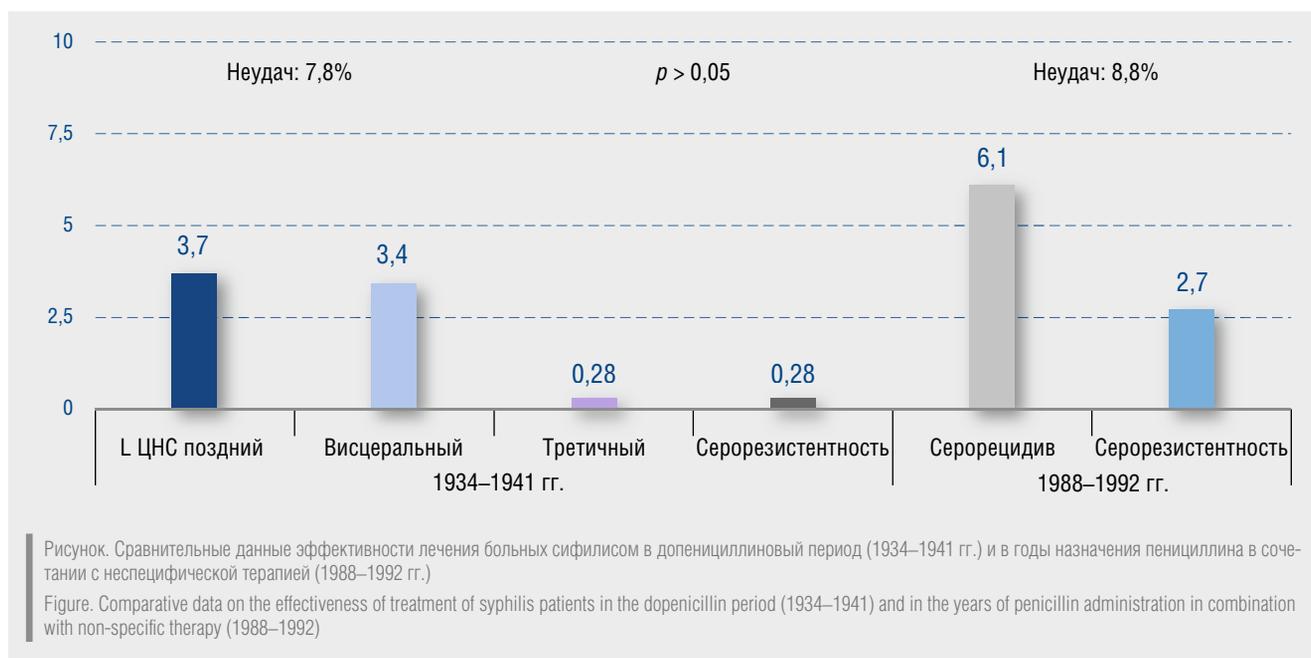
Сравним эти данные с лечением больных сифилисом в допенициллиновый период 1934–1941 гг. Неэффективность лечения также была невелика — 7,7%. Среди 7,7% неудачи терапии установлены у 3,7% пациентов с поздними формами сифилиса центральной нервной системы, у 3,4% — с висцеральным сифилисом, у 0,28% — с третичным сифилисом кожи и у 0,28% была серорезистентность [27].

Сводные данные отражены на рисунке.

Как видно из рисунка, неудачи лечения оставались на уровне допенициллинового периода — 7,7 и 8,8% соответственно ($p > 0,05$).

Подводя итоги лечения больных сифилисом в середине и окончании XX столетия, следует подчеркнуть, что это был сложный период. Необходимо было разработать схемы терапии водорастворимым пенициллином прежде всего на экспериментальных животных, изучить концентрацию пенициллина в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Выпускаемый пенициллин в первые годы оказался технологически несовершенен, не только отечественный, но и зарубежный. Иногда различались по эффективности даже его серии. То же относилось и к бициллинам. Бициллины имели не только побочные действия, но и нестабильную концентрацию. Именно это и не позволяло положиться на их достаточную эффективность. Чувство долга довлекло над сифилитологами.

Следует отметить недоверие к возможности излечения поздних форм сифилиса только пенициллином. Его сочетали с препаратами висмута, йода, а при непереносимости висмута даже с мышьяком. И хотя препараты имели побочные действия, врачи научи-



лись их нивелировать. Сифилидологи были довольны эффективностью терапии больных сифилисом. С другой стороны, и врачей, и больных не устраивали продолжительная госпитализация, многокурсовые схемы. Пациенты, хорошо себя чувствуя, часто не являлись на 3–6-й курсы продолжения терапии. И не только в силу своего нежелания, но и особенностей труда.

Таким образом, схемы лечения больных сифилисом базировались на многочисленных полноценных экспериментальных исследованиях зараженных кроликов,

на электронно-микроскопических, характеризующих трепонему в процессе лечения пенициллином, изучении роли неспецифической терапии, существовавшей почти столетие, наряду со специфической.

Нормативные документы основывались на клинических наблюдениях тысяч больных различными формами сифилиса, исследованиях фармакокинетики пенициллинов, динамики состояния ЦСЖ также у тысяч больных. Это была поистине доказательная отечественная медицина (хотя в то время подобного термина не знали), которой на протяжении XX в. могли гордиться дерматовенерологи. ■

Литература/References

1. Розентул М.А. Лечение сифилиса. Медгиз: Свердловское отделение, 1947. [Rosenthal MA. Treatment of syphilis. Medgiz: Sverdlovsk branch, 1947 (In Russ.)]
2. Студницин А.А. К вопросу об изменении движения пенициллина в организме. Вестник дерматологии и венерологии. 1950;5. [Studnitsyn AA. To the question about changes in the movement of penicillin in the body. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 1950;(5) (In Russ.)]
3. Апасова Е.Н. Материалы к вопросу о лечении свежего сифилиса одним курсом пенициллина: Дис. ... док-ра мед. наук. Москва; 1954. [Apasova EN. Materials on the treatment of fresh syphilis with one course of penicillin. [Dissertation]. Moscow, 1954 (In Russ.)]
4. Штейнлухт Л.А. Пенициллин в терапии и предупреждении сифилиса, 1-й Ленингр. мед. ин-т им. акад. И.П. Павлова. Ленинград; 1956. [Steinlucht LA. Penicillin in therapy and prevention of syphilis, 1-j Leningr. med. in-t im. akad. I.P. Pavlova. Leningrad; 1956 (In Russ.)]
5. Горбовицкий С.Е. Химиотерапия и критерии излеченности сифилиса. Современное состояние проблемы и ее экспериментальное обоснование. Ленинград, 1944. [Gorbovitskii SE. Chemotherapy and criteria for the cure of syphilis. Current state of the problem and its experimental justification. Leningrad, 1944 (In Russ.)]
6. Розентул М.А. Современные методы лечения сифилиса. Труды V Всесоюзного съезда дерматовенерологов. Медгиз: Ленинградское отд.; 1961;373–376. [Rosenthal MA. Modern methods of treatment of syphilis. Proceedings of the V All Union Congress of dermatovenerologists. Medgiz: Leningradskoe otd; 1961;373–376 (In Russ.)]
7. Рахманов В.А. Ближайшие результаты лечения сифилиса бициллином-1 и -3. Труды V Всесоюзного съезда дерматовенерологов. Медгиз: Ленинградское отделение; 1961;379–381. [Rakhmanov VA. Immediate results of treatment of syphilis with bicillin-1 and -3. Proceedings of the V All Union Congress of dermatovenerologists. Medgiz: Leningrad branch; 1961;379–381 (In Russ.)]
8. Штейнлухт Л.А. Экспериментальные обоснования лечения и предупреждения сифилиса пенициллином. Труды V Всесоюзного съезда дерматовенерологов. Медгиз: Ленинградское отделение; 1961;429–433. [Steinlucht LA. Experimental substantiation of treatment and prevention of syphilis with penicillin. Proceedings of the V All Union Congress of dermatovenerologists. Medgiz: Leningrad branch; 1961;429–433 (In Russ.)]
9. Батунин М.П. Бициллин в терапии больных сифилисом. Труды V Всесоюзного съезда дерматовенерологов. Медгиз: Ленинградское отделение; 1961;376–378. [Batunin MP. Bicillin in the treatment

of patients with syphilis. Proceedings of the V All Union Congress of dermatovenerologists. Medgiz: Leningrad branch; 1961;376–378 (In Russ.)

10. Потоцкий И.И. Прения. Труды V Всесоюзного съезда дерматовенерологов. Медгиз: Ленинградское отделение; 1961;456. [Potocki I. Debate. Proceedings of the V All Union Congress of dermatovenerologists. Medgiz: Leningrad branch; 1961;456 (In Russ.)]

11. Желтаков М.М. Шестилетний опыт лечения больных сифилисом пенициллином и висмутом. Труды V Всесоюзного съезда дерматовенерологов. Медгиз: Ленинградское отделение; 1961;406–408. [Zheltakov MM. Six-year experience in treatment patients with syphilis with penicillin and bismuth. Proceedings of the V All Union Congress of dermatovenerologists. Medgiz: Leningrad branch; 1961;406–408 (In Russ.)]

12. Пашков Б.М. Прения. Труды V Всесоюзного съезда дерматовенерологов. Медгиз: Ленинградское отделение; 1961;458–459. [Pashkov BM. Debate. Proceedings of the V All Union Congress of dermatovenerologists. Medgiz: Leningrad branch; 1961;458–459 (In Russ.)]

13. Казаков В.И. Прения. Труды V Всесоюзного съезда дерматовенерологов. Медгиз: Ленинградское отделение; 1961;457. [Kazakov VI. Debate. Proceedings of the V All Union Congress of dermatovenerologists. Medgiz: Leningrad branch; 1961;457 (In Russ.)]

14. Кочергин И.Г. Открытие V Всесоюзного съезда дерматовенерологов. Труды V Всесоюзного съезда дерматовенерологов. Медгиз: Ленинградское отделение; 1961;3–8. [Kochergin IG. Opening of the 5th All Union Congress of dermatovenerol. Proceedings of the V all-Union Congress of dermatovenerologists. Medgiz: Leningrad branch; 1961;3–8 (In Russ.)]

15. Желтаков М.М. Отдаленные результаты безмышьяковистой терапии. Труды Первого Всероссийского съезда дерматовенерологов. М.: 1962;312–313. [Zheltakov MM. Long-term results of non-arsenic therapy. Proceedings of the first All Russian Congress of dermatovenerologists. Moscow: 1962;312–313 (In Russ.)]

16. Рахманов В.А. Лечение свежего сифилиса бициллинами-1 и -3. Труды Первого Всероссийского съезда дерматовенерологов. М.: 1962;296–303. [Rakhmanov VA. Treatment of fresh syphilis bicillin 1 and 3. Proceedings of the first All Russian Congress of dermatovenerologists. Moscow: 1962;296–303 (In Russ.)]

17. Батунин М.П. Безмышьяковые методы лечения сифилиса. Труды Первого Всероссийского съезда дерматовенерологов. М.: 1962;307–312. [Batunin MP. Non-arsenic methods of treatment of syphilis. Proceedings of the first All Russian Congress of dermatovenerologists. Moscow: 1962;307–312 (In Russ.)]

18. Розентул М.А. Основные положения к составлению новых схем лечения сифилиса. Труды Первого Всероссийского съезда дерматовенерологов. М.: 1962;319–321. [Rosenthal MA. Basic provisions for

preparation of new schemes of treatment of syphilis. Proceedings of the first All Russian Congress of dermatovenerologists. Moscow: 1962;319–321 (In Russ.)]

19. Павлов С.Т. Прения. Труды Первого Всероссийского съезда дерматовенерологов. М.: 1962;407. [Pavlov ST. Debate. Proceedings of the first All Russian Congress of dermatovenerologists. Moscow: 1962;407 (In Russ.)]

20. Казаков В.И. Прения. Труды Первого Всероссийского съезда дерматовенерологов. М.: 1962;415–417. [Kazakov VI. Debate. Proceedings of the first All Russian Congress of dermatovenerologists. Moscow: 1962;415–417 (In Russ.)]

21. Рахманов В.А. Прения. Труды Первого Всероссийского съезда дерматовенерологов. М.: 1962;417–418. [Rakhmanov VA. Debate. Proceedings of the first All Russian Congress of dermatovenerologists. Moscow: 1962;417–418 (In Russ.)]

22. Овчинников Н.М., Делекторский В.В. Атлас электронной микроскопии некоторых представителей рода трепонем, рода нейссерия и трихомонад. М.: Медицина; 1974. [Ovchinnikov NM, Delektorsky VV. Atlas of electron microscopy of some representatives of the genus treponemus, the genus Neisseria and Trichomonas. Moscow: Medicine; 1974 (In Russ.)]

23. Овчинников Н.М., Делекторский В.В. Ультраструктура возбудителей венерических заболеваний и ее клиническое значение. М.: Медицина; 1986. [Ovchinnikov NM, Delektorsky VV. Ultrastructure of the causative agents of sexually transmitted diseases and its clinical significance. Moscow: Medicine; 1986 (In Russ.)]

24. Инструкция по лечению и профилактике сифилиса. М.; 1976. [Instructions for the treatment and prevention of syphilis. Moscow; 1976 (In Russ.)]

25. Методические рекомендации «Лечение и профилактика сифилиса». М.; 1993. [Methodological recommendations "Treatment and prevention of syphilis". Moscow; 1993 (In Russ.)]

26. Чеботарев В.В. Сифилис. Монография. Ставрополь: Изд-во Седьмое небо; 2010. [Chebotarev VV. Syphilis. Monograph. Stavropol: Publishing house Seventh heaven; 2010 (In Russ.)]

27. Соколин А.И. Эффективность лечения больных сифилисом в военные (1941–1945 гг.) и послевоенные годы (1945–1947) / Тезисный доклад на научной конференции, посвященной актуальным вопросам сифилидологии. Москва, 22–23 декабря 1955. [Sokolin AI. Effectiveness of treatment of patients with syphilis in the war (1941–1945) and post-war years (1945–1947). Thesis report at the scientific conference dedicated to contemporary issues of Syphilidology, Moscow, 22–23 December 1955 (In Russ.)]

Участие авторов: обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержимого, написание статьи — В.В. Чеботарев, А.В. Одиноц; разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных — М.А. Земцов, Н.В. Чеботарева.

Authors' participation: the participation of the authors Justification of the manuscript, verification of critical intellectual content, writing of the article — Vyacheslav V. Chebotarev, Alexey V. Odinets. Concept and design development, data analysis and interpretation — Mikhail A. Zemtsov, Natalia V. Chebotareva.

Информация об авторах

***Михаил Алексеевич Земцов** — к.м.н.; адрес: Россия, 355021, г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 52; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9566-9775>;
e-mail: kkkvd@bk.ru

Вячеслав Владимирович Чеботарев — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2128-8560>; e-mail: sgmukvd@mail.ru

Алексей Васильевич Одинец — к.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3257-4343>; eLibrary SPIN: 7755-0484;
e-mail: odinets1@yandex.ru

Наталья Вячеславовна Чеботарева — д.м.н., профессор; eLibrary SPIN: 7480-7557; e-mail: nchvg@mail.ru

Information about the authors

***Mikhail A. Zemtsov** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 52 Dostoevsky street, 355021, Stavropol, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9566-9775>;
e-mail: kkkvd@bk.ru

Vyacheslav V. Chebotarev — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2128-8560>; e-mail: sgmukvd@mail.ru

Alexey V. Odinets — MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3257-4343>; eLibrary SPIN: 7755-0484;
e-mail: odinets1@yandex.ru

Natalia V. Chebotareva — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; eLibrary SPIN: 7480-7557; e-mail: nchvg@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 09.10.2020

Принята к публикации: 30.01.2021

Дата публикации: 26.02.2021

Submitted: 09.10.2020

Accepted: 30.01.2021

Published: 26.02.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1185>

Актуальные подходы к диагностике аутоиммунных пузырных дерматозов

© Дрождина М.Б.*, Бобро В.А., Сенникова Ю.А.

Кировский государственный медицинский университет
610998, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

Представлен обзор высокоэффективных методов диагностики аутоиммунных пузырных дерматозов. Описана специфика выработки аутоантител, лежащих в основе патогенеза пузырных дерматозов. Учитывая тяжесть течения заболеваний и значительное ухудшение качества жизни пациентов, страдающих пузырными дерматозами, систематизирование диагностических критериев поможет улучшить прогнозирование и тактику ведения пациентов, а также оптимизировать работу по разработке целевых препаратов для лечения пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: пузырчатка, пемфигоид, десмоглеин, десмоколлин, плектин, BP180, BP230, тип VII коллагена, ламинин, деамидированный глиадин, тканевая трансглутаминаза, антигенные эпитопы, BIOCHIP, многопараметрический иммуноферментный анализ.

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

Источник финансирования: за счет средств авторов.

Для цитирования: Дрождина М.Б., Бобро В.А., Сенникова Ю.А. Актуальные подходы к диагностике аутоиммунных пузырных дерматозов. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(1):16–26.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1185>

Current approaches to the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses

© Marianna B. Drozhdina*, Varvara A. Bobro, Yuliana A. Sennikova

Kirov State Medical Academy
K. Marks str., 112, 610998, Kirov, Russia

A modern review of highly effective methods for the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses are presented. The specificity of the production of autoantibodies underlying bullous dermatoses are described. Considering the severity of the disease and a significant deterioration in the quality of life of patients suffering from bullous dermatoses, the systematization of diagnostic criteria will help improve the prognosis and management of patients, and it will also help optimize work on the development of targeted drugs for the treatment of patients with this pathology.

Keywords: pemphigus, pemphigoid, desmoglein, desmocollin, pectin, BP180, BP230, collagen type VII, laminin, deamidated gliadin, tissue transglutaminase, antigenic epitopes, BIOCHIP, multivariate ELISA.

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

Source of funding: at the expense of the authors.

For citation: Drozhdina MB, Bobro VA, Sennikova YA. Current approaches to the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(1):16–26. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1185>

■ Понятие аутоиммунных пузырных дерматозов включает в себя различные органоспецифические заболевания, сопровождающиеся появлением пузырей, локализованных на коже и слизистых, при вскрытии которых формируются эрозии. В основе пузырных дерматозов лежит выработка аутоантител, нацеленных на структурные белки кожи, отвечающие за межклеточные контакты эпидермальных кератиноцитов и адгезию базальных кератиноцитов к базальной мембране. Образующиеся в ходе аутоиммунных реакций антитела нарушают адгезивные функции, что приводит к формированию пузырей разного уровня локализации. При различных типах пузырчатки пузыри образуются внутриэпидермально, тогда как при всех остальных пузырных дерматозах пузыри возникают субэпидермально. Раннее выявление аутоиммунных пузырных дерматозов имеет решающее значение как для лечения, так и для прогноза заболевания, особенно если процесс имеет опухолевый генез (например, при паранеопластической пузырчатке). Диагностика основывается на клинической симптоматике, гистопатологии, прямой и непрямой иммунофлюоресценции с целью выявления отложений антител или комплекта, а также определения циркулирующих аутоантител. Идентификация различных таргетных антигенов, играющих решающую роль в патогенезе пузырных дерматозов, послужила для разработки многочисленных специфических тестов на определение аутоантител. В настоящее время разработаны и продолжают совершенствоваться мультиплексные тесты для прямой и прямой иммунофлюоресценции, обеспечивающие высокоэффективную серодиагностику и последующее наблюдение пациентов.

В основе аутоиммунных пузырных дерматозов лежит выработка аутоантител, связывающихся со структурными белками кожи и слизистых оболочек, которые являются компонентами десмосом (например, десмоглеины, десмоколлины, плакины) и гемидесмосом (например, BP180, BP230, плектин, интегрин $\alpha 6\beta 4$, ламинин-332, ламинин- $\gamma 1$, коллаген типа VII). В результате этого процесса происходит разделение слоев кожи и образование пузырей и эрозий [1]. Особенности выработки аутоантител и соответствующие антигены-мишени при различных пузырных дерматозах приведены в табл. 1.

Внутриэпидермальные пузыри

При различных формах пузырчатки аутоиммунная система нацелена, прежде всего, на трансмембранные адгезивные молекулы типа кадгерина: десмоглеин-1 (Dsg1) и -3 (Dsg3). Десмоглеины вместе с десмоколлинами (Dsc) обеспечивают сцепление между эпидермальными кератиноцитами и связаны внутриклеточно с так называемой промежуточной филаментной сеткой через различные типы плакинов. В ответ на связывание аутоантител клеточный метаболизм, внутриклеточная передача сигналов и структура десмосом подвергаются изменениям, которые вызывают потерю межклеточной адгезии (акантолиз) и образование внутриэпидермального расщепления, что приводит к появлению вялых пузырей и эрозий на коже и/или слизистых оболочках [3].

Уровень образования пузырей при пузырчатке определяется профилем вырабатываемых антител и нормальным распределением в тканях Dsg1 и Dsg3. Dsg1 преимущественно экспрессируется на поверхно-

сти эпидермиса, тогда как Dsg3 накапливается в основном в более глубоких слоях эпидермиса и в слизистых оболочках. При вульгарной пузырчатке Dsg3 является основным аутоантигеном, но у 50–60% пациентов имеются дополнительные аутоантитела к Dsg1. Как известно, существует 3 разновидности вульгарной пузырчатки.

1. При вульгарной пузырчатке с доминирующим поражением слизистой оболочки образование пузырей происходит в глубоких слоях слизистой полости рта и в основе процесса лежит выработка аутоантител к Dsg3 — основному аутоантигену, лежащему в основе патологического процесса при данном типе вульгарной пузырчатки.

2. Пациенты с вульгарной пузырчаткой, дебютирующей на слизистой оболочке с последующим переходом патологического процесса на кожу, проявляют реактивность как против Dsg1, так и против Dsg3.

3. Наконец, кожный тип вульгарной пузырчатки менее частый и связан с образованием пузырей в глубоких эпидермальных слоях из-за выработки анти-Dsg1 и патогенно слабого анти-Dsg3. В отличие от листовидной пузырчатки акантолиз происходит в нижних слоях эпидермиса [1].

Вульгарная пузырчатка является наиболее частым внутриэпидермальным аутоиммунным пузырным дерматозом, на который приходится 80% всех случаев заболевания пузырчаткой. При этом следует констатировать, что заболевание в большинстве случаев поражает людей среднего и пожилого возраста.

У пациентов с вульгарной пузырчаткой нередко обнаруживаются многочисленные аутоантитела, которые нацелены на другие структурные и метаболические белки, такие как десмоколлины (Dsc) 1 и 3, мускариновые и никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, митохондриальные антигены, на пероксидазу щитовидной железы, hSPCA1, плакофилин 3, плакоглобин и E-кадгерин. Исследования патогенной роли некоторых из этих аутоантител позволили предположить, что они синергически дополняют классические эффекты анти-Dsg аутоантител в патогенезе вульгарной пузырчатки [4, 5].

При листовидной пузырчатке вырабатываются аутоантитела IgG против Dsg1, образование пузырей ограничено верхними слоями эпидермиса, а видимое поражение слизистой оболочки отсутствует.

При IgA-пузырчатке помимо свободных IgA в сыворотке крови определяется реактивность против десмосомальных кадгедринов (Dsc1, Dsc2, Dsc3, Dsg1 и Dsg3) [6].

Паранеопластическая пузырчатка также является опасной для жизни формой пузырчатки, которая связана с новообразованиями различной локализации (при неходжкинской лимфоме, хроническом лимфолейкозе, опухоли Каслмана, тимоме, саркоме и пр.) [7]. Патогенез основан на сочетании гуморального и клеточного аутоиммунных ответов [8]. Циркулирующие аутоантитела направлены против множества антигенов, включая преимущественно плакины (энвоплакин, периплакин, десмоплакин I, десмоплакин II, эпиплакин, плектин, BP230) и в меньшей степени кадгерин (Dsg3, Dsg1, Dsc1, Dsc2, Dsc3), $\alpha 2$ -масу 1bb [9–13]. Из-за их высокой специфичности (91–100%) антиэнвоплакиновые аутоантитела считаются важным диагностическим маркером паранеопластической пузырчатки [14].

Таблица 1. Специфика выработки аутоантител при пузырных дерматозах [2]
Table 1. Specificity of autoantibody production of bullous dermatoses [2]

Заболевание	Уровень расположения пузырей	Антитела	Таргетный антиген
Вульгарная пузырчатка	Интраэпидермально	IgG	Десмоглеин-3* Десмоглеин-1
Листовидная пузырчатка		IgG	Десмоглеин-1
Вегетирующая пузырчатка		IgG	Десмоглеин-3 Десмоглеин-1 Десмоколлин-3
Себорейная пузырчатка		IgG	Десмоглеин-1
Паранеопластическая пузырчатка		IgG	Десмоглеин-3 Энвоплакин Периплакин Десмоглеин-1 Десмоплакин I Десмоплакин II Эпиплакин Плектин, BP230 Десмоколлин-1 Десмоколлин-2 Десмоколлин-3 α 2-макроглобулин-лайк Протеин-1
IgA-пузырчатка	Субэпидермально	IgA	Десмоглеин-1 Десмоглеин-3 Десмоколлин-1 Десмоколлин-2 Десмоколлин-3
Лекарственно индуцированная пузырчатка		IgG	Десмоглеин-1 Десмоглеин-3
Буллезный пемфигоид		IgG	BP180 (NC16A) BP230
Пемфигоид беременных		IgG	BP180 (NC16A) BP230
Линейные IgA-дерматозы		IgA	BP180 (LABD97/LAD-1) BP180 (NC16A) BP230
Рубцующий пемфигоид		IgA/IgG	Ламинин-332 BP180 (С-терминальные эпитопы) BP180(NC16A) BP230 α 6 β 4 integrin Коллаген VII типа
Антиламинин- γ 1/p200 пемфигоид		IgG	Laminin-γ1 (p200)
Пузырные формы красного плоского лишая		IgG	BP180 (NC16A) BP230
Приобретенный буллезный эпидермолиз		IgG	Коллаген VII типа
Герпетиформный дерматит Дюринга		IgA	Эпидермальная трансглутаминаза Тканевая трансглутаминаза Эндомизимум Деамидированный глиадин

* Жирным шрифтом отмечены наиболее значимые таргетные антигены.

* The most significant targeted antigens are marked in bold.

Субэпидермальные пузыри

Группа пемфигоидных заболеваний, характеризующихся образованием субэпидермальных пузырей, которые могут возникать на коже и слизистых оболочках, является весьма гетерогенной. Циркулирующие аутоантитела нацелены на компоненты дермо-эпидермального соединения.

Буллезный пемфигоид проявляется в возникновении напряженных пузырей на воспаленной или невоспаленной коже, в то время как слизистые оболочки поражаются редко. В сыворотке пациентов определяются IgG, нацеленные главным образом на гемидесмосомальные белки BP180 и BP230. BP180 представляет собой трансмембранный гликопротеин, основные иммуногенные эпитопы которого находятся во внеклеточном 16-м неколлагеновом домене (BP180-NC16A) [15]. Из-за высокой распространенности аутоантитела против BP180 представляют собой наиболее важный серологический маркер для буллезного пемфигоида. BP230 является цитоплазматическим белком, который взаимодействует с BP180. Его глобулярный С-концевой домен обеспечивает прикрепление кератиновых нитей к гемидесмосомальному соединению и содержит большинство иммунореактивных последовательностей [16]. Замечено, что положительные реакции на анти-BP230 встречаются чаще в подгруппе пациентов с буллезным пемфигоидом с негативным анти-BP180, что делает его важным дополнительным маркером [17, 18].

Пемфигоид беременных — это проявление буллезного пемфигоида, возникающее у беременных женщин и в послеродовом периоде, с уртикарными бляшками и/или напряженными пузырями. BP180-NC16A является основной мишенью (90%) аутоантител у пациентов с гестационным пемфигоидом, в то время как реактивность против BP230 при данной разновидности заболевания менее распространена [19].

Рубцующий пемфигоид поражает одну или несколько слизистых (например, ротовой полости, глаз, половых органов, перианальной области) и также может поражать кожу. Пациенты обнаруживают аутоантитела IgG/IgA в низких титрах, направленные против компонентов базальной мембраны, при этом BP180 и ламинин 332 представляют две основные мишени [20]. Реактивность анти-BP180 направлена не только против домена NC16A, но и против С-концевых внеклеточных эпитопов [21]. Идентификация антиламинин-332 положительных пациентов имеет жизненно важное значение, так как в данном случае имеется повышенный риск развития злокачественных новообразований, что происходит примерно в 25–30% случаев [22–24]. Кроме того, у пациентов с рубцующим пемфигоидом может наблюдаться повышение уровня IgG/IgA против BP230 [25] или интегрин $\alpha 6\beta 4$, что указывает на наличие поражений глаз [26].

Буллезная форма красного плоского лишая проявляется пузырьными высыпаниями на коже в сочетании с типичной картиной папулезных высыпаний, характеризующих красный плоский лишай. Заболевание в основном поражает молодых пациентов от 40 до 50 лет, возникает главным образом на конечностях [27]. Реактивность сыворотки преимущественно направлена против С-концевых эпитопов в иммунодоминантном домене NC16A BP180 [28].

Приобретенный буллезный эпидермолиз является редким заболеванием, сопровождающимся появле-

нием субэпидермальных пузырей, которое может возникнуть в любом возрасте. Пациенты страдают от хронического воспаления, образования пузырей и рубцов на коже и слизистых оболочках [29]. Характерной особенностью данного заболевания является наличие аутоантител, направленных против коллагена типа VII, основного компонента закрепления фибрилл на дермо-эпидермальном соединении, с основными антигенными эпитопами, расположенными в аминоконцевом неколлагеновом домене (NC1) [30].

Герпетиформный дерматит Дюринга является кожным проявлением целиакии, поражающим около 10% больных целиакией. Для него характерно появление субэпидермальных пузырей и другой полиморфной сыпи, слизистые оболочки не поражаются. Мишенями циркулирующих антител IgA являются эпидермальная/тканевая трансглутаминаза, эндомиций и дезамидированный глиадин [31].

Диагностика аутоиммунных пузырных дерматозов

Как уже было сказано выше, все аутоиммунные пузырные дерматозы подразделяются в зависимости от уровня образования пузырей. При этом разновидности пузырчатки характеризуются интраэпидермальными пузырями и образованием аутоантител к десмосомальным белкам, а пемфигоидные заболевания и герпетиформный дерматит Дюринга проявляются образованием субэпидермальных пузырей. Мишенью аутоантител при герпетиформном дерматозе являются трансглутаминазы 2 и 3, в то время как при пемфигоидах аутоантитела направлены против структурных белков дермо-эпидермального соединения [32].

Золотым диагностическим стандартом при идентификации аутоиммунных буллезных дерматозов является исследование биоптата кожи, взятого из области на границе пузырей и здоровой кожи, и исследование с помощью прямой иммунофлюоресцентной микроскопии. Тем не менее многие другие методы серодиагностики стали широко доступными в последнее время. Стандартная серологическая диагностика включает непрямую иммунофлюоресценцию. Анализы для дальнейшей характеристики специфичности аутоантител включают системы ELISA, основанные на рекомбинантных формах иммунодоминантных областей целевых антигенов, а также многовариантные непрямые иммунофлюоресцентные микроскопические тесты с несколькими субстратами. Эти серологические анализы дополняются различными анализами с использованием иммуноблоттинга и ИФА, которые доступны только в специализированных лабораториях.

Прямая иммунофлюоресцентная микроскопия (ПИФ) с использованием криосрезов образцов биоптатов, полученных на границе пузырей и здоровой ткани, является наиболее доступным и специфичным методом диагностики. Этот метод используется для выявления тканевых аутоантител с высокой чувствительностью в диапазоне 82–91% и специфичностью 98% [33], но это дает лишь ограниченную информацию о целевых антигенах. ПИФ-микроскопия сужает диагноз в соответствии с подклассом депонированного иммуноглобулина и паттерном связывания [34]. Например, межклеточное отложение IgG и/или C3 в эпидермисе характерно для вульгарной пузырчатки, листовидной пузырчатки и паранеопластической пузырчатки. Напротив, линейное связывание IgG и/или C3 в дермо-

эпидермальном соединении может быть обнаружено при пемфигоидах. Гранулярные отложения IgA вдоль зоны базальной мембраны и на кончиках дермальных сосочков наблюдаются при герпетиформном дерматите Дюринга.

В настоящее время серодиагностика и дифференцирование циркулирующих аутоантител занимают ведущее место в идентификации аутоиммунных пузырных дерматозов. Преимущество серологии состоит в том, что она является минимально инвазивной, что особенно полезно в тех случаях, когда невозможно получить образцы биопсии. Во многих случаях серологическое тестирование в сочетании с клинической картиной могут быть достаточными критериями для установления диагноза [35]. Анализ сыворотки основан на непрямой иммунофлюоресцентной микроскопии с использованием нативных срезов тканей и рекомбинантных белков в качестве субстратов. Рекомбинантные антигены также применяются в анализах иммуноблота или иммунопреципитации и в ферментно-связанных иммуносорбентных анализах (ELISA), причем последние имеют дополнительное значение для мониторинга активности заболевания. В клинической практике рутинные серологические результаты следует интерпретировать с осторожностью, принимая во внимание возможность расхождений между НИФ и ИФА или отрицательную серологию у пациентов с подтвержденным диагнозом посредством биопсии. Результаты анализа могут быть даже положительными в случаях, когда отсутствуют другие лабораторные или клинические признаки пузырчатки [36]. Такие противоречивые результаты усложняют процесс постановки диагноза. Поэтому альтернативные серологические методы (например, анализ связывания кератиноцитов) могут предоставлять лишь дополнительную информацию для установления или исключения диагноза, особенно когда нет возможности взятия биопсии [36].

Из-за высокой чувствительности микроскопии НИФ она имеет приоритет для целей скрининга. Однако она не позволяет однозначно определить специфичность аутоантител (например, дифференцировать анти-Dsg1 и анти-Dsg3).

В качестве субстратов для НИФ-микроскопии используется пищевод обезьяны или морской свинки, печень обезьян и кожа, выдержанная в 1 М растворе HCl в течение 1 суток. Пищевод обезьяны или морской свинки является высокочувствительным субстратом. На этой ткани можно различить две характерные картины иммунофлюоресценции. Специфичные для пузырчатки аутоантитела приводят к формированию сотовой флюоресценции межклеточного вещества в шиповатом слое. Эти аутоантитела направлены против десмосом шиповатых клеток, реагирующих с поверхностными антигенами кератиноцитов. Хорошее линейное окрашивание между базальным слоем и соединительной тканью вызвано аутоантителами зоны базальной мембраны, которые ассоциированы с пузырчатками или приобретенным буллезным эпидермолизом. Исследование сыворотки пациентов с вульгарной пузырчаткой с применением субстрата пищевода обезьяны дает чувствительность 81–100% и специфичность 89–100%, что делает этот метод оптимальным при скрининге межклеточных антител в предполагаемых случаях вульгарной и листовидной пузырчатки [37–40]. При этом считается,

что этот субстрат более чувствителен к вульгарной пузырчатке, чем к листовидной, поскольку пищевод обезьяны является тканью слизистой оболочки с высокой экспрессией Dsg3, основной мишенью при вульгарной пузырчатке, в отличие от более низкой экспрессии Dsg1. Прогностическая ценность отрицательного результата теста очень надежна, чтобы исключить диагноз пузырчатки [40].

Кожа, выдержанная в 1 М растворе HCl в течение 1 суток, представляет собой предпочтительный субстрат для НИФ при скрининге аутоантител при субэпидермальном расположении пузырей для диагностики аутоиммунных буллезных дерматозов [41]. Чувствительность этого метода составляет 73–96%, а специфичность 97% [42]. Кроме того, это позволяет дифференцировать аутоантитела с различными антигенными связывающими свойствами. Интегрин анти-VP180, анти-VP230 и анти- α 6 β 4 окрашивает эпидермальную сторону искусственного расщепления (покрышка пузыря), что можно обнаружить при буллезном пемфигоиде, пемфигоиде беременных, линейной IgA-пузырчатке и рубцующем пемфигоиде. В отличие от этого, коллаген анти-VII типа, антиламинин-332 и антиламинин- γ 1 связываются вдоль дермальной стороны расщепления (дно пузыря), указывая на приобретенный буллезный эпидермолиз, рубцующий пемфигоид типа антиламинин-332 и антиламинин- γ 1/p200 пемфигоид соответственно [43–45].

В случае подозрения на паранеопластическую пузырчатку НИФ проводится на мочевом пузыре крысы или обезьяны для выявления аутоантител против плакинов и позволяет отличить паранеопластическую пузырчатку от других разновидностей пузырчатки. Поскольку энвоплакин, периплакин и десмоплакин (но не Dsg1 и Dsg3) высоко экспрессируются в ткани мочевого пузыря и благодаря высокой специфичности этого субстрата (чувствительность 74%, специфичность 99–100%) получают диагностически значимую положительную реактивность IgG с уротелием при паранеопластической пузырчатке [46]. Тем не менее отрицательная НИФ на мочевом пузыре не исключает диагноз паранеопластической пузырчатки, и в этом случае целесообразно дополнительно провести и другие серологические методы [14].

Срезы ткани печени обезьян лучше всего подходят для визуализации аутоантител (IgA) против эндомизиса при герпетиформном дерматите Дюринга. Положительная реактивность указывается флюоресцентной нитевидной оболочкой внутрилобулярных синусоид [47].

Антиген-специфические серологические анализы

Как известно, идентификация антигенов-мишеней для аутоантител выполняется с использованием моноспецифических тестов НИФ, ELISA и иммуноблотов. Путем выбора только иммунореактивных эпитопов и удаления доменов, которые вызывают неспецифические реакции, часто можно улучшить чувствительность и специфичность полученного анализа [48]. Например, рекомбинантный тетрамер иммунодоминантного домена NC16A BP180, названный BP180-NC16A-4X, был сконструирован для умножения числа сайтов связывания антител на молекулу, тем самым оптимизируя иммунореактивность и диагностическую эффективность при серодиагностике буллезного пемфигоида [49].

Рекомбинантные моноспецифические субстраты, используемые в реакции непрямо́й иммунофлюоресценции

По сравнению с классическими срезами тканей, которые содержат множество различных антигенов и иногда требуют специальных знаний для надежной интерпретации, рекомбинантные субстраты значительно упрощают оценку реакции непрямо́й иммунофлюоресценции и могут позволить дифференцировать различные аутоиммунные пузырьные дерматозы. Анализы рекомбинантного НИФ основаны на технологии BIOCHIP, в которой субстраты наносятся на BIOCHIP размером примерно миллиметр и располагаются на полях реакции предметных стекол микроскопа. Слайды инкубируют, используя технику Titerplane, которая обеспечивает параллельную инкубацию нескольких образцов в стандартизованных идентичных условиях [2].

Многopараметрический мозаичный BIOCHIP в реакции непрямо́й иммунофлюоресценции

Рекомбинантные моноспецифические субстраты в НИФ можно анализировать параллельно с биопсийными срезами тканей в стандартизованных мозаичных технологиях BIOCHIP. Комбинация различных субстратов (до 11 субстратов на поле реакции) в одном и том же тестовом поле позволяет проводить скрининг аутоантител и осуществлять дифференциальную диагностику среди различных типов аутоиммунных пузырьных дерматозов. В качестве субстратов для НИФ, помимо описанных выше, выступают: клетки HEK 293, экспрессирующие рекомбинантные антигены (Dsg1, Dsg3, BP230gC), или пятна очищенного рекомбинантного антигена (BP180-NC16A). Особенно в диагностически трудных случаях этот многopараметрический метод является экономически эффективным по сравнению с традиционным многоэтапным подходом [36]. Кроме того, по результатам нескольких исследований можно сделать вывод о том, что этот метод является высокочувствительным и специфичным для пузырчатки и буллезного пемфигоида Левра [50]. Так, чувствительность метода при использовании пищевода обезьяны составляет 83–100% (вульгарная пузырчатка), 98% (листовидная пузырчатка) и 69% (смешанная пемфигусная панель) со специфичностью в диапазоне 89–100%. Анти-Dsg1 обнаруживался с чувствительностью 19–52% (вульгарная пузырчатка), 90% (листовидная пузырчатка) и 38% (смешанная пемфигусная панель), специфичность $\geq 99\%$. Чувствительность обнаружения анти-Dsg3 составила 98–100% (вульгарная пузырчатка) и 87% (смешанная пемфигусная панель), специфичность колебалась в пределах 97–100% [36, 50]. При буллезном пемфигоиде окрашивание зоны базальной мембраны на субстрате пищевода и расщепленной солью кожи обеспечивало чувствительность и специфичность 50–99% и 77–100% соответственно. Имеются данные, что чувствительность и специфичность для обнаружения анти-BP180 составляют 83–100 и 97–100% соответственно, а для обнаружения анти-BP230 — 30–67% и 97–100% соответственно [36, 50]. Кроме того, в настоящее время оценены дополнительные мозаичные технологии BIOCHIP, скорректированные с учетом особенностей диагностики определенных типов аутоиммунных пузырьных дерматозов, в том числе выявление анти-BP180 при пемфигоиде беременных (чувстви-

тельность 100%, специфичность 100%) [51], антитип VII коллагена NC1 при приобретенном буллезном пемфигоиде (чувствительность 92%, специфичность 100%) [52], антиламинин-332 при рубцующем пемфигоиде (чувствительность 77–84%, специфичность 100%) [23] и анти-Dsc при атипичных вариантах пузырчатки [53]. Имеются сообщения о корреляции между мозаичной НИФ и ELISA (Euroimmun) 85% (по антидесмоглеину-1), 94% (по антидесмоглеину-3) и 98% (по анти-BP180) [50]. Сыворотки от 749 последовательных, проспективно набранных пациентов с подтвержденными диагнозами аутоиммунных пузырьных дерматозов с помощью метода прямо́й ИФА из 13 международных исследовательских центров были проанализированы независимо и ослеплены с помощью мозаики биочипов, включающей пищевод обезьян, расщепленную в 1 М растворе HCl в течение 1 суток кожу, мочевой пузырь крыс, печень обезьян, печень обезьян с серозной оболочкой, рекомбинантный BP180 NC16A и глиадин GAF3X, а также клетки HEK293, экспрессирующие рекомбинантный десмоглеин-1, десмоглеин-3, коллаген VII типа и BP230. С-концевой и традиционный многоступенчатый подход кафедры дерматологии Любекского университета. В 731 из 749 сывороток (97,6%) специфические аутоантитела можно было обнаружить с помощью мозаики биочипов, аналогичной обычной процедуре (725 случаев, 96,8%) [54]. Коэффициент Коэна (статистическая величина, измеряющая тесноту связи или степень согласованности двух ранговых величин) для обоих серологических подходов колебался от 0,84 до 1,00. В 6,5% сывороток различия между 2 подходами имели место и были в основном связаны с аутоантигенными фрагментами, не присутствующими на мозаике биочипов. Несмотря на безусловное преимущество данного метода диагностики (специфичность, чувствительность, широкий обзор, экономичность, быстрота), он не лишен некоторых недостатков. Так, ламинин-332 и ламинин- γ 1 не представлены на мозаике биочипов [54]. Тем не менее мозаика биочипов — это самый современный из стандартизованных подходов к экономии времени и сыворотки крови, который еще больше облегчает серологическую диагностику аутоиммунных буллезных дерматозов.

Иммуноферментные тесты

Системы ИФА (ELISA) на основе рекомбинантных целевых антигенов широко применяются в серологической диагностике аутоиммунных пузырьных дерматозов. Помимо подтверждения и идентификации специфичных аутоантител с целью диагностики разновидностей пузырьных дерматозов ELISA позволяет количественно измерять уровни антител, обеспечивая мониторинг заболевания и терапии. Высокая чувствительность и специфичность метода, а также экономичность, простота, высокая пропускная способность и автоматизированность обработки делают системы ELISA предпочтительными для диагностики пузырьных дерматозов в настоящее время. Диагностические данные по чувствительности и специфичности ELISA на основании многочисленных рандомизированных исследований представлены в табл. 2.

Однако стоит отметить, что, несмотря на высокую чувствительность и специфичность, ИФА может давать положительные результаты без клинических или других лабораторных данных.

Таблица 2. Характеристика эффективности систем ELISA для выявления аутоантител при различных пузырных дерматозах [2]
Table 2. Characteristics of the effectiveness of ELISA systems for the detection of autoantibodies in various bullous dermatoses [2]

ELISA, диагностические маркеры	Заболевание	Чувствительность, %	Специфичность, %	Источники
Анти-Dsg1	Листовидная пузырчатка	96–100	96–100	[10, 35]
Анти-Dsg3	Вульгарная пузырчатка	85–100	96–100	[35, 38]
Антиэнвоплакин	Паранеопластическая пузырчатка	63–83	91–98	[14, 46]
Антипериплакин	Паранеопластическая пузырчатка	74	96	[14]
Антидесмоколлин	Паранеопластическая пузырчатка	60	NA	[10]
Анти-BP180	Буллезный пемфигоид	54–95	90–100	[17]
Анти-BP230	Буллезный пемфигоид	48–82	65–99	[17]
Антиламинин-332	Рубцующий пемфигоид	20–75	84–96	[23]
Антиламинин- γ 1	Антиламинин- γ 1/p200 пемфигоид	69	99	[60]
Антитип VII коллагена	Приобретенный буллезный эпидермолиз	86–100	98–100	[52]
Антидеамидированный глиадин	Герпетиформный дерматит Дюринга с целиакией	84–95 (IgA)	86–93 (IgA)	[31]
Антитканевая трансглутаминаза	Герпетиформный дерматит Дюринга с целиакией	78–98	96–99	[31]

Многopараметрический иммуноферментный анализ

С целью оптимизирования серодиагностики пузырных дерматозов были разработаны две профильные системы ИФА (ELISA), которые позволяют проводить многopараметрическое антиген-специфическое тестирование аутоантител в соседних лунках микропланшета. Мультиплексный (многopараметрический) ИФА является альтернативой реакции непрямой иммунофлюоресценции (MESACUP Anti-Skin Profile (MBL) в качестве серологического подхода первой линии и многоступенчатой стратегии одиночного тестирования. Метод охватывает пять целевых антигенов: Dsg1, Dsg3, BP180, BP230 и коллаген типа VII. Полученные результаты в 88% совпадают с данными, полученными из соответствующих отдельных систем ELISA (MBL), демонстрируя чувствительность 92% (анти-Dsg1 при листовидной пузырчатке), 93% (анти-Dsg3 при вульгарной пузырчатке), 66% (анти-BP180 при буллезном пемфигоиде) [55–57], 62% (анти-BP230 при буллезном пемфигоиде) и 81% (коллаген анти-VII типа при приобретенном буллезном эпидермолизе) [58, 59], а специфичность составляет 98–100% [60].

Иммуноблоттинг

Иммуноблоттинг и иммунопреципитация помогают определять редкие аутоантитела (антиламинин- γ 1, антиламинин-332, анти-LAD-1, анти- α 6 β 4-интегрин,

антидесмоплакин, антитип VII коллагена) и основаны на рекомбинантных белках или клеточных экстрактах (эпидермис, дерма, культивируемые кератиноциты) [21]. Эти тесты занимают много времени и доступны только в специализированных лабораториях. Они позволяют обнаруживать высокоспецифичные аутоантитела, но оказались непригодными для выявления Dsg1 и Dsg3. Таким образом, иммуноблоттинг для анти-Dsg не рекомендуется для диагностики вульгарной и листовидной пузырчаток [61].

Заключение

Точный механизм, который запускает производство аутоантител у пациентов с аутоиммунными пузырными дерматозами, остается неизвестным. Выяснение патогенеза этих заболеваний с помощью различных диагностических методик является актуальным. Кроме того, выяснение механизма, лежащего в основе образования пузырей, может дать новую цель для таргетной терапии. На основании накопленных данных станет возможным разработать терапевтические подходы, не включающие высокие дозы системных кортикостероидов, обладающих, как известно, большим количеством побочных эффектов. Цель лечения пузырных дерматозов должна быть направлена на избирательное подавление антиген-специфических Т- и В-клеток или аутоантител. ■

Литература/References

1. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17026. doi: 10.1038/nrdp.2017.27
2. Saschenbrecker S, Karl I, Komorowski L, et al. Serological Diagnosis of Autoimmune Bullous Skin Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:1974. doi: 10.3389/fimmu.2019.01974
3. Di Zenzo G, Amber KT, Sayar BS, et al. Immune response in pemphigus and beyond: progresses and emerging concepts. *Semin Immunopathol*. 2016;38:57–74. doi: 10.1007/s00281-015-0541-1
4. Amber KT, Valdebran M, Grando SA. Non-desmoglein antibodies in patients with pemphigus vulgaris. *Front Immunol*. 2018;9:1190. doi: 10.3389/fimmu.2018.01190
5. Ahmed AR, Carrozzo M, Caux F, et al. Monopathogenic vs multipathogenic explanations of pemphigus pathophysiology. *Exp Dermatol*. 2016;25:839–846. doi: 10.1111/exd.13106
6. Дрожжина М.Б., Кошкин С.В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение вульгарной пузырчатки. Презентация случаев. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017;3:68–74. [Drozhhdina MB, Koshkin SV. Modern view of the clinic, diagnosis and treatment of vulgar pemphigus. Presentation of cases. *J Immunopathol., allergology, infectology*. 2017;3:68–74 (In Russ.)]. doi: 10.14427/jipai.2017.3.68
7. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004;9:29–33. doi: 10.1111/j.1087-0024.2004.00832.x
8. Kim JH, Kim SC. Paraneoplastic pemphigus: paraneoplastic autoimmune disease of the skin and mucosa. *Front Immunol*. 2019;10:1259. doi: 10.3389/fimmu.2019.01259
9. Ohzono A, Sogame R, Li X, et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol*. 2015;173:1447–1451. doi: 10.1111/bjd.14162
10. Ishii N, Teye K, Fukuda S, et al. Anti-desmoglein autoantibodies in nonclassical pemphigus. *Br J Dermatol*. 2015;173:59–68. doi: 10.1111/bjd.13711
11. Дрожжина М.Б., Кошкин С.В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро — Хейли — Хейли. Обзор литературы. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(4):7–14. [Drozhhdina MB, Koshkin SV. View of the clinic, diagnosis and treatment of familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). Literature review. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(4):7–14 (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-4-7-14
12. Дрожжина М.Б., Кошкин С.В. Субкорнеальный пустулез Снеддона — Уилкинсона: Обзор современной литературы. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):15–20. [Drozhhdina MB, Koshkin SV. Sneddon-Wilkinson disease: Review of the modern literature. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(1):15–20 (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-1-15-20
13. Дрожжина М.Б., Кошкин С.В. Современные представления об этиопатогенезе, особенностях клиники, диагностики и лечения доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро — Хейли — Хейли. Описание редкого клинического случая. Вятский медицинский вестник. 2018;59(3):79–84. [Drozhhdina MB, Koshkin SV. View of the etiopathogenesis, clinic features, diagnosis and treatment of familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). Description of rare clinical case. *Medical Newsletter of Vyatka* 2018;59(3):79–84 (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-4-7-14
14. Probst C, Schlumberger W, Stocker W, et al. Development of ELISA for the specific determination of autoantibodies against envoplakin and periplakin in paraneoplastic pemphigus. *Clin Chim Acta*. 2009;410:13–18. doi: 10.1016/j.cca.2009.08.022
15. Zillikens D, Rose PA, Balding SD, et al. Tight clustering of extracellular BP180 epitopes recognized by bullous pemphigoid autoantibodies. *J Invest Dermatol*. 1997;109:573–579. doi: 10.1111/1523-1747.ep12337492
16. Skaria M, Jaunin F, Hunziker T, et al. IgG autoantibodies from bullous pemphigoid patients recognize multiple antigenic reactive sites located predominantly within the B and C subdomains of the COOH-terminus of BP230. *J Invest Dermatol*. 2000;114:998–1004. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00893.x
17. Charneau J, Lorin J, Vitry F, et al. Usefulness of BP230 and BP180-NC16a enzyme-linked immunosorbent assays in the initial diagnosis of bullous pemphigoid: a retrospective study of 138 patients. *Arch Dermatol*. 2011;147:286–289. doi: 10.1001/archdermatol.2011.23
18. Blocker IM, Dahnrich C, Probst C, et al. Epitope mapping of BP230 leading to a novel enzyme-linked immunosorbent assay for autoantibodies in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2012;166:964–970. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10820.x
19. Di Zenzo G, Calabresi V, Grosso F, et al. The intracellular and extracellular domains of BP180 antigen comprise novel epitopes targeted by pemphigoid gestationis autoantibodies. *J Invest Dermatol*. 2007;127:864–873. doi: 10.1038/sj.jid.5700594
20. Kamaguchi M, Iwata H. The diagnosis and blistering mechanisms of mucous membrane pemphigoid. *Front Immunol*. 2019;10:34. doi: 10.3389/fimmu.2019.00034
21. Oyama N, Setterfield JF, Powell AM, et al. Bullous pemphigoid antigen II (BP180) and its soluble extracellular domains are major autoantigens in mucous membrane pemphigoid: the pathogenic relevance to HLA class II alleles and disease severity. *Br J Dermatol*. 2006;154:90–98. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06998.x
22. Lazarova Z, Salato VK, Lanschuetzer CM, et al. IgG anti-laminin-332 autoantibodies are present in a subset of patients with mucous membrane, but not bullous, pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:951–958. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.035
23. Bekou V, Thoma-Uszynski S, Wendler O, et al. Detection of laminin 5-specific auto-antibodies in mucous membrane and bullous pemphigoid sera by ELISA. *J Invest Dermatol*. 2005;124:732–40. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23646.x
24. Goletz S, Probst C, Komorowski L, et al. A sensitive and specific assay for the serological diagnosis of antilaminin 332 mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2019;180:149–156. doi: 10.1111/bjd.17202
25. Leverkus M, Bhol K, Hirako Y, et al. Cicatricial pemphigoid with circulating autoantibodies to beta4 integrin, bullous pemphigoid 180 and bullous pemphigoid 230. *Br J Dermatol*. 2001;145:998–1004. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04543.x
26. Li X, Qian H, Sogame R, Hirako Y, et al. Integrin beta4 is a major target antigen in pure ocular mucous membrane pemphigoid. *Eur J Dermatol*. 2016;26:247–253. doi: 10.1684/ejd.2016.2772
27. Hubner F, Langan EA, Recke A. Lichen planus pemphigoides: from lichenoid inflammation to antibody-mediated blistering. *Front Immunol*. 2019;10:1389. doi: 10.3389/fimmu.2019.01389
28. Zillikens D, Caux F, Mascaro JM, et al. Autoantibodies in lichen planus pemphigoides react with a novel epitope within the C-terminal NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol*. 1999;113:117–121. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00618.x
29. Koga H, Prost-Squarcioni C, Iwata H, et al. Epidermolysis bullosa acquisita: the 2019 update. *Front Med*. 2018;5:362. doi: 10.3389/fmed.2018.00362
30. Ishii N, Hamada T, Dainichi T, et al. Epidermolysis bullosa acquisita: what's new? *J Dermatol*. 2010;37:220–230. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00799.x
31. Kasperkiewicz M, Dahnrich C, Probst C, et al. Novel assay for detecting celiac disease-associated autoantibodies in dermatitis herpetiformis using deamidated gliadin-analogous fusion peptides. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:583–588. doi: 10.1016/j.jaad.2011.02.025

32. Дрождина М.Б., Кошкин С.В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение герпетического дерматоза Дюринга. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2018;2:74–80. [Drozhkina MB, Koshkin SV. A modern view of the clinic, diagnosis and treatment of dermatosis herpetiformis Dühring. Immunopathology, allergology, infectology. 2018;2:74–80 (in Russ.)]. doi: 10.14427/jipai.2018.2.78
33. Kamaguchi M, Iwata H, Ujiie I, et al. Direct immunofluorescence using non-lesional buccal mucosa in mucous membrane pemphigoid. *Front Med*. 2018;5:20. doi: 10.3389/fmed.2018.00020
34. Witte M, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of autoimmune blistering diseases. *Front Med*. 2018;5:296. doi: 10.3389/fmed.2018.00296
35. Schmidt E, Zillikens D. The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108:399–III. doi: 10.3238/arztebl.2011.0399
36. Giurdanella F, Nijenhuis AM, Diercks GFH, et al. Keratinocyte binding assay identifies anti-desmosomal pemphigus antibodies where other tests are negative. *Front Immunol*. 2018; 9:839. doi: 10.3389/fimmu.2018.00839
37. van Beek N, Rentzsch K, Probst C, et al. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:49. doi: 10.1186/1750-1172-7-49
38. Harman KE, Brown D, Exton LS, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol*. 2017;177:1170–1201. doi: 10.1111/bjd.15930
39. Behzad M, Mobs C, Kneisel A, et al. Combined treatment with immunoadsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2012;166:844–852. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10732.x
40. Kridin K, Bergman R. The usefulness of indirect immunofluorescence in pemphigus and the natural history of patients with initial false-positive results: a retrospective cohort study. *Front Med*. 2018;5:266. doi: 10.3389/fmed.2018.00266
41. Ghohestani RF, Nicolas JF, Rousselle P, Claudy AL. Diagnostic value of indirect immunofluorescence on sodium chloride-split skin in differential diagnosis of subepidermal autoimmune bullous dermatoses. *Arch Dermatol*. 1997;133:1102–1107. doi: 10.1001/archderm.133.9.1102
42. Chan YC, Sun YJ, Ng PP, Tan SH. Comparison of immunofluorescence microscopy, immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay methods in the laboratory diagnosis of bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28:651–656. doi: 10.1046/j.1365-2230.2003.01419.x
43. Lau I, Goletz S, Holtsche MM, et al. Anti-p200 pemphigoid is the most common pemphigoid disease with serum antibodies against the dermal side by indirect immunofluorescence microscopy on human salt-split skin. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(5):1195–1197. doi: 10.1016/j.jaad.2019.03.077
44. Eskin-Schwartz M, Drozhkina M, Sarig O, et al. Epidermolytic ichthyosis sine epidermolysis. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(6):440–444. doi: 10.1097/DAD.0000000000000674
45. Eskin-Schwartz M., Drozhkina M., Sarig O. Epidermolytic ichthyosis sine epidermolysis. *J Invest Dermatol*. 2016;136(5):S67. doi: 10.1016/j.jid.2016.02.414
46. Дрождина М.Б. Паранеопластическая пузырчатка. Современный систематический обзор литературы. *Дерматовенерология. Косметология*. 2019;5(4):412–422. [Drozhkina MB. Paraneoplastic pemphigus. Modern review of the literature. *Dermatovenerology. Cosmetology*. 2019;5(4):412–422 (In Russ.)]
47. Vainio E, Kalimo K, Reunala T, et al. Circulating IgA- and IgG-class antigliadin antibodies in dermatitis herpetiformis detected by enzyme-linked immunosorbent assay. *Arch Dermatol Res*. 1983;275:15–18. doi:10.1007/BF00516548
48. Wandinger KP, Probst C, Komorowski L, et al. Novel recombinant antigenic targets for the determination of (auto)antibodies in autoimmune dermatoses, neurological disorders and gastrointestinal diseases. In: Conrad K, Chan EKL, Fritzier MJ, Humbel RL, von Landenberg P, Shoenfeld Y, editors. *From pathogenesis to therapy of autoimmune diseases*. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2009. P. 179–190.
49. Дрождина М.Б., Кошкин С.В. Буллезный пемфигоид. Клиника, диагностика и лечение. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017(6):47–52. [Drozhkina MB, Koshkin SV. Bullous pemphigoid. Clinic, Diagnosis and Treatment. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017(6):47–52 (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-47-52
50. Özkesici B, Mutlu D, Donmez L, Uzun S. The value of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique in the diagnosis of pemphigus and bullous pemphigoid in Turkish patients. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2017;25:202–209.
51. Sadik CD, Pas HH, Bohlmann MK, Mousavi S, et al. Value of BIOCHIP technology in the serological diagnosis of pemphigoid gestationis. *Acta Derm Venereol*. 2017;97:128–130. doi: 10.2340/00015555-2460
52. Komorowski L, Muller R, Vorobyev A, et al. Sensitive and specific assays for routine serological diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68:e89–95. doi: 10.1016/j.jaad.2011.12.032
53. Mindorf S, Dettmann IM, Kruger S, et al. Routine detection of serum antidesmocollin autoantibodies is only useful in patients with atypical pemphigus. *Exp Dermatol*. 2017;26:1267–1270. doi: 10.1111/exd.13409
54. Nina van Beek, Stine Krüger, Tarek Fuhrmann, et al. Multicenter prospective study on multivariant diagnostics of autoimmune bullous dermatoses using the BIOCHIP technology. *Am J Dermatopathol*. 2020;83(5):1315–1322. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.049
55. Дрождина М.Б., Кошкин С.В., Иутинская А.О. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении буллезного пемфигоида Лёвера. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(5):53–58. [Drozhkina MB, Koshkin SV, Iutinskaya AO. Modern concept of the etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment of Lever-type bullous pemphigoid. *Russian journal of clinical dermatology and venereology*. 2018;17(5):53–58 (In Russ.)]. doi: 10.17116/klinderma.20181705153
56. Кубанов А.А., Абрамова Т.В., Знаменская Л.Ф., Смольяникова В.А. Дифференциальная диагностика буллезных дерматозов: Учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2015. 56 с. [Kubanov AA, Abramova TV, Znamenskaja LF, Smol'jannikova VA. Differential diagnosis of bullous dermatoses: Training manual. Moscow: GBOU DPO RMAPO; 2015. P. 56 (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2016-92-6-43-56
57. Абрамова Т.В. Пузырчатка: иммунопатогенез, диагностика и патогенетическая терапия (клинико-экспериментальное исследование): Автор. дисс. док. мед. наук: 14.01.10. ФГБУ ГНЦДК МЗ РФ. Москва, 2019; 48 с. [Abramova TV. Pemphigus: immunopathogenesis, diagnosis and pathogenic therapy (clinical-experimental trial): abstract of the dissertation of the Doctor of Medical Sciences: 14.01.10. FGBU GNC DK MZ RF. Moscow, 2019; P. 48 (In Russ.)]
58. Дрождина М.Б. Клинико-морфологические и молекулярные особенности буллезного эпидермолиза, подходы к классификации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019;98(3):242–252. [Drozhkina MB. Clinico-morphological and molecular peculiarities of epidermolysis bullosa, classification approaches. *Pediatrics*. 2019;98(3):242–252 (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-242-252
59. Дрождина М.Б., Кошкин С.В., Захур И.И., Бобро В.А. Клиника, диагностика и лечение буллезного эпидермолиза. *Имунопатология, Аллергология, Инфектология*. 2019(4):18–26. [Drozhkina MB, Koshkin SV, Zakhur II, Bobro VA. Clinic, diagnostics and treatment of bullous epidermolysis. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2019(4):18–26 (In Russ.)]. doi: 10.14427/jipai.2019.4.18
60. Horvath ON, Varga R, Kaneda M, et al. Diagnostic performance of the "MESACUP anti-Skin profile TEST". *Eur J Dermatol*. 2016;26:56–63. doi: 10.1684/ejd.2015.2692
61. Махнева Н.В., Давиденко Е.Б., Белецкая Л.В. О проблеме диагностики и дифференциальной диагностики аутоиммунной пузырчатки. *Альманах клинической медицины*. 2014(34):9–14. [Makhneva NV, Davidenko EB, Beletskaya LV. Diagnosis and differential diagnosis of autoimmune pemphigus. *Almanakh of clinical medicine*. 2014;34:9–14 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2014-34-9-14

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материала, написание текста — М.Б. Дрождина; сбор и обработка материала; написание текста — В.А. Бобро; редактирование — Ю.А. Сенникова.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Concept and design, collection and processing of material, writing — Marianna B. Drozhkina; collection and processing of material, writing — Varvara A. Bobro; editing — Yuliana A. Sennikova.

Информация об авторах

***Марианна Борисовна Дрождина** — доцент; адрес: Россия, 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhkina@yandex.ru

Варвара Андреевна Бобро — аспирант; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2306-1423>; eLibrary SPIN: 2534-4480; e-mail: bobro.va@inbox.ru

Юлиана Алексеевна Сенникова — студент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5484-778X>; e-mail: sennikova.yuliana@inbox.ru

Information about the authors

***Marianna B. Drozhkina** — assistant professor; address: 112 K. Marks street, 610998, Kirov, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhkina@yandex.ru

Varvara A. Bobro — postgraduate student; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2306-1423>; eLibrary SPIN: 2534-4480; e-mail: bobro.va@inbox.ru

Yuliana A. Sennikova — student; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5484-778X>; e-mail: sennikova.yuliana@inbox.ru

Статья поступила в редакцию: 31.10.2020

Принята к публикации: 09.02.2021

Дата публикации: 26.02.2021

Submitted: 31.10.2020

Accepted: 09.02.2021

Published: 26.02.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1151>

Особенности распределения антигенов HLA I класса у пациентов с красным плоским лишаем

© Захур И.И.¹, Кошкин С.В.^{1*}, Зайцева Г.А.², Бобро В.А.³

¹ Кировский государственный медицинский университет
610027, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

² Кировский НИИ гематологии и переливания крови
610027, Россия, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 72

³ Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер
610030, Россия, г. Киров, ул. Семашко, д. 2а

В статье приведены материалы о характеристиках распределения антигенов системы HLA класса I у пациентов с красным плоским лишаем.

Цель. Изучить закономерности распределения антигенов HLA класса I у пациентов с красным плоским лишаем. Установить наличие ассоциации заболевания с антигенами комплекса HLA класса I.

Материал и методы. Лабораторный анализ распределения антигенов HLA класса I осуществлен у 60 пациентов с различными формами красного плоского лишая, считающих себя русскими на основании языковой и этнической принадлежности.

Результаты. Выявлена достоверная отрицательная ассоциативная связь антигенов HLA-A11 и HLA-B7. Соотношение гаплотипических сочетаний A1-B8, A2-B27, A2-B40, A3-B35 в разы выше, чем у здоровых доноров. Анализ частоты встречаемости фенотипических сочетаний выявил достоверное повышение A3-A19 и B12-B35.

Вывод. Гаплотипические и фенотипические сочетания антигенов HLA A1-B8, A2-B27, A2-B40, A3-B35, A3-A19, B12-B35, вероятно, являются провоцирующими факторами развития различных форм заболевания. Наличие указанных признаков увеличивает риск развития красного плоского лишая в 3–11 раз. В свою очередь антигены HLA-A11 и B7 выполняют протекторную роль.

Ключевые слова: красный плоский лишай, иммуногенетические показатели, антигены HLA-комплекса.

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

Источник финансирования: исследования и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Для цитирования: Захур И.И., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Бобро В.А. Особенности распределения антигенов HLA I класса у пациентов с красным плоским лишаем. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(1):27–33. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1151>

Peculiarities of distribution of HLA class I antigens in patients with lichen planus

© Irina I. Zakhur¹, Sergei V. Koshkin^{1*}, Galina A. Zaitseva², Varvara A. Bobro³

¹ Kirov State Medical Academy

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

² Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion FMBA

Krasnoarmeyskaya str., 72, 610027, Kirov, Russia

³ Kirov Regional Clinical Skin-Venereologic Dispensary

Semashko str., 2a, 61030, Kirov, Russia

The article presents data on the distribution characteristics of the HLA class I system antigens in patients with lichen planus.

Aim. To study the patterns of distribution of HLA class I antigens in the general group. To establish the presence of an association of the disease with antigens of the HLA class I.

Material and methods. Laboratory analysis of the distribution of HLA class I antigens was carried out in 60 patients with various forms of lichen planus who consider themselves Russian on the basis of linguistic and ethnicity. The duration of the disease is 1–20 years.

Results. When analyzing the typing results in the general group of patients, a tendency to negative association of HLA-A11 and HLA-B7.

It was found that the frequency of haplotype combinations A1-B8, A2-B27, A2-B40, A3-B35 significantly exceeded that of healthy people. Analysis of the frequency of phenotypic combinations revealed a significant increase in A3-A19 and B12-B35.

Conclusion. Haplotype and phenotypic combinations of HLA A1-B8, A2-B27, A2-B40, A3-B35, A3-A19, B12-B35 are provoking factors in the development of various forms of the disease. The presence of these genetic traits in the individual increases the risk of developing lichen planus by 3–11 times. In turn, the HLA-A11 and B7 antigens play a protective role.

Keywords: lichen planus, immunogenetic indicators, antigens of the HLA complex.

Conflict of interest: the authors of this article have confirmed no conflicts of interest, which needs to be reported. Research and publication of the article were carried out at personal expense team of authors.

Source of funding: research and publication of the article were carried out on personal funds.

For citation: Zakhur II, Koshkin SV, Zaitseva GA, Bobro VA. Peculiarities of distribution of HLA class I antigens in patients with lichen planus. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(1):27–33. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1151>

Введение

Красный плоский лишай (КПЛ) — воспалительное заболевание, которое способно поражать кожные покровы и слизистые оболочки, реже — ногти и волосы [2, 3].

Заболевание было описано в 1869 г. Уилсоном как воспалительное заболевание многослойного плоского эпителия с неизвестной этиологией. Уилсон, вероятно, имел в виду то состояние, которое первоначально было описано Геброй как «красный лишай» [3, 4]. Вейль описал характерные поверхностные изменения папул КПЛ, известные как сетка Уикхема, в 1885 г., а Уикхем более подробно обосновал их развитие в 1895 г. [5, 6]. Дарье отметил ассоциацию сетки Уикхема с увеличением толщины клеток зернистого слоя [7]. В 1937 г. Гогеро и Бурнье описали одновременное поражение КПЛ полости рта, шейки матки и желудка без изменений на коже [8]. В 1982 г. Пелисс и его коллеги вновь ввели формулировку подобного варианта КПЛ слизистой оболочки как вульвовагинально-десневой синдром с эрозивными поражениями слизистой оболочки полости рта и вульвовагинальной полости [9].

Точная распространенность КПЛ неизвестна, по различным оценкам распространенность заболевания находится в диапазоне от 0,22 до 5% во всем мире [10–12].

На сегодняшний день этиология и патогенез КПЛ остаются недостаточно понятными, а лечение дерматоза является в определенной степени непростым. Несмотря на противоречивость научных статей, все большее число исследователей считают, что основным механизмом развития КПЛ является усиление и ускорение работы клеточного и гуморального иммунитета [13, 14]. Изменения в клеточном компоненте иммунитета, возникающие при разворачивании патогенеза красного плоского лишая, выражаются в нарастании содержания Т-хелперов в фазе обострения заболевания и увеличении соотношения CD4+/CD8+ [15, 16].

С наступлением ремиссии количество Т-клеток приходит к нормальному значению. Выявленные комплексы IgG в эпидермально-дермальной области в зоне поражения также демонстрируют иммунную природу патологии. Отмечается значительное снижение выработки цитокинов 1-го и 2-го типов у пациентов с красным плоским лишаем, что достоверно статистически подтверждается снижением IFN- γ , ИЛ-12, ИЛ-5 и ИЛ-10 в сравнении с контрольной группой при не изменяющихся уровнях ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и TNF- α [17, 18].

Гены главного комплекса гистосовместимости имеют способность определять индивидуальную предрасположенность к развитию той или иной патологии. Знания об особенностях системы HLA важны для формирования основания использования методов тканевого типирования в повседневной практике и прогнозирования многих заболеваний различной этиологии. Данных, описывающих особенности распределения HLA-фенотипа у больных красным плоским лишаем, в современной литературе мало. Таким образом, крайне актуальной представляется возможность изучить ассоциации различных форм красного плоского лишая с HLA-системой пациентов. Можно предположить, что полученные данные могут способствовать дальнейшему изучению клинического полиморфизма красного плоского лишая с точки зрения эндогенной детермини-

рованности и стимулировать появление новых оценок характера иммунной реактивности в зависимости от их HLA-фенотипа [19, 20].

По мнению авторов, у пациентов с распространенными формами КПЛ чаще определяются антигены HLA-A3, B5, B8, B35, а с эрозивно-язвенными и веррукозными разновидностями — HLA-B8 и B5 [21–23].

Цель работы: изучить особенности иммунологической реактивности и характер распределения антигенов HLA I класса у больных красным плоским лишаем, установить их диагностическое и прогностическое значение. Определить прогностические критерии для оценки вероятности развития красного плоского лишая.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включено 60 пациентов с красным плоским лишаем в возрасте от 23 до 84 лет на момент начала исследования. Все пациенты считают себя русскими на основании языковой и этнической принадлежности, давность заболевания — 1–20 лет. Протокол исследования получил одобрение ЛЭК №10/2016 от 15.12.2016. Исследование проводилось в период с 2016 по 2020 г. Идентификация HLA-антигенов I класса локусов A и B проводилась в двухстадийном тесте на микролимфоцитотоксичность (153) с использованием панели типизирующих сывороток производства ЗАО «Гисанс» (Санкт-Петербург). В локусе A было определено 15, в локусе B — 28 специфичностей. Для группы сравнения использовали базу данных 795 здоровых доноров.

Чтобы установить значимости различий в характере распределения антигенов в сравниваемых группах, мы определили критерий согласия (χ^2), скорректированный на непрерывность вариаций Йейтса. При нулевых частотах и значениях менее 5 в одном из полей таблицы с четырьмя полями использовался двусторонний критерий Фишера, скорректированный с учетом количества антигенов. Для определения степени ассоциации плоского лишая с иммуногенетическими параметрами был рассчитан критерий относительного риска (RR). Рассчитывалось так, что при RR, равном 2,0 или более, имеется положительная связь с симптомами заболевания, т. е. существует предрасположенность к развитию КПЛ. Если значение RR < 1,0, указывается устойчивость индивидуума к этой патологии. Этиологическая фракция (EF) характеризует силу положительной связи и рассчитывается при RR > 2,0, т. е. свидетельствует об объеме риска развития заболевания. Профилактическая (PF) фракция характеризует силу отрицательной ассоциации и рассчитывается при RR < 1,0.

Результаты и обсуждение

В группе больных выявлена отрицательная ассоциативная связь HLA-A11 ($\chi^2 = 47,1$; RR = 0,1) и HLA-B7 ($\chi^2 = 4,8$; RR = 0,4) (табл. 1).

Определена частота гаплотипических сочетаний A1-B8 (15,0% против 5,2%; $\chi^2 = 9,3$; RR = 3,3), A2-B27 (6,6% против 2,1%; $\chi^2 = 4,8$; RR = 3,1), A2-B40 (6,6% против 2,2%; $\chi^2 = 4,3$; RR = 3,1), A3-B35 (23,3% против 5,5%; $\chi^2 = 37,4$; RR = 10,2), значительно превышавшая таковую у здоровых (табл. 2).

Анализ частоты встречаемости фенотипических сочетаний выявил достоверное повышение A3-A19 (10,0% против 1,6%; $\chi^2 = 17,9$; RR = 11,0) и B12-B35 (8,3% против 1,7%; $\chi^2 = 11,0$; RR = 4,3) (табл. 3).

Таблица 1. Распределение HLA-антигенов класса I у пациентов с КПЛ
Table 1. Distribution of HLA class I antigens in patients with LP

Антигены	Контрольная группа (n = 795)		Больные (n = 60)		χ^2	RR	p	EF	PF
	абс.	%	абс.	%					
A1	182	22,8	17	28,3	0,9	1,3	> 0,05	—	—
A2	374	47,0	32	53,3	0,8	1,3	> 0,05	—	—
A3	268	33,7	22	36,6	0,2	1,1	> 0,05	—	—
A9	210	27,0	13	21,6	0,6	0,8	> 0,05	—	—
A10	130	16,0	6	10,0	1,6	0,6	> 0,05	—	—
A11	108	13,5	1	1,6	7,1	0,1	< 0,01	—	0,8
A19	104	13,1	13	21,6	3,5	1,9	> 0,05	—	—
A26	23	2,9	4	6,6	2,6	2,4	> 0,05	—	—
A28	38	4,8	3	5,0	0,01	1,0	> 0,05	—	—
B5	92	11,5	5	8,3	0,6	0,7	> 0,05	—	—
B7	208	26,1	8	13,3	4,8	0,4	< 0,01	—	0,6
B8	102	12,8	10	16,6	0,7	1,4	> 0,05	—	—
B12	121	15,2	10	16,6	0,1	1,1	> 0,05	—	—
B13	82	10,3	11	18,3	3,7	1,9	> 0,05	—	—
B14	38	4,7	5	8,3	1,5	1,6	> 0,05	—	—
B15	91	11,45	5	8,3	0,5	0,7	> 0,05	—	—
B16	47	5,7	6	10,0	1,6	1,7	> 0,05	—	—
B17	56	7,0	6	10,0	0,7	1,4	> 0,05	—	—
B18	90	11,3	2	3,3	3,7	0,2	> 0,05	—	—
B21	32	4,0	2	3,3	0,1	0,7	> 0,05	—	—
B22	26	3,2	3	5,0	0,5	1,7	> 0,05	—	—
B27	88	11,0	6	10,0	0,1	0,9	> 0,05	—	—
B35	197	24,7	21	35,0	3,1	1,6	> 0,05	—	—
B40	97	12,2	6	10,0	0,2	0,8	> 0,05	—	—
B41	19	2,3	1	1,6	0,1	1,0	> 0,05	—	—

Таблица 2. Распределение HLA-антигенов класса I у пациентов с КПЛ (гаплотипические сочетания)
Table 2. Distribution of HLA class I antigens in patients with LP (haplotype combinations)

Галлотип	Частота выявления								
	контрольная группа (n = 795)		больные (n = 60)		χ^2	RR	p	EF	PF
	абс.	%	абс.	%					
A1-B8	42	5,2	9	15,0	9,3	3,3	< 0,01	0,03	—
A1-B17	12	1,5	1	1,6	0,01	0,2	> 0,05	—	—
A2-B5	13	1,6	3	5,0	3,4	3,0	> 0,05	—	—
A2-B7	27	3,4	2	3,3	0,01	1,0	> 0,05	—	—
A2-B12	32	4,0	5	8,3	2,5	2,0	> 0,05	—	—
A2-B27	17	2,1	4	6,6	4,8	3,1	< 0,01	0,01	—
A2-B35	14	1,7	9	15,0	37,4	10,2	< 0,001	0,01	—
A2-B40	18	2,2	4	6,6	4,3	3,1	< 0,01	0,01	—
A3-B7	51	6,4	5	8,3	0,3	1,4	> 0,05	—	—
A3-B35	44	5,5	14	23,3	27,9	5,7	< 0,001	0,04	—
A9-B12	19	2,3	2	3,3	0,2	1,5	> 0,05	—	—
A9-B35	16	2,0	1	1,6	0,03	1,0	> 0,05	—	—
A10-B18	24	3,0	1	1,6	0,3	0,6	> 0,05	—	—

Таблица 3. Распределение HLA-антигенов класса I у пациентов с КПЛ (фенотипические сочетания)
Table 3. Distribution of HLA class I antigens in patients with LP (phenotypic combinations)

Фенотип	Частота выявления								
	контрольная группа (n = 795)		больные (n = 60)		χ^2	RR	p	EF	PF
	абс.	%	абс.	%					
A1-A2	57	7,1	5	8,3	0,1	1,1	> 0,05	—	—
A1-A3	41	5,1	1	1,6	1,4	0,4	> 0,05	—	—
A1-A9	30	3,7	4	6,6	1,2	1,8	> 0,05	—	—
A2-A3	79	9,9	7	11,6	0,2	1,4	> 0,05	—	—
A2-A9	56	7,0	6	10,0	0,7	1,5	> 0,05	—	—
A2-A11	32	4,0	1	1,6	0,8	0,5	> 0,05	—	—
A3-A9	40	5,0	2	3,3	0,3	0,6	> 0,05	—	—
A3-A19	13	1,6	6	10,0	17,9	11,0	< 0,001	0,01	—
B7-B8	17	2,1	3	5,0	2,0	2,6	> 0,05	—	—
B7-B35	31	3,9	2	3,3	0,04	0,7	> 0,05	—	—
B12-B35	14	1,7	5	8,3	11,0	4,3	< 0,001	0,01	—
B13-B15	4	0,5	1	1,6	1,3	4,0	> 0,05	—	—

Выводы

Полученные результаты предполагают наличие ассоциации плоского лишая с антигенами комплекса HLA. Наличие HLA A1-B8, A2-B27, A2-B40, A3-B35, A3-A19, B12-B35 комбинаций в фенотипе антигена можно рассматривать как варианты, запускающие каскад реакций, приводящих к острой клинической картине КПЛ. Присутствие у индивида указанных генетических признаков повышает риск развития красного плоского лишая в 3–11 раз, а присутствие HLA-A11 и B7 следует рассматривать как выполняющих защитную функцию антигенов.

Важной стороной при исследовании тканевых антигенов является определение их значения в развитии у человека склонности к возникновению определенной патологии. Предстоящая работа в этом направлении будет способствовать определению клинического полиморфизма красного плоского лишая с точки зрения эндогенного детерминизма и установлению генетических маркеров, которые, в свою очередь, могут использоваться для выявления предрасположенности к развитию заболевания. ■

Литература/References

1. Довжанский С.И., Слесаренко Н.А. Клиника, иммунопатогенез и терапия плоского лишая. Русский медицинский журнал. 1998;6:348–350. [Dovzhansky SI, Slesarenko NA Clinic, immunopathogenesis and therapy for lichen planus. Russian Medical Journal. 1998;6:348–350 (In Russ.)]
2. Ломоносов К.М. Красный плоский лишай. Лечащий Врач. 2003;9:35–39. [Lomonosov KM Lichen planus. Treating Doctor. 2003;9:35–39 (In Russ.)]
3. Wilson E. On lichen planus. J Cutan Med Dis Skin. 1869;3(10): 117–132.
4. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CI. Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CI, editors. WHO international histological classification of tumours. 1997.
5. Weyl A. Bemerkungen zum Lichen Planus. Dtsch Med Wochenschr. 1885;11:624–626.
6. Wickham LF. Sur un signe pathognomonique du lichen de Wilson (lichen plan) Stries et ponctuations grisâtres. Ann Derm Syph. 1895;6:517–520 (In French).
7. Gougerot H, Burnier R. Lichen plan du col uterin, accompagnant un lichen plan jugal et un lichen plan stomacal: lichen plurimuqueux sans lichen cutane. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr. 1937;44:637–640 (In French)
8. Pelisse M, Leibowitch M, Sedel D, Hewitt J. A new vulvo-vagino-gingival syndrome. Mucosal erosive Lichen Planus. Ann Dermatol Venerol. 1982;109(9):797–798.
9. Shiohara T, Kano Y. Lichen Planus and lichenoid dermatoses. In: Bologna JL, Jorizzo J, Rapini RP, editors. Dermatology. 2008;159–180. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.010
10. Miller CS, Epstein JB, Hall EH, Sirois D. Changing oral care needs in the United States: the continuing need for oral medicine. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001;91(1):34–44. doi: 10.1067/moe.2001.110439
11. Axéll T, Rundquist L. Oral Lichen Planus — a demographic study. Community Dent Oral Epidemiol. 1987;15(1):52–56. doi: 10.1111/j.1600-0528.1987.tb00480.x
12. Юсупова Л.А., Ильясова Э.И. Красный плоский лишай: современные патогенетические аспекты и методы терапии. Практическая медицина. 2013;3:13–17. [Yusupova LA, Ilyasova EI. Lichen planus: modern pathogenetic aspects and methods of therapy. Practical medicine. 2013;3:13–17 (In Russ.)]
13. Friedrich RE, Heiland M, El-Moawen A, et al. Oral lichen planus in patients with chronic liver diseases. Infection. 2003;31(6):383–386. doi:10.1007 / 978-3-319-97852-9
14. Глазкова Ю.П., Терещенко А.В., Корсунская И.М. Роль отклонений в цитокиновом статусе при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ. Современные пробле-
- мы дерматовенерологии, иммунологии. и врачебной косметологии. 2011;6:38–41. [Glazkova YP, Tereshchenko AV, Korsunskaya IM. The role of deviations in cytokine status in lichen planus of the oral mucosa and the red border of the lips. Modern problems of dermatovenerology, immunology and medical cosmetology. 2011;6:38–41 (In Russ.)]
15. Thornhill MH. Immune mechanisms in oral lichen planus. Acta Odontol Scand. 2001;59(3):174–177. doi: 10.1080/000163501750266774
16. Eisen D, Carrozzo M. Oral lichen planus: clinical features and management. Oral Dis. 2005;11(6):338–349. doi: 10.5681/joddd.2010.002
17. Караулов А.В., Быков С.А., Быков А.С. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. М.: Бином-пресс, 2012. [Karaulov AV, Bykov SA, Bykov AS. Immunology, microbiology and immunopathology of the skin. Moscow: Binom-press; 2012 (In Russ.)]
18. Олесова В.Н. Морфологическая характеристика слизистой оболочки полости рта до и после внутрикостной имплантации в различных условиях тканевого ложа. Новое в стоматологии. 1997;6:26. [Olesova VN. Morphological characteristics of the oral mucosa before and after intraosseous implantation in various conditions of the tissue bed. New in dentistry. 1997;6:26 (In Russ.)]
19. Гилева О.С., Кошкин С.В., Либик Т.В. и др. Пародонтологические аспекты заболеваний слизистой оболочки полости рта. Пародонтология. 2017;22(3):9–14. [Gileva OS, Koshkin SV, Libik TV, et al. Periodontological aspects of diseases of the oral mucosa. Periodontology. 2017;22(3):9–14 (In Russ.)]
20. Дрожжина М.Б., Кошкин С.В., Зайцева Г.А. Значение антигенов гистосовместимости HLA I и II классов в формировании серорезистентности после перенесенного сифилиса. Клиническая дерматология и венерология. 2009;3:21–24. [Drozhzhina MB, Koshkin SV, Zaitseva GA. The role of HLA class I and II antigens in the development of seroresistance in patients who have come through syphilis. Clin Dermatol Venerol. 2009;3:21–24 (In Russ.)]
21. Захур И.И., Кошкин С.В., Зайцева Г.А. и др. Характер распределения антигенов HLA II класса у пациентов с красным плоским лишаем. Вятский медицинский вестник. 2019;1:38–42. [Zakhur II, Koshkin SV, Zaitseva GA, et al. Distribution pattern of HLA class II antigens in patients with lichen planus. Vyatka Medical Journal. 2019;1:38–42 (In Russ.)]
22. Захур И.И., Кошкин С.В., Зайцева Г.А. и др. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов с красным плоским лишаем. Вятский медицинский вестник. 2018;4:7–11. [Zakhur II, Koshkin SV, Zaitseva GA, et al. Distribution pattern of HLA class I antigens in patients with lichen planus. Vyatka Medical Journal. 2018;4:7–11 (In Russ.)]
23. Cavasco NC, Bergfeld WF, Remzi BK. A case-series of 29 patients with lichen planopilaris: The Cleveland Clinic Foundation experience on evaluation, diagnosis, and treatment. Am Acad Dermatol. 2007;57(1):47–53. doi: 10.1016/j.jaad.2007.01.011

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи.

Концепция и идея исследования — С.В. Кошкин; сбор и обработка материала, написание текста — И.И. Захур, В.А. Бобро; редактирование — Г.А. Зайцева.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Concept and idea of the research — Sergei V. Koshkin; collection and processing of material, text writing — Irina I. Zakhur, Varvara A. Bobro; editing — Galina A. Zaitseva.

Информация об авторах

***Сергей Владимирович Кошкин** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6220-8304>; eLibrary SPIN: 6321-0197; email: koshkin_sergey@mail.ru

Ирина Игоревна Захур — аспирант; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1495-4038>; eLibrary SPIN: 2967-7211; email: bazhina.irisha@inbox.ru

Галина Алексеевна Зайцева — д.м.н., профессор; eLibrary SPIN: 9026-6571

Варвара Андреевна Бобро — врач-дерматовенеролог; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2306-1423>; e-mail: bobro.va@inbox.ru

Information about the authors

***Sergei V. Koshkin** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 112 K. Marx street, 610027, Kirov, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6220-8304>; eLibrary SPIN: 6321-0197; email: koshkin_sergey@mail.ru

Irina I. Zakhur — post-graduate student; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1495-4038>; eLibrary SPIN 2967-7211; email: bazhina.irisha@inbox.ru

Galina A. Zaitseva — Dr. Sci. (Med.), Professor; eLibrary SPIN: 9026-6571

Varvara A. Bobro — dermatovenerologist; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2306-1423>; e-mail: bobro.va@inbox.ru

Статья поступила в редакцию: 12.07.2020

Принята к публикации: 04.12.2020

Дата публикации: 26.02.2021

Submitted: 12.07.2020

Accepted: 04.12.2020

Published: 26.02.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv478>

Роль эндотелина-1 и аутоантител к нему в патогенезе атопического дерматита: исследование случай-контроль

© Кибалина И.В.*, Цыбиков Н.Н.

Читинская государственная медицинская академия
672027, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А

Обоснование. Атопический дерматит — хронический мультифакториальный дерматоз, имеющий сложную патофизиологическую основу. Одним из малоизученных звеньев патогенеза заболевания является эндотелин-1. К его основным биологическим эффектам относят выраженную вазоконстрикцию сосудов.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении роли эндотелина-1 и аутоантител к нему в патогенезе атопического дерматита.

Материал и методы. В исследование были включены 40 пациентов с распространенной и ограниченной формами атопического дерматита в период обострения и ремиссии. Определение концентрации эндотелина-1 и аутоантител к нему в сыворотке крови проводили методом ИФА. Для статистической обработки полученных данных применяли программный пакет Statistica 6.0. Статистическую значимость определяли при $p < 0,05$.

Результаты. Высокие концентрации эндотелина-1 и аутоантител к нему определялись в период обострения заболевания. При разрешении клинической картины концентрация эндотелина-1 и аутоантител к нему достоверно снижалась, однако оставалась выше показателей группы контроля. На основании полученных нами данных можно предположить, что повышение концентрации эндотелина-1 является маркером белого дермографизма и регулятором процесса микроциркуляции в коже.

Заключение. Высокий уровень эндотелина-1 способствует развитию воспалительных реакций в коже, белого дермографизма и кожного зуда. Рецепторы к эндотелину-1 могут быть потенциальными мишенями для таргетной терапии атопического дерматита.

Ключевые слова: эндотелин-1, аутоантитела, атопический дерматит, дермографизм, зуд.

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

Источник финансирования: научная работа выполнена за счет средств ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, РФ.

Для цитирования: Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н. Роль эндотелина-1 и аутоантител к нему в патогенезе атопического дерматита: исследование случай-контроль. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(1):34–40. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv478>

The role of endothelin-1 and its autoantibodies in the pathogenesis of atopic dermatitis: a case-control study

© Irina V. Kibalina*, Namzhil N. Tsybikov

Chita State Academy of Medicine
Gorkogo str., 39A, 672027, Chita, Russia

Background. Atopic dermatitis is a chronic multifactorial dermatosis with a complex pathophysiological basis. One of the poorly studied links in the pathogenesis of the disease is endothelin-1. Its main biological effects include pronounced vasoconstriction of blood vessels.

Aim. To study the role of endothelin-1 and its autoantibodies in the pathogenesis of atopic dermatitis.

Materials and methods. The study included 40 patients with common and limited forms of atopic dermatitis in the period of exacerbation and remission. The concentration of endothelin-1 and autoantibodies to it in the blood serum was determined by the ELISA method. Statistical processing of the obtained data was performed using Statistica 6.0. Statistical significance was determined at $p < 0.05$.

Results. High concentrations of endothelin-1 and autoantibodies to it were determined during the exacerbation of the disease. When the clinical picture was resolved, the concentration of endothelin-1 and autoantibodies to it significantly decreased, but remained higher than the control group. Based on the data obtained, it can be assumed that an increase in the concentration of endothelin-1 may be a marker of white dermographism and a regulator of the microcirculation process in the skin.

Conclusions. A high level of endothelin-1 contributes to the development of inflammatory reactions in the skin, white dermographism and itching. Endothelin-1 receptors may be potential aim for targeted therapy of atopic dermatitis.

Keywords: endothelin-1, autoantibodies, atopic dermatitis, dermographism, itch.

Conflict of interest: the authors of this article confirmed the absence of a conflict of interest, which should be reported.

Source of funding: the study was carried out at the expense of financial resources of the Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russia.

For citation: Irina V. Kibalina, Namzhil N. Tsybikov. The role of endothelin-1 and its autoantibodies in the pathogenesis of atopic dermatitis: a case-control study. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(1):34–40.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv478>

■ Атопический дерматит (АД) — мультифакториальный генетически детерминированный дерматоз со сложной патофизиологической основой и характерной возрастной клинической картиной. В настоящее время среди всех хронических дерматозов распространенность АД составляет до 30%. Заболевание обычно возникает в детском возрасте, протекая хронически со сменой периодов обострения и ремиссии.

В патогенезе АД важную роль играют дисбаланс Т-хелперов 1-го и 2-го типов с характерным цитокиновым профилем, образование IgE с последующей дегрануляцией тучных клеток, что приводит к возникновению воспалительных изменений в коже [1–3]. Значимую патогенетическую роль в развитии АД может играть эндотелин-1 (ЭТ-1). Вещество синтезируется эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, астроцитами и нейронами, гепатоцитами, тканевыми базофилами и культивированными кератиноцитами. ЭТ-1 образуется за короткий период времени при участии адреналина, цитокинов, ангиотензина-II, после механического воздействия и не способен накапливаться в клетках [4]. Известно, что увеличение синтеза ЭТ-1 способствует трансформирующей фактору роста β , снижению концентрации регулируется аутоантителами и аутоантителами-абзимами [5–9]. Изначально ЭТ-1 был признан самым мощным вазоконстриктором, но в настоящее время известно, что он обладает многими другими биологическими свойствами [10–12]. В литературе описаны прямые и опосредованные эффекты ЭТ-1, реализующиеся через активацию эндотелин-А рецепторов, экспрессируемых миоцитами сосудистой стенки, кардиомиоцитами, клетками головного мозга и желудочно-кишечного тракта, и эндотелин-В рецепторов, локализирующихся в гладкомышечных клетках сосудов среднего и мелкого диаметра, почках, желудочно-кишечном тракте [13]. По современным литературным данным, незначительные концентрации ЭТ-1 напрямую активируют рецепторы эндотелия с высвобождением факторов релаксации и опосредованно через аутокринно-паракринные реакции с высвобождением медиаторов, таких как оксид азота, простаглицлин, натрийуретический пептид, способствуют вазодилатации, однако увеличение его уровня активирует рецепторы гладкомышечных клеток, вызывая вазоспазм и пролиферацию средней оболочки мелких артерий [14, 15]. Таким образом, в зависимости от концентрации ЭТ-1 запускает антагонистические реакции.

Проведены исследования, показавшие влияние биологически активных веществ тучных клеток слизистых оболочек крысы на синтез ЭТ-1 и ингибирование экспрессии цитокинов. Доказано, что в кожных покровах ЭТ-1 участвует в синтезе меланина через механизмы активации тирозиназы [16]. Кроме этого, ЭТ-1 может играть важную роль в модулировании синтеза цитокинов путем регуляции их продукции лимфоцитами, активирует митогенез, пролиферативные изменения клеток, фиброз интимы сосудистой стенки [17–19]. ЭТ-1 участвует в развитии удушья при бронхиальной астме, вызывая отек тканей и гиперреактивность бронхов аэроаллергенам, активирует хемотаксис нейтрофилов, увеличивает миграцию в очаг воспаления нейтрофилов, способствует синтезу провоспалительных цитокинов и коллагеназы, приводя к гипертрофии гладких мышц бронхиального дерева, гиперплазии эпителиоцитов, фиброзу базальной мембраны, одна-

ко очень мало данных о его участии в патогенезе АД [20]. В связи со сказанным представляется актуальным определить уровень ЭТ-1 и аутоантител к нему при АД.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении роли ЭТ-1 и аутоантител к нему в патогенезе АД.

Методы

Дизайн исследования

Уровень ЭТ-1 и аутоантител к нему исследовался в плазме крови у пациентов с АД и в контрольной группе. Обследование пациентов проводилось в период обострения заболевания до терапии, после окончания терапии и в период ремиссии. Тип исследования — случай-контроль.

Критерии соответствия

Критериями включения пациентов в исследование являлись: наличие диагноза АД, стаж заболевания более 2 лет, наличие подписанного добровольного информированного согласия, отсутствие сопутствующих заболеваний, в том числе хронических, в стадию ремиссии. Критериями исключения являлись: сопутствующие хронические заболевания в анамнезе, проведение лекарственной терапии (НПВС, Н1-блокаторы, системные и топические глюкокортикостероиды, циклоспорины, ингибиторы кальциневрина) и/или общей узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии в течение 2 месяцев до включения пациента в исследование, беременность и лактация, клинические признаки вторичного инфицирования кожи, длительность ремиссии АД менее 2 месяцев после купирования обострения заболевания в рамках исследования.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» Минздрава Забайкальского края (г. Чита) и ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Чита).

Продолжительность исследования

В статье представлены предварительные результаты исследования, полученные в период с 2015 по 2018 г.

Описание медицинского вмешательства

Обследование пациентов проводилось трижды: 1) во время обострения АД до начала терапии заболевания, 2) после проведенного в стационаре курса лекарственного лечения или ультрафиолетового облучения кожи и 3) в период стойкой ремиссии, длившейся не менее 2 месяцев, во время которой пациенты использовали базисную терапию в виде эмолентов.

Терапия в период обострения заболевания назначалась согласно клиническим рекомендациям РОДВК по ведению больных с АД с учетом степени тяжести поражения кожи:

- гипоаллергенная диета;
- базисная терапия — эмоленты;
- системная терапия — антигистаминные препараты (клемастин, хлоропирамин, лоратадин, цетиризин), системные глюкокортикостероиды (бетаметазон, метилпреднизолон, преднизолон), циклоспорин;
- наружная терапия — топические ингибиторы кальциневрина (такролимус, пимекролимус), топические глюкокортикостероиды (клобетазол, бетаметазон, триамцинолон, флутиказон, мометазон, метилпреднизолон ацепонат, гидрокортизон бутират, гидрокортизон), пиритион цинк, анилиновые красители (фулорцин, метиленовый синий);

- физиотерапевтическое лечение — фототерапия (УФВ диапазон, длина волны 310–315 нм с максимумом эмиссии 311 нм).

Материал и методы

Под нашим наблюдением на базе стационарных отделений ГУЗ «Кожно-венерологический диспансер» Минздрава Забайкальского края в г. Чите находились 40 пациентов с диагнозом АД в возрасте от 18 до 40 лет: 25 (62,5%) женщин и 15 (37,5%) мужчин, средний возраст составил $27,4 \pm 9,5$ года. В контрольную группу входили 15 здоровых добровольцев, соответствующих по полу и возрасту.

Диагностику АД проводили согласно критериям Hanifin и Rajka. Для определения степени тяжести заболевания применяли шкалу SCORAD. Оценивавшиеся значения индекса SCORAD и интенсивности зуда представлены в баллах. У каждого пациента, включенного в исследование, определялись следующие показатели: площадь поражения кожного покрова, интенсивность клинических проявлений, выраженность субъективных симптомов, таких как кожный зуд и нарушение сна. В исследовании применяли классификацию степени тяжести АД, в которой легкий АД верифицируется при индексе SCORAD менее 25 баллов, средней тяжести — от 25 до 50 баллов, тяжелый — более 50 баллов [21]. Распределение обследованных пациентов в группы по интенсивности зуда осуществлялось по следующим критериям: с отсутствием зуда (0 баллов по визуальной аналоговой шкале), со слабым зудом (от 1 до 3 баллов по визуальной аналоговой шкале), с умеренным зудом (от 4 до 7 баллов по визуальной аналоговой шкале) и с интенсивным зудом (от 8 до 10 баллов по визуальной аналоговой шкале).

Максимальная длительность стационарной терапии составляла 14 койко-дней, по истечении данного периода пациенты наблюдались в амбулаторных условиях. При остаточных клинических проявлениях АД после проведенной терапии пациентам пролонгировалась наружная терапия амбулаторно до достижения ремиссии.

У всех пациентов, включенных в исследование, и у здоровых людей, составляющих контрольную группу, определяли дермографизм до терапии, после ее проведения и в период ремиссии заболевания. Забор крови производили из локтевой вены в одноразовые пробирки для забора крови Vacutainer с цитратом натрия утром натощак, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин, полученную плазму хранили при -70 °С до исследования. Концентрацию эндотелина-1 и аутоантител к нему в плазме измеряли методом ИФА с использованием коммерческих иммуноферментных анализов (ELISA) (Biomedica Group, Вена, Австрия) в соответствии с протоколами производителя.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, все пациенты перед исследованием подписали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов Statistica 6.0. Статистическую значимость различий показателей в связанных выборках определяли с помощью t-критерия Стьюдента, в несвязанных выборках — U-критерия

Вилкоксона, Манна – Уитни. Корреляционный анализ между переменными проводился с помощью корреляции Пирсона и ранга Спирмена, в зависимости от распределения данных. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Статистическую значимость определяли при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

На момент включения в исследование легкая степень тяжести АД выявлена у 11 пациентов, индекс по шкале SCORAD составлял от 13 до 20, среднее значение $17,4 \pm 1,2$, после проведения терапии SCORAD равнялся нулю ($p < 0,05$). АД средней степени тяжести был диагностирован у 17 пациентов, индекс по шкале SCORAD составлял от 29 до 37 баллов, средний показатель $32,1 \pm 3,18$, после проведения терапии в данной группе пациентов значения индекса SCORAD составляли от 1 до 3 баллов, среднее значение $1,9 \pm 0,8$ ($p < 0,05$). Тяжелая степень АД была выявлена у 12 пациентов, значения индекса SCORAD в период обострения заболевания составили от 54 до 68 баллов, среднее значение $63 \pm 4,7$, после проведения терапии — от 8 до 11 баллов, среднее значение $9,3 \pm 1,1$ ($p < 0,05$). У всех пациентов, включенных в исследование, индекс SCORAD в период ремиссии был равен нулю.

Интенсивность кожного зуда у пациентов с атопическим дерматитом легкой степени тяжести составляла $3,2 \pm 0,6$ балла, средней степени тяжести — $7,8 \pm 1,1$ балла, тяжелой степени — $9,4 \pm 0,1$ балла. При АД легкой степени тяжести у 9,09% пациентов отсутствовал кожный зуд, у 27,2% пациентов выявлен слабый кожный зуд, у 63,71% — умеренный кожный зуд. Среди пациентов с распространенной формой АД, характеризовавшегося средней тяжестью поражения кожи, выделены 2 группы интенсивности кожного зуда: у 76,4% больных определен умеренный зуд, 23,6% пациентов страдали от интенсивного кожного зуда. При тяжелой степени все пациенты субъективно ощущали постоянный интенсивный кожный зуд.

Основные результаты исследования

Первые результаты в период проведения терапии фиксировались в виде полного регресса субъективного ощущения кожного зуда, в период ремиссии данный симптом отсутствовал у всех пациентов. В группе исследования до проведения терапии белый дермографизм был выявлен у 32 пациентов (80%), смешанный — у 8 человек (20%). После окончания терапии 29 человек (72,5%), страдающих АД, имели белый дермографизм, 11 — смешанный (27,5%). В период ремиссии длительностью не менее 2 месяцев белый дермографизм наблюдался у 6 человек (15%), смешанный у 26 (65%) и красный у 8 пациентов (20%). В контрольной группе в 100% случаев был определен красный дермографизм (рисунок).

Включенные в исследование пациенты с ограниченной формой АД имели легкую степень тяжести заболевания, распространенный кожный процесс был выявлен у пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенями тяжести АД. Уровень ЭТ-1 в плазме крови в период обострения легкого АД составил $0,44 \pm 0,15$ фмоль/мл, при АД средней степени тяжести — $0,63 \pm 0,17$ фмоль/мл, при тяжелом АД — $0,94 \pm 1,2$ фмоль/мл. Уровень ЭТ-1 в плазме крови больных АД как легкой, так и средней степени тяжести был достоверно выше по сравнению



с контрольной группой — $0,34 \pm 0,11$ фмоль/мл ($p < 0,05$) (табл.). После проведенной терапии концентрация ЭТ-1 достоверно уменьшилась по сравнению с исходным уровнем, который отмечался при обострении заболевания, и составила при легком АД $0,38 \pm 0,18$ фмоль/мл, при среднетяжелом АД — $0,36 \pm 0,21$ фмоль/мл, при тяжелом АД — $0,37 \pm 0,11$ фмоль/мл ($p < 0,05$). В период ремиссии заболевания уровень ЭТ-1 был сопоставим с показателями, выявленными в контрольной группе. Уровень эндотелина-1 в период ремиссии в крови больных легким АД составил $0,33 \pm 0,10$ фмоль/мл, АД сред-

ней тяжести — $0,31 \pm 0,09$ фмоль/мл, тяжелым АД — $0,33 \pm 0,10$ фмоль/мл.

Значимые корреляционные связи обнаружены между уровнем ЭТ-1 в плазме крови и шкалой SCORAD ($r = 0,52$; $p < 0,05$), а также между концентрацией ЭТ-1 и тяжестью зуда ($r = 0,64$; $p < 0,05$) в период обострения заболевания.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений отмечено не было на этапе как стационарного, так и амбулаторного ведения пациентов.

Таблица. Содержание эндотелина-1 и антител к нему в крови у больных атопическим дерматитом в соответствии со степенью тяжести, оцененной по индексу SCORAD
Table. The concentration of endothelin-1 and antibodies to it in the blood of patients with atopic dermatitis in accordance with the severity of the disease and the SCORAD index

Показатели	Легкий АД (n = 11)			Среднетяжелый АД (n = 17)			Тяжелый АД (n = 12)			Контрольная группа (n = 15)
	ограниченная форма			распространенная форма						
	обострение	после терапии	ремиссия	обострение	после терапии	ремиссия	обострение	после терапии	ремиссия	
SCORAD, среднее значение, баллы	$17,4 \pm 1,2^*$	0 †	0 †	$32,1 \pm 3,18$	$1,9 \pm 0,8^*$	0	$63 \pm 4,7$	$9,3 \pm 1,1^*$	0 †	0
Интенсивность зуда, баллы	$3,2 \pm 0,6^* \ddagger^{***}$	0	0	$7,8 \pm 1,1^*$	0	0	$9,4 \pm 0,1^*$	0	0†	0
ЭТ-1, фмоль/мл	$0,44 \pm 0,15^*$	$0,38 \pm 0,18$	$0,33 \pm 0,10^\dagger$	$0,63 \pm 0,17^{**}$	$0,36 \pm 0,2$	$0,31 \pm 0,09^\dagger$	$0,94 \pm 1,2$	$0,37 \pm 0,11^\dagger$	$0,33 \pm 0,10^\dagger$	$0,34 \pm 0,11$
AT IgG к ЭТ-1, мкг/мл	$38,21 \pm 0,13 \ddagger^{***}$	$18,43 \pm 3,09^*$	$20,40 \pm 1,06$	$49,31 \pm 3,21^{***}$	$19,84 \pm 6,15^\dagger$	$20,06 \pm 0,32$	$63,52 \pm 5,48^*$	$20,40 \pm 1,06^\dagger$	$21,45 \pm 2,16$	$22,50 \pm 2,73$

* — статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; † — статистически значимая разница при сравнении с уровнем показателя до лечения; ‡ — статистически значимая разница при сравнении с показателем в группе больных с атопическим дерматитом средней степени тяжести; ** — статистически значимая разница при сравнении с показателем в группе больных с тяжелым атопическим дерматитом.

* — statistically significant difference when compared with the control group; † — statistically significant difference when compared with the level of the indicator before treatment; ‡ — statistically significant difference when compared with the indicator in the group of patients with moderate atopic dermatitis;

** — statistically significant difference when compared with the indicator in the group of patients with severe atopic dermatitis.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Нами показано, что в период обострения АД происходит увеличение уровня ЭТ-1, и его концентрация снижается в период разрешения клинической картины заболевания. Кроме этого, мы выявили значимые корреляционные связи в период выраженной клинической симптоматики между концентрацией ЭТ-1 в плазме крови, тяжестью заболевания и интенсивностью кожного зуда.

Обсуждение основного результата исследования

Патофизиология зуда при АД до конца не изучена, однако существует несколько механизмов его возникновения. Известно, что внутриклеточная нейральная пептидаза-1 была идентифицирована как ключевой регулятор ЭТ-1 зависимого кожного зуда [22]. Существует теория возникновения кожного зуда, в основе которой лежит выброс гистамина из дегранулированных тучных клеток, однако она несовершенна, так как антигистаминные препараты не всегда оказывают противозудное действие, обуславливая торпидность к лечению дерматоза. Однако мы предполагаем, что при дегрануляции тучных клеток выделяются молекулы гистамина, связывающиеся со специфическим рецептором на поверхности эндотелиальной клетки, вызывая ее сокращение, что приводит к активации синтеза ЭТ-1 с последующим проявлением его биологических эффектов.

Одним из диагностических критериев АД является белый дермографизм — стойкий вазоспазм, возникающий в результате активации симпатической нервной системы. Однако проведенные нами исследования показали, что в патогенезе заболевания важную роль поддержания и усугубления воспалительных изменений в коже играет ЭТ-1 [23, 24]. Можно предположить, что маркером белого дермографизма при АД является повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови. При механическом воздействии на кожу при проверке дермографизма эндотелиальными клетками сосудов происходит активный выброс ЭТ-1 и возникает местный спазм сосудов микроциркуляторного русла. Возможно, эозинофилы и поврежденные при АД кератиноциты кожи способствуют синтезу ЭТ-1, вызывающего вазоконстрикцию,

что, на наш взгляд, может влиять на нарушение микроциркуляции в коже, усугубляя воспалительные реакции с последующим синтезом метаболитов арахидоновой кислоты и образованием кислых продуктов обмена веществ, которые, взаимодействуя с рецепторами кожи, вызывают зуд. Возможно, при снижении концентрации ЭТ-1 кровотока в сосудах дермы восстанавливается, проявление белого дермографизма исчезает, улучшается микроциркуляция в сосудах дермы и регрессирует симптом кожного зуда.

Мы считаем, что аутоантитела к ЭТ-1 при АД являются регуляторами биологической активности вазоконстрикторов, непосредственно участвующих в процессах микроциркуляции кожи. Повышенные концентрации ЭТ-1 могут усугублять воспалительные процессы в коже и, возможно, приводить к появлению вторичной альтерации и гиперпигментации у пациентов с АД. Мы предполагаем, что в период ремиссии повышение концентрации аутоантител к ЭТ-1 является маркером скорого обострения заболевания. Однако элиминация ЭТ-1 может быть обеспечена аутоантителами в чрезвычайно короткие сроки для поддержания нормального функционирования поверхностной и глубокой сосудистой сетей дермы.

Ограничения исследования

Факторов, способных существенным образом повлиять на выводы исследования, не выявлено.

Заключение

Нами впервые исследован уровень ЭТ-1 и выявлены аутоантитела к нему при АД. Мы предполагаем, что в патогенезе заболевания ЭТ-1 не только ограничивает очаг воспаления, реализуя биологический эффект через вазоспазм, но и усугубляет тяжесть заболевания, способствуя нарушению микроциркуляции в коже. Кроме этого, повышение концентрации ЭТ-1 в плазме крови может являться маркером белого дермографизма и кожного зуда. При подтверждении патофизиологической роли ЭТ-1 при АД в последующих клинических исследованиях рецепторы к ЭТ-1 могут быть потенциальными мишенями для таргетной терапии АД. ■

Литература/References

1. Guttman-Yassky E, Nograles K, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis — Part I: Clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(8):1110. doi: 10.1016/j.jaci. 2011.01.053
2. Wu LC, Zarrin AA. The production and regulation of IgE by the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(4):247–259. doi: 10.1038/nri3632
3. Tsybikov NN, Petrisheva IV, Fefelova EV, et al. Plasma a-defensins are elevated during exacerbation of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(3):253–259. doi: 10.1111/ced. 12767
4. Willey KE, Davenport AP. Nitricoxide — modulation of the E-1 signaling path way in cardiovascular system. *Br J Pharmacol.* 2001;132:213–220. doi: 10.1038/sj.bjp.0703834
5. Tsybikov NN, Egorova EV, Fefelova EV, et al. Biomarker assessment in chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis: endotelin-1, TARC/CCL17, neneopepterin and α-defensins. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(1):35–42. doi: 10.2500/aap.2016.37.3899.

6. Цыбиков Н.Н., Шовдра О.Л., Пруткина Е.В. Содержание эндотелина, нейроспецифической энлазы и аутоантител в сыворотке крови и слезной жидкости у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Вестник офтальмологии.* 2010;126(4):14–16. [Tsybikov NN, Shovdra OL, Prutkina EV. The content of endothelin, neuro-specific enolase and autoantibodies in blood serum and lacrimal fluid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of ophthalmology.* 2010;126(4):14–16 (In Russ.)]
7. Цыбиков Н.Н., Заиграева Н.А., Харинцева С.В., Шовдра О.Л. Содержание нейроспецифической энлазы и аутоантител в слезной и внутриглазной жидкостях у больных с открытоугольной глаукомой (предварительное сообщение). *Вестник офтальмологии.* 2012;128(2):49–51. [Tsybikov NN, Zaigraeva NA, Harintseva SV, Shovdra OL. The content of neuro-specific enolase and autoantibodies in lacrimal and intraocular fluids in patients with open-angle glaucoma (preliminary report). *Bulletin of ophthalmology.* 2012;128(2):49–51 (In Russ.)]

8. Цыбиков Н.Н., Терешков П.П., Кузник Б.И. Аутоантитела — абзимы к эндотелину-1 (1–21). Забайкальский медицинский вестник. 2011;1:100–103. [Tsybikov NN, Tereshkov PP, Kuznik BI. Autoantibodies-abzymes to endothelin-1 (1–21). Zabaykalsky medical Bulletin. 2011;1:100–103 (In Russ.)]
9. Castaneres C. Signaling by ALK 5 mediates TGF- β -induced ET-1 expression in endothelial cells. *Journal of cell science*. 2007;120:1256–1266. doi: 10.1242/jcs.03419
10. Baretella O, Vanhoutte PM. Endothelium — Dependent contractions: prostacyclin and endothelin-1, partners in crime? *Adv Pharmacol*. 2016;77:177–208. doi: 10.1016/bs.apha.2016.04.006.
11. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Эндотелины в норме и патологии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;10(2):210–214. [Dremina NN, Shurygin MG, Shurygina IA. Endothelins in norm and pathology. *International journal of applied and fundamental research*. 2016;10(2):210–214 (In Russ.)]
12. Houde M, Desbiens L, D'Orleans-Juste P. Endothelin-1: biosynthesis, signaling and vasoreactivity. *Adv Pharmacol*. 2016;77:143–175. doi: 10.1016/bs.apha.2016.05.002.
13. Гомазков О.А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы эндотелиальных патологий. *Кардиология*. 2000;1:32–39. [Gomazkov OA. System of endothelin peptides: mechanisms of cardiovascular pathologies. *Cardiology*. 2000;1:32–39 (In Russ.)]
14. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Каня О.В. и др. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда. *Фундаментальные исследования*. 2015;1(6):1281–1287. [Shurygin MG, Shurygina IA, Kanya OV, et al. The value of increasing endothelin production in myocardial infarction. *Fundamental study*. 2015;1(6):1281–1287 (In Russ.)]
15. Ikeda U. Endothelin-1 in hibits nitricoxidesyn thesis in vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 1997;29(1):65–69. doi: 10.1161/01.hyp.29.1.65.
16. Murase D. Cooperation of endothelin-1 signaling with melanosomes plays a role in developing and/or maintaining human skin hyperpigmentation. *Biol Open*. 2015;4(10):1213–1221. doi: 10.1242/bio. 011973.
17. Trentin PG, Fernandes MB, D'Orleans-Juste P, Rae GA. Endothelin-1 causes pruritus in mice. *Experimental biology and medicine*. 2006;231(6):1146–1151.
18. Nakahara T, Kido-Nakahara M, Ohno F, et al. The pruritogenic mediator endothelin-1 shifts the dendritic cell-T-cell response toward Th17/Th1 polarization. *Allergy*. 2018;73(2):511–515. doi: 10.1111/all.13322
19. Aktar MK, Kido-Nakahara M, Furue M, Nakahara T. Mutual upregulation of endothelin-1 and IL-25 in atopic dermatitis. *Allergy*. 2015;70(7):846–854. doi: 10.1111/all.12633.
20. Fredberg JJ. Bronchospasm and tsbiophysical basis in airways mooth muscle. *Respiratory Research*. 2004;5:2–17. doi: 10.1186/1465-9921-5-2
21. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *Journal of the J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891.
22. Abassi ZA, Tate J, Golomb E, Keiser HR. Role of neutral endopeptidase in the metabolism of endothelin. *Hypertension*. 1992;20:89–95. doi: 10.1161/01.hyp.20.1.89.
23. Tsybikov NN, Petrisheva IV, Kuznik BI, Magen E. Plasma endothelin-1 levels during exacerbation of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proceedings*. 2015;36(4):320–324. doi: 10.2500/aap.2015.36.3846.
24. Петрищева И.В., Цыбиков Н.Н., Фелелова Е.В., Терешков П.П. Уровень эндотелина-1 и α -дефензинов у пациентов с атопическим дерматитом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;1:50–56. [Petrisheva IV, Tsybikov NN, Fefelova EV, Tereshkov PP. The level of endothelin-1 and α -defensins in patients with atopic dermatitis. *Clinical dermatology and venereology*. 2015;1:50–56 (In Russ.)]. doi: 10.17116/kiindermat2015168-70

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание статьи, ее доработка и исправление — И.В. Кибалина; концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи, одобрение статьи для публикации — Н.Н. Цыбиков.

Authors' participation: concept and design of the research, collection and processing of the material, statistical data processing, writing of the article, its revision and correction — Irina V. Kibalina; the concept and design of the study, editing the text of the article, approval of the article for publication — Namzhil N. Tsybikov.

Информация об авторах

*Ирина Владимировна Кибалина — к.м.н.; адрес: Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39А; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4390-183X>; eLibrary SPIN: 6085-1292; e-mail: vilinia@rambler.ru

Намжил Нанзатович Цыбиков — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6192-8422>; eLibrary SPIN: 1963-8418; e-mail: thybikov@mail.ru

Information about the authors

*Irina V. Kibalina — MD, Cand. Sci. (Med); address: 39A Gorkiy street, 672090, Chita, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4390-183X>; eLibrary SPIN: 6085-1292; e-mail: vilinia@rambler.ru

Namzhil N. Tsybikov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6192-8422>; eLibrary SPIN: 1963-8418; e-mail: thybikov@mail.ru;

Статья поступила в редакцию: 25.06.2019
Принята к публикации: 27.01.2021
Дата публикации: 26.02.2021

Submitted: 25.06.2019
Accepted: 27.01.2021
Published: 26.02.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1191>

Лечение лазером на парах меди гранулемы красной каймы губ, возникшей как осложнение после перманентного макияжа

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

¹ Физический институт им. 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

Обоснование. Гранулемы красной каймы губ (ГККГ), как осложнение татуажа губ, неизбежно создают косметические проблемы. Хирургическое удаление и криодеструкция связаны с повышенным риском рубцевания и рецидива ГККГ. Лазерная терапия позволяет избирательно разрушить пигмент и добиться желаемого косметического результата с минимальным риском побочных эффектов. Лечение лазером может оказаться эффективным методом лечения ГККГ.

Цель. Оценить эффективность лечения ГККГ излучением лазера на парах меди (ЛПМ).

Описание случая. Пациентка 39 лет, без проявлений системного саркоидоза, сообщила о двухлетней истории болезни: после татуажа губ появились очаги ГККГ. При гистологическом исследовании в гистиоцитах в верхнем и среднем слое дермы обнаружены фрагменты гранул пигмента. Лечение ГККГ выполнено с помощью ЛПМ (аппарат «Яхрома-Мед», ФИАН) в течение одной процедуры, при средней мощности ЛПМ 0,8 Вт, при соотношении мощности излучений 3:2 на длинах волн 511 и 578 нм, длительность экспозиции — 0,3 с. Диаметр светового пятна — 1 мм. Лазерное лечение ГККГ с помощью ЛПМ привело к выраженной элиминации всех ГККГ без побочных эффектов в течение 5 лет.

Обсуждение. Излучение ЛПМ позволяет осуществить комбинированный режим воздействия, состоящий в измельчении крупных гранул пигмента до размеров, которые могут быть поглощены лимфатической системой, и подавлении экспрессии ФРСЭ с помощью излучения с длиной волны 578 нм.

Заключение. Применение ЛПМ обеспечило отличный косметический результат благодаря селективной фотодеструкции пигмента и полноценному ремоделированию сосудистого русла, ассоциированного с гранулемами. Высокая клиническая эффективность элиминации посттатуажных очагов ГККГ с помощью ЛПМ без побочных эффектов позволяет рассматривать этот метод как высокоэффективный и недорогой способ устранения осложнений перманентного татуажа лица в практике дерматологов и косметологов.

Ключевые слова: лазер на парах меди, лечение посттатуажной гранулемы губ, осложнения после татуажа.

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

Источник финансирования: исследование и публикации статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Для цитирования: Пономарев И.В., Андрусенко Ю.Н., Топчий С.Б., Шакина Л.Д. Лечение лазером на парах меди гранулемы красной каймы губ, возникшей как осложнение после перманентного макияжа. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(1):41–45. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1191>

Copper vapor laser treatment of granuloma of the vermilion border of the lips arising as a complication after permanent make-up

© Igor V. Ponomarev^{1*}, Yury N. Andrusenko², Sergey B. Topchiy¹, Ludmila D. Shakina³

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

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

³ Scientific Center of Children's Health
Lomonosovskiy pr., 2, bldg 1, 119991, Moscow, Russia

Background. Granulomas of the vermilion border of the lips (GVBL), as a complication of lip tattooing, inevitably poses cosmetic problems. Surgical excision and cryodestruction are associated with an increased risk of scarring and recurrence of GVBL. Laser therapy can selectively destroy a pigment and achieve the desired cosmetic result with minimal risk of side effects. So laser treatment was reported to be a more relevant method of treatment of GVBL.

Aim. To evaluate the effectiveness of treatment of GVBL with copper vapor laser (CVL) radiation.

Case report. 39-year-old female patient, without manifestations of systemic sarcoidosis, reported a 2-year history of granulomas of the lips' vermilion border. She had a permanent makeup cosmetic tattoo before the onset of granulomas after lip tattooing. Histopathological examination revealed the presence of pigment in the upper and middle layers of the dermis. GVBL treatment was performed using a CVL during a single procedure, with an average CVL power of 0.6–0.8 W, with a ratio of 3:2 at wavelengths of 511 nm and 578 nm, exposure time — 0.3 s. Light spot diameter — 1 mm. CVL treatment led to a pronounced elimination of all GVBL without side effects within five years.

Discussion. CVL allows a combined mode of exposure, consisting of grinding large granules of pigment to sizes that can be absorbed by the lymphatic system and suppressing VEGF expression using radiation with a wavelength of 578 nm.

Conclusions. The CVL treatment provided an excellent cosmetic result due to selective photodestruction of the pigment and complete remodeling of the vascular bed associated with GVBL. The high clinical efficiency of eliminating post-tattooing foci of GVBL using CVL without side effects allows us to suggest this method for dermatologists and cosmetologists as a highly effective and inexpensive way to eliminate complications of permanent makeup.

Keywords: copper vapor laser treatment; granuloma, laser therapy; tattoo removal complication.

Conflict of interest: the authors of the article confirm the lack of conflict of interest which should be indicate.

Source of funding: research and publication of the article were carried out on personal funds.

For citation: Ponomarev IV, Andrusenko YN, Topchiy SB, Shakina LD. Copper vapor laser treatment of granuloma of the vermilion border of the lips arising as a complication after permanent make-up. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(1):41–45. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1191>

Актуальность

Популяризация методов эстетической медицины в последние двадцать лет привела к интенсивному развитию методов перманентного макияжа, среди которых особым спросом пользуется контурирование губ с помощью татуажа [1]. Наличие гаптенов и солей металлов в красных пигментах создает определенный риск гиперсенсibilизации, в частности образования гранулемы кожи, вызванной инородным телом (код по МКБ-10: L92.3 (гиперсенсibilизация IV типа), или саркоидной гранулемы (D86.3), как правило, у пациентов с саркоидозом [2–6].

При возникновении посттатуажной гранулемы красной каймы губ (ГККГ) в верхнем и среднем слоях дермы образуется плотный инфильтрат из гистиоцитов (макрофагов), антигенпрезентирующих клеток Лангерганса и периваскулярных лимфоцитов [7, 8]. Все перечисленные клетки обладают способностью экспрессировать сигнальные провоспалительные и ангиогенные молекулы, прежде всего фактор роста сосудистого эндотелия (ФРСЭ) [9]. Патогенетическое лечение ГККГ должно быть направлено на элиминацию фрагментов красного пигмента из очага гранулемы и подавление воспаления путем ремоделирования микрососудистого русла дермы, ассоциированного с областью ГККГ.

Элиминация пигмента может быть осуществлена путем фотодеструкции частиц пигмента, которые удаляются из очага гранулемы путем фагоцитоза [10]. Поскольку красные пигменты в наибольшей степени поглощают излучение в сине-зеленой области видимого спектра [11], для лазерной фотодеструкции следует отдавать предпочтение излучению КТП-лазера с длиной волны 532 нм или лазера на парах меди 511 нм.

Авторами впервые представлен случай успешного лечения посттатуажной гранулемы красной каймы верхней губы с помощью импульсного лазера на парах меди и проведена оценка эффекта лечения ГККГ излучением лазера на парах меди (ЛПМ).

Описание случая

39-летняя пациентка с II фототипом кожи по Фицпатрику обратилась с жалобами на косметический дефект в эстетически важной зоне лица — на верхней губе через два года после перманентного макияжа в виде татуажа губ (рисунок, а). При клиническом осмотре в области красной каймы верхней губы обнаружены четко очерченные светлоокрашенные бляшки. При гистологическом исследовании были обнаружены плотные инфильтраты с большим скоплением гистиоцитов, периваскулярных лимфоцитов, клеток Лангерганса и фрагментов пигмента в папиллярном и среднем слое дермы. Признаков саркоидоза при обследовании легких и определении таких молекулярных маркеров саркоидоза, как ангиотензин-конвертирующий фактор, лизоцим сыворотки и ферменты печени, выявлено не было. С учетом данных клинического осмотра, лабораторных и гистологических исследований установлен диагноз посттатуажной ГККГ, вызванной инородным телом.

Описание процедуры

Для лечения ГККГ использовался лазерный медицинский аппарат на парах меди «Яхрома-Мед» (Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН), работающий на длинах волн 511 и 578 нм с длительностью импульсов генерации 20 нс и с частотой следования импульсов 16,6 кГц. При проведении процедуры были выбраны следующие параметры ЛПМ: средняя мощность 0,8 Вт при соотношении мощностей излучения на зеленой (511 нм) и желтой (578 нм) длинах волн 3:2. Длительность экспозиции 0,3 с. Диаметр светового пятна на поверхности кожи — 1 мм. Во время лазерной процедуры вся область ГККГ обрабатывалась лазерными импульсами до посерения облученной поверхности гранулемы. После завершения процедуры кожу обрабатывали 0,05%-м раствором хлоргексидина биглюконата. После процедуры первые два дня на обработанную поверхность кожи наносили крем Бепантен два раза в день. Через 10 дней после отслоения корочек в процессе регенерации эпидермиса кожа приобрела естественную окраску (рисунок, б). После



а



б

Рисунок. Гранулема красной каймы губ у пациентки 39 лет, через два года после татуажа губ до (а) и после одной процедуры облучения ЛПМ (б): средняя мощность 0,8 Вт при соотношении мощности излучений 3:2 на длинах волн 511 и 578 нм, длительность экспозиции 0,2 с, диаметр светового пятна — 1 мм

Figure. Granulomas of the vermilion border of the lips (GVBL) in a 39-year-old female, two years after lip tattooing before (a) and after one treatment with CVL (b): average power 0.8 W, with a ratio of 3:2 at wavelengths of 511 nm and 578 nm, exposure time 0.2 s, light spot diameter — 1 mm

лазерной процедуры полное заживление обработанной поверхности кожи завершалось в течение двух недель.

Пациентка дала письменное информированное согласие на удаление ГККГ с помощью ЛПМ. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкским протоколом.

Результаты

После одной процедуры лазерного облучения области гранулемы красной каймы губ (ГККГ) с помощью ЛПМ удалось добиться восстановления 90% поверхности красной каймы губ. На протяжении 5-летнего катамнестического наблюдения никаких побочных эффектов не выявлено. Пациентка была удовлетворена косметическим результатом лазерного лечения.

Обсуждение

Микропигментирование красной каймы губ получило широкое распространение при выполнении перманентный макияж губ. Проведение такой процедуры предполагает импрегнирование красных пигментов в виде микрогранул [12, 13].

Лечение гранулемы красной каймы губ с помощью излучения ЛПМ с длиной волны 511 и 578 нм позволило добиться ее удаления без отдаленных побочных эффектов (рубцевания или повторной пигментации). Побочные эффекты были выражены малозаметной атрофией кожи.

Гранулемы известны своей устойчивостью к терапии, хотя в некоторых случаях могут разрешаться спонтанно [12]. Многочисленные методы лечения ГККГ включают в себя внутримышечную терапию тестостероном, ПУВА, хирургическое иссечение, дермабразию, криотерапию и электродиссекцию. Хирургические методы лечения гранулемы сложны и приводят к рецидивам и осложнениям [13]. Хорошие косметические результаты у пациентов с ГККГ были получены с помощью CO₂-лазера со сканирующим устройством [14].

Селективное воздействие лазерного излучения на частицы пигмента при удалении перманентного татуажа оказалось возможным осуществить на основе концепции селективного фототермолиза. Для этого длительность лазерного импульса не должна превышать постоянной времени тепловой релаксации частиц пигмента и длина волны лазера должна соответствовать максимальному поглощению пигмента. Поскольку диаметр гранул частиц красителя составляет 5–50 мкм, для обеспечения селективности воздействия на пигмент необходимы лазерные системы наносекундной длительности [10]. Для удаления татуажа с применением красных красителей является оптимальной зеленая длина волны, что подтверждается результатами удаления красного пигмента с помощью КТР-лазера с длиной волны 532 нм [15].

Цель лазерного воздействия состоит в измельчении крупных гранул пигмента за счет более высокого поглощения ими лазерной энергии до размеров гранул, не превышающих 0,4 мкм, которые могут быть поглощены лимфатической системой.

Излучение ЛПМ позволяет осуществить комбинированный режим воздействия, поскольку длина волны 511 нм эффективно поглощается красным пигментом излучение с длиной волны 578 нм поглощается гемоглобином крови и подавляет экспрессию ФРСЭ и устраняет воспалительную реакцию на пигмент и длительность импульса ЛПМ составляет 20 нс.

Подавление экспрессии ФРСЭ с помощью излучения с длиной волны 578 нм оказывает выраженный противовоспалительный эффект и тем самым устраняет гиперсенсibilизацию IV типа, ставшую триггером саркоидной реакции на микрофрагменты красного пигмента [16, 17]. Ремоделирование патологического русла дермы в очаге хронического воспаления ГККГ достигается благодаря прекращению кровотока, которое можно осуществить с помощью лазерного излучения, в значительной степени эффективно поглощаемого хромофорами крови — оксигемоглобином и гемоглобином [17–18].

Насколько известно авторам, это первый зарегистрированный случай использования импульсного лазера на парах меди для лечения ГККГ.

Заключение

Релевантность способа удаления посттатуажных гранулематозных образований красной каймы губ с помощью двухволнового излучения лазера на парах меди обусловлена особенностями термофотоники красного пигмента и крови. Высокое поглощение использованным для контурирования губ пигментом излучения с длиной волны 511 нм обеспечивает максимальную эффективность его фототермического эффекта без существенного воздействия на воду и липиды дермы. Благодаря низкому содержанию меланина в эпидермисе красной каймы губ излучение с ЛПМ проходит через весь верхний слой дермы, где расположены гранулы пигмента. Высокое поглощение кровью излучения с длиной волны 578 нм обеспечивает селективное повышение температуры эритроцитов в пределах времени термической релаксации микрососудов до температур, при которых возможна их фотодеструкция, исключает развитие пурпуры и побочных эффектов в виде гиперпигментации.

Все вышесказанное свидетельствует о целесообразности выбора лазера на парах меди для лечения гранулематозных осложнений перманентного макияжа губ с помощью двухволнового излучения лазера на парах меди. ■

Литература/References

1. Лорие Я.В. Медицинский татуаж: история развития. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2005;1:18–26. [Lorie YAV. Meditsinskiy tatuazh: istoriya razvitiya. Eksperimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya. 2005;(1):18–26 (In Russ.)]
2. Kluger N. An update on cutaneous complications of permanent tattooing. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(11):1135–1143. doi:10.1080/1744666X.2020.1676732
3. Serup J, Carlsen KH, Sepelri M. Tattoo complaints and complications: diagnosis and clinical spectrum. *Curr Probl Dermatol*. 2015;48:48–60. doi: 10.1159/000369645
4. Ruiz-Villaverde R, Fernandez-Crehuet P, Aguayo-Carreras P, et al. Inflammatory Reactions to Red Tattoo Inks: Three cases highlighting an emerging problem. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018;18(2):e215–e218. doi: 10.18295/squmj.2018.18.02.016

5. Stowman AM. Educational Case: Granulomatous Dermatitis. *Acad Pathol.* 2019;18(6):2374289519892559. doi: 10.1177/2374289519892559
6. Imadojemu S, Rosenbach M. Advances in Inflammatory Granulomatous Skin Diseases. *Dermatol Clin.* 2019;37(1):49–64. doi:10.1016/j.det.2018.08.001
7. Asai J. What is new in the histogenesis of granulomatous skin diseases? *J Dermatol.* 2017;44(3):297–303. doi:10.1111/1346-8138.13662
8. Antonovich DD, Callen JP. Development of sarcoidosis in cosmetic tattoos. *Arch Dermatol.* 2005;141(7):869–872. doi:10.1001/archderm.141.7.869
9. Gupta B, Chandra S, Raj V, Gupta V. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor in orofacial lesions — A review. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2016;6(3):231–236. doi:10.1016/j.jobcr.2016.01.006
10. Sardana K, Ranjan R, Ghunawat S. Optimising laser tattoo removal. *J Cutan Aesthet Surg.* 2015;8(1):16–24. doi: 10.4103/0974-2077.155068.
11. Wang J, Liu T, Jiao S, et al. Saturation effect in functional photoacoustic imaging. *J Biomed Opt.* 2010;15(2):021317. doi: 10.1117/1.3333549
12. Jones B, Oh C, Egan CA. Spontaneous resolution of a delayed granulomatous reaction to cosmetic tattoo. *Int J Dermatol.* 2008;47(1):59–60. doi:10.1111/j.1365-4632.2007.03386.x
13. Бондаренко О.В., Сысоева О.В., Токмакова С.И. К вопросу об осложнениях инвазивной косметологии губ. *Dental Magazine.* 2013;3:46–47. [Bondarenko OV, Syssoeva OV, Tokmakova SI. K voprosu ob oslozheniyakh invazivnoy kosmetologii губ. *Dental Magazine.* 2013;(3):46–47 (In Russ.)]
14. McIlwee BE, Alster TS. Treatment of Cosmetic Tattoos: A Review and Case Analysis. *Dermatol Surg.* 2018;44(12):1565–1570. doi: 10.1097/DSS.0000000000001572
15. Engel E. Tattoo pigments in skin: determination and quantitative extraction of red tattoo pigments (dissertation). Universität Regensburg; 2008.
16. Lee HI, Lim YY, Kim BJ, et al. Clinicopathologic efficacy of copper bromide plus/yellow laser (578 nm with 511 nm) for treatment of melasma in Asian patients. *Dermatol Surg.* 2010;36(6):885–893. doi:10.1111/j.1524-4725.2010.01564.x
17. Ключарева С.В., Пономарев И.В., Андрусенко Ю.Н. Венозная эктазия красной каймы губ: терапия лазером на парах меди. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2017;93(4):53–61. [Klyuchareva SV, Ponomarev IV, Andrusenko YN. Venous ectasia of the vermilion border: copper vapor laser treatment. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2017;93(4):53–61 (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-4-53-61
18. 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):67–77. [Klyuchareva SV, Ponomarev IV, Pushkareva AE. Therapy of skin vascular malformations using copper vapor laser and pulsed dye laser. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2018;94(1):67–77 (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-1-67-77

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи; концепция и дизайн исследования — И.В. Пономарев, Ю.Н. Андрусенко; сбор и обработка материала — С.Б. Топчий, Л.Д. Шакина; написание текста — И.В. Пономарев; редактирование — Л.Д. Шакина.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Contribution: concept and design of the study — Igor V. Ponomarev, Yuri N. Andrusenko; collection and processing of material — Sergey B. Topchiy, Ludmila D. Shakina. Text writing — Igor V. Ponomarev; editing — Ludmila D. Shakina

Информация об авторах

***Игорь Владимирович Пономарев** — к.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник; адрес: Россия, 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 53; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3345-3482>; eLibrary SPIN: 7643-0784; e-mail: iponom@okb.lpi.troitsk.ru

Юрий Николаевич Андрусенко — врач-хирург; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3683-2672>; eLibrary SPIN: 2998-3614; e-mail: ure.doc@rambler.ru

Сергей Борисович Топчий — к.ф.-м.н., старший научный сотрудник; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6540-9235>; eLibrary SPIN: 2426-3858; e-mail: sergtopchiy@mail.ru

Людмила Диевна Шакина — д.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3811-4367>; eLibrary SPIN: 6585-9660; e-mail: shakina@nczd.ru

Information about the authors

***Igor V. Ponomarev** — Cand. Sci. (Phys.-Math.), leading researcher; address: 53 Leninskiy prospect, 119991, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3345-3482>; eLibrary SPIN: 7643-0784; e-mail: iponom@okb.lpi.troitsk.ru

Yury N. Andrusenko — MD; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3683-2672>; eLibrary SPIN: 2426-3858; e-mail: ure.doc@rambler.ru

Sergey B. Topchiy — Cand. Sci. (Phys.-Math.), senior research associate; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6540-9235>; eLibrary SPIN: 2426-3858; e-mail: sergtopchiy@mail.ru

Ludmila D. Shakina — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3811-4367>; eLibrary SPIN-код: 6585-9660; e-mail: shakina@nczd.ru

Статья поступила в редакцию: 25.11.2020
Принята к публикации: 31.01.2021
Дата публикации: 26.02.2021

Submitted: 25.11.2020
Accepted: 31.01.2021
Published: 26.02.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1196>

Pentoxifylline therapy for patients with type 2 leprosy reactions: erythema nodosum leprosum in steroid-dependent cases

© Khairuddin Djawad

Hasanuddin University, Indonesia Faculty of Medicine
Jl. Perintis Kemerdekaan Km.10, 90245, Indonesia, Makassar

Introduction. Morbus Hansen is the infectious disease which causes by bacilli intracellular *Mycobacterium leprae* which mainly affects the skin and peripheral nerves. The leprosy reaction is an episode an immunologically mediated episode of acute or subacute inflammation which affecting skin, nerve, mucous membrane. Type 2 reactions can be last for months and risk of developing dependence on steroids. Pentoxifylline (PTX) works to hampers the production $TNF\alpha$ in vitro and in vivo, are an alternative for ENL treatment.

Case Report. One case was reported in a male aged 28 years with complaints of recurring red bumps accompanied by fever and pain.

Discussion. On physical examination obtained erythema nodosum, with impaired sensibility in the left leg. The patient experienced improvement after being given therapy of neurodex/24 hours/oral, rifampicin 600 mg, ofloxacin 400 mg, minocycline 100 mg which given 3x for a week, and combination therapy to treat the Leprosy reaction given the combination of methylprednisolone 16mg (3-2-0) and Pentoxifylline 400 mg/8 hours/oral.

Conclusion. In the 21 day of treatment, the redness lump improved in the middle finger and left arm was gone. No new reddish bumps appeared and less tingling sensation.

Keywords: morbus hansen, erythema nodosum leprosum, pentoxifylline, steroid dependence, leprosy reaction.

For citation: Khairuddin Djawad. Pentoxifylline therapy for patients with type 2 leprosy reactions: erythema nodosum leprosum in steroid-dependent cases. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(1):46–53.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1196>

■ Leprosy or Morbus Hansen is the infectious disease which causes by intracellular Bacilli *Mycobacterium Leprae* which mainly affects the skin and peripheral nerves. The clinical manifestations of leprosy are classified into five types: *tuberculoid* (TT), *borderline tuberculoid* (BT), *borderline* (BB), *borderline lepromatous* (BL) dan *lepromatous* (LL). This classification is made by Ridley-Jopling based on the clinical, histological and immunological differences in disease [1].

The last year of 2015, prevalence is calculated become 0,29 (174,608 cases) per 100.000 population, and the new cases level is counted become 3,2 (210,758 cases) per 100.000 population, it obtained from the data collection by WHO in 138 countries according to patients receiving MDT [2] Most age prevalence is in leprosy at the age of 30–50 years, where there are more men than women [3].

The leprosy reaction is an episode an immunologically mediated episode of acute or subacute inflammation which affecting skin, nerve, mucous membrane. It found 2 types of reaction which occurs for leprosy: reaction of type 1 (T1R) or reversal reaction (RR), which is type 4 hypersensitivity, mostly occur in tuberculoid patients (BT), borderline patient (BB) and borderline lepromatous (BL) it is rarely happens to type lepromatous leprosy (LL), Reactions of Type 2 (T2R) or Erythema Nodosum Leprosum (ENL) is the hypersensitivity reaction type III, it is commonly happening to LL and sometimes to BL patient. According to [4] Several patients with ENL reaction having mild episodes of general malaise, multiple red skin nodules that may recur, may be accompanied by edema of the hands and feet, skin nodules especially in the upper and lower extremities, pain (neuritis) and orchitis. ENL is sometimes found can be found in untreated BL-LL patients or in patients undergoing treatment [5].

Type 2 reaction can often for months and found there is a risk of developing steroid dependence. Moreover, it is given combination therapy of prednisolone 1 mg / kg BW and clofazimine dosage and/or with thalidomide. Clofazimine given together with corticosteroid to every cases with the first dosage 100 mg/8 hours/oral during 12 weeks, the second dosage 100 mg/12 hours/oral and third dosage 100 mg/24 hours/oral. Clofazimine has a less potent effect than steroids taking 4–6 weeks to take full effect. However, it is useful for preventing dependence on steroids. The total duration of clofazimine therapy should not exceed 12 months [6].

ENL is related with the serum necrosis factor-alpha levels (TNFa) highest serum, it shows that cytokine is also play a central role in the manifestation of ENL. Thalidomide (TH) and systemic steroid (S), both are inhibitor production of TNFa, and the two effective medicines nowadays to managing ENL. Nowadays, Pentoxifylline (PTX), which also prevent the TNFa production in vitro and in vivo, which has suggested to ENL treatment. It has implemented the research, for 15 PTX cases which given 800 mg/8 hours/oral to 2 cases or 400 mg/8 hours/oral to 13 cases. Recurrence occurred within 2-3 months in 5 patients, if the PTX usage is suddenly stopped. However, there was no recurrence in patients who went through gradually decreasing the PTX dose. Recurring ENL episodes have also responded well to PTX [7].

Cases report

28 years old man with RM854616 comes with the symptom appear red bumps on the right and left arms, on the neck since the morning, complaints accompanied by fever (Fig. 1a, b). Since 1 year before coming to hospital, red bumps come and go almost all over the body, which is painful, accompanied by fever and joint pain. Previously, red bumps are appears in body then multiplied and expanded to both arms and legs. If the complaint worsens, the entire joint cannot be moved due to pain.

History of suffering from leprosy since 2016, MDT treatment was complete for 1 year at the health center and BTA negative at the end of treatment, the patient was said to have recovered from leprosy. 6 months later then the patient felt numbness of the skin on the left leg accompanied by several painful red lumps on the trunk, arms and legs. Patient then brings to RSUD Manokwari hospital with therapy of prednisone tablet 5 mg (6-0-2). Every tablet prednisone the dosage is reduced become 4-0-2, complaints came back. During 3 months the patient underwent treatment like this but did not improve, the patient brings to dermatology and venereology polyclinic of Hasanuddin Hospital.

In Hasanuddin Hospital polyclinic on August, implements the BTA examination and biopsy was carried out, it was found that the leprosy germs were presented. Patient then given the ROM treatment 3x/week and prednisone, but 10 days after patient occur fever and pain throughout the



a



b

Figure 1. Day 1 at the time of entering the hospital

Figure Information: (a, b) Status localis of the left upper limb region, efflorescence of erythema nodules and hyperpigmented macules.

joint. Patient then brings to Wahidin Hospital, until now the complaint is the form of red bumps almost all over the body sometimes it still appears.

In the past, the patient did not have a history of hypertension and had no history of diabetes. On physical examination, he found a good general condition, compos mentis awareness, and vital signs: blood pressure 120/80 mmHg, pulse 84 x/minutes, breathing 18 x/minute, temperature 38.8°C, Height 160 cm and weight 65 kg. In the dermatological examination to regio facialis obtained efflorescence is in the form of edema, in the regio generalisata obtained efflorescence in the form of multiple nodules erythema. No peripheral nerve enlargement was found, in the sensibility examination obtained hypoesthesia in the left leg from the tip of the foot to mid-femoral level, there are no motor weaknesses.

In the laboratory examination obtained WBC 10.000, HGB 14, PLT 389.000, PT 11, APTT 23, Sodium 138,

Potassium 3,7, Chloride 101. In the slit examination skin smear and obtained the result on right ear +1, left ear +3, and on the lesion +1.

On examination, biopsy support on tube I is shown an atrophic epidermis with a clear zone area. In the upper dermis to the subcutis fat layer found granuloma which commonly follows adnexal skin and nerve fibers consist of the histiocyte cells with foamy cytoplasm and neutrophil inflammatory cells in between (Fig. 2a, b). On the Fite-Faraco staining, the result is positive (Fig. 2c, d). In the tube II shows the epidermis which looks atrophy with clear zone area. In the upper dermis to the lower dermis found granuloma which following skin adnexitis and nerve fibers consist of histiocyte cells with foamy cytoplasm and neutrophil inflammatory cells in between (Fig. 3a). Fite-Faraco staining obtained positive results (Fig. 3b). Morbus Hansen impressions of Lepromatous leprosy type with Erythema Nodosum Leprosum reactions.

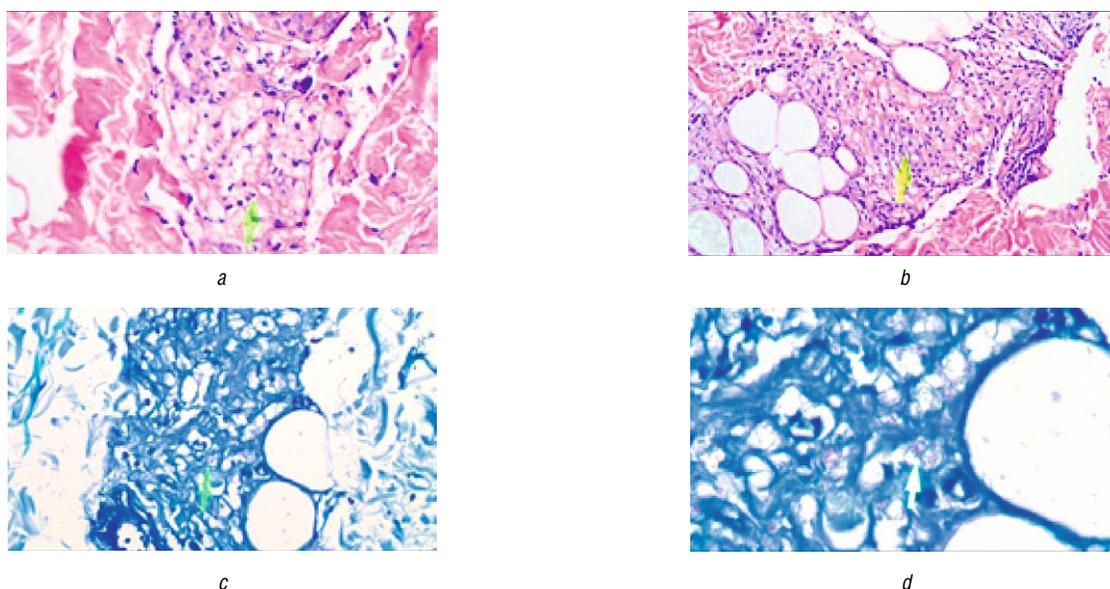


Figure 2. Biopsy Picture of Container 1

Figure Information: (a) 40 x magnifications, Hematoxylin Eosin. There are granulomas consisting of histiocyte cells with foamy cytoplasm and neutrophilic inflammatory cells; (b) 20x Magnifications, Hematoxylin Eosin. There are histiocytes cells and with cytoplasm foamy; (c) 40x Magnification, Fite-Faraco. There are found bacilli fragmented (+); (d) 100x Magnification, Fite-Faraco. There are found bacilli fragmented (+)

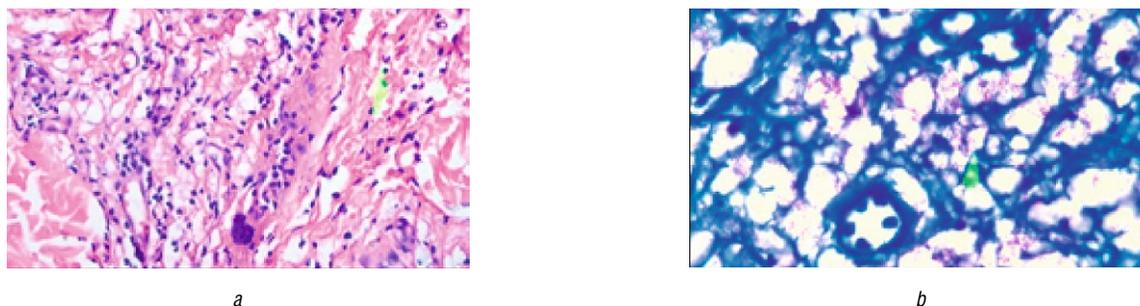


Figure 3. Biopsy Picture of Container 2

Figure Information: (a) 40x Magnification, Hematoxylin Eosin. There are granuloma consist of histiocytes; (b) 100x Magnification, Fite-Faraco. There are bacilli (+)

Based on the anamnesis, physical and supporting examination so the last diagnosed of patient with Morbus Hansen type Lepromatous leprosy with Leprosy reaction type II Erythema Nodosum Leprosum. Patient was given 20 drops of Ringers lactate infusion therapy per minute, Rifampicin 600 mg, Ofloxacin 400 mg, Minocycline 100 mg (twice a week), methylprednisolone 8 mg (2-1-0) and paracetamol 500 mg/8 hours/oral if fever.

In the 13 days treatment, it found a raised red lump on the middle finger and left arm accompanied by pain (Fig. 4). The complaint accompanied with pain and redness on scrotum area, there is fever and a tingling feeling. In the dermatologic examination on regio facialis it found efflorescence in the form of edema, regio generalisata found efflorescence in the form of multiple Nodule erythema. In the sensibility examination still found the hypoesthesia is still found in the left leg from the tip of the foot to the mid-femoral level.

Patient was given Ringer's lactate infusion therapy 20 drops per minute, intravenous neurobion drip (2x a week), rifampicin 600 mg, ofloxacin 400 mg, minocycline 100 mg (3x a week), paracetamol 500 mg/8 hours/oral if fever and treatment for leprosy reaction given Pentoxifylline 400 mg/8 hour/oral (day 1) combination with methylprednisolone 16 mg (3-2-0) day 5.

In the day 15 of treatment, it found redness lump improved on the middle finger and left arm accompanied by pain, no new reddish bumps appeared (Fig. 5). The complaint including pain, and redness on the scrotum area is reduced, tingling feeling is reduced. On the dermatology examination on regio facialis found efflorescence in the form of edema, on regio generalisata found efflorescence in the form of multiple nodules erythema. On the sensibility examination still obtained hypoesthesia in the left leg from the tip of the foot to the mid-femoral level.

Patient was given Ringer's lactate infusion therapy 20 drops per minute, intravenous neurobion drip (2x a week), rifampicin 600 mg, ofloxacin 400 mg, minocycline 100 mg (3x a week), paracetamol 500 mg/8 hours/oral if fever and treatment for leprosy reaction given Pentoxifylline 400 mg/8 hour/oral (day 3) combination with methylprednisolone 16 mg (3-2-0) day 7.

In the 16 days of treatment, it found redness lump improved on the middle finger and left arm accompanied by pain, no new reddish bumps appeared (Fig. 6). The complaint including pain, and redness on the scrotum area is reduced, tingling feeling is reduced. On the dermatology examination on regio facialis found efflorescence in the form of edema, on regio generalisata found efflorescence in the form of multiple nodules erythema. On the sensibility examination still obtained hypoesthesia in the left leg from the tip of the foot to the mid-femoral level.

Patient was given Ringer's lactate infusion therapy 20 drops per minute, intravenous neurobion drip (2x a week), rifampicin 600 mg, ofloxacin 400 mg, minocycline 100 mg (3x a week), paracetamol 500 mg/8 hours/oral if fever and treatment for leprosy reaction given Pentoxifylline 400 mg/8 hour/oral (day 4) combination with methylprednisolone 16 mg (3-2-0) day 8.

In the 17 days of treatment, it found redness lump improved on the middle finger and left arm accompanied by pain, no new reddish bumps appeared (Fig. 7). The complaint including pain, and redness on the scrotum area is reduced, tingling feeling is reduced. On the dermatology examination on regio facialis found efflorescence in the



Figure 4. Treatment day 13
Figure Information: Status localis of region extremities superior dextra et sinistra, Efflorescence of erythema nodules and hyper pigmented macules.



Figure 5. Treatment day 15
Figure Information: Status localis of region extremities superior dextra et sinistra, Efflorescence of erythema nodules and macula hyper pigmentation.



Figure 6. Treatment day 16
Figure Information: Status localis of region extremities superior dextra et sinistra, Efflorescence of erythema nodules and macula hyper pigmentation.



Figure 7. Treatment day 17

Figure Information: Status localis of region extremities superior dextra et sinistra, Efflorescence of erythema nodules and macula hyper pigmentation.



Figure 8. Treatment day 18

Figure Information: Status localis region extremities superior dextra et sinistra, Efflorescence of erythema nodules and macula hyper pigmentation.

form of edema, on regio generalisata found efflorescence in the form of macula hyper-pigmentation. On the sensibility examination still obtained hypoesthesia in the left leg from the tip of the foot to the mid-femoral level.

Patient was given Ringer's lactate infusion therapy 20 drops per minute, Neurobion drip intravenous (2x a week), rifampicin 600 mg, ofloxacin 400 mg, minocycline 100 mg (3x a week), paracetamol 500 mg/8 hours/oral if fever and treatment for leprosy reaction given Pentoxifylline 400 mg/8 hour/oral (day 5) combination with methylprednisolone 16 mg (3-2-0) day 9.

In the 18 days of treatment, it found redness lump improved on the middle finger and left arm accompanied by pain, no new reddish bumps appeared (Fig. 8). The complaint including pain, and redness on the scrotum area is reduced, tingling feeling is reduced. On the dermatology examination on regio facialis found efflorescence in the form of edema, on regio generalisata found efflorescence in the form of macula hyper-pigmentations. On the sensibility examination still obtained hypoesthesia in the left leg from the tip of the foot to the mid-femoral level.

Patient was given Ringer's lactate infusion therapy 20 drops per minute, Neurobion drip intravena (2x a

week), rifampicin 600 mg, ofloxacin 400 mg, minocycline 100 mg (3x a week), paracetamol 500 mg/8 hours/oral if fever and treatment for leprosy reaction given Pentoxifylline 400 mg/8 hour/oral (day 6) combination with methylprednisolone 16 mg (3-2-0) day 10.

In the 21 days of treatment, it found redness lump improved on the middle finger and left arm accompanied by pain, no new reddish bumps appeared (Fig. 9). The complaint including pain, and redness on the scrotum area is reduced, tingling feeling is reduced. On the dermatology examination on regio facialis found efflorescence in the form of edema, on regio generalisata found efflorescence in the form of petechiae and hyper-pigmented macules. On the sensibility examination still obtained hypoesthesia in the left leg from the tip of the foot to the mid-femoral level.

Patient was given Ringer's lactate infusion therapy 20 drops per minute, intravenous neurobion drip (2x a week), rifampicin 600 mg, ofloxacin 400 mg, minocycline 100 mg (3x a week), paracetamol 500 mg/8 hours/oral if fever and treatment for leprosy reaction given Pentoxifylline 400 mg/8 hour/oral (day 9) combination with methylprednisolone 16 mg (3-2-0) day 13.



a



b

Figure 9. Treatment day 21

Figure Information: (a, b) Status localis region extremities superior dextra et sinistra, Efflorescence of erythema nodules and macula hyper pigmentation.

The next therapy implements the decreased dose after administration Pentoxifylline 400 mg/12 hours/oral day 5, become Pentoxifylline 400 mg/24 hours/oral and after 5 days the Pentoxifylline was stopped.

Discussion

Diagnose of Morbus Hansen type Lepromatous leprosy with leprosy reaction Erythema nodosum leprosum. In this patient, it is enforced from the history, physical examination and investigation. From anamnesis it obtained the complaints arise redness bumps on the right and left arms and on the neck since the morning. Complaints accompanied by fever. Since 1 year before comes to Hospital, the redness bumps is disappear and cause almost the entire body, pain feelings, with fever and joint pain. Previously, the redness bumps appear in body then multiple and spreading on both leg and both limbs. If the complaint is severe, the entire joint cannot be moved due to pain.

In accordance with literature the leprosy reaction seen on 50% patient and can causes the rapid nerve damage resulting in anesthesia and weakness [8]. It found two types of leprosy reaction which is: type 1 reaction (T1R, reversal reaction) and type 2 reaction (Erythema nodosum leprosum, ENL) [9]. Based on the distribution from the type of leprosy reactions above on patients includes leprosy reaction types of Erythema nodosum leprosum. Type 2 reactions mostly occur during anti-leprosy treatment. Some cases of leprosy reaction appear first time during the beginning of the treatment. The data collected by IAL of 2003 both field and Hospital shows that 21% of all cases with ENL lesions, 17,6% attended within 6 months of starting MDT, 16,6% during a year usage of MDT, and 44,5% more than a year of therapy. A study of Chandigarh also shows the same number, 19,4% (BL) and 20,1% (LL) [10].

In the anamnesis and physical examination found the redness bumps in both limbs that appeared after 6 months of complete MDT treatment. The Complaints accompanied by pain in the area of the lesion, fever and joint pain. Accordance with ENL literature can happen at any time, the commonly appear 1 year after start MDT. Almost 96% people have nodular skin lesion pink color and almost 2/3 has subcutaneous nodules. While one third of patients experience ulceration. It found the pain symptom reported by 98% patient. Most of the patient occurs the skin pain (80,4%), pain nerve (73,9%), joint pain (71,7%) and bone pain (69,2%) [11]. In the dermatology examination found the existence of skin lesion in the form of maculopapular lesion type, papule visual, nodular or plaque before appearing before constitutional symptoms such as fever [12]. ENL lesion many occur in the thighs, legs and face, but rarely in other areas except the scalp, hairy parts, axilla, groin and perineum.

In the laboratorium examination obtained leukocytosis, neutrophilia, and anemia. In accordance with patient literature can occur anemia, neutrophilic leukocytosis and albuminuria [13]. The retrospective research on leprosy patient with ENL in Leprosy Division of Outpatient Unit (URJ) and Inpatient Installation (IRNA) dermatology and venereology of RSUD Dr. Soetomo Surabaya of 2011-2013 obtained most of experience anemia (49,0% men patient and 16,9% women patient); 50,9% experience leukocytosis; 42,55 with thrombocytosis; 53,8% with hypo-albuminemia [14].

In the ENL obtained with normocytic normochrom anemia. Anemia in leprosy is often exists in the BL and LL type which called as chronic disease anemia. In the 2 type of

leprosy, it found cytokine which often role on pathogenesis causes chronic disease anemia which is interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha that works its way; 1) inhibits erythropoiesis directly; 2) push erythropoiesis indirectly with inhibit erythropoietin [15]. Suring the ENL reaction, some patient shows the high number of neutrophils in the blood. This fact shows that PMN might have the functional role in this phenomenon. Patient with leprosy reaction with ENL type increase TNF levels both in vivo and in vitro [16]. After peripheral nerve injury, the location of damage is characterized by the activation of immune cells and the proliferation of non-neuronal elements (such as cell of Schwann, mast, neutrophil, macrophage and T-cell), which release the factor (example: TNF, IL-1, IL-6, CCL 2, Histamine, PGE 2, and NGF) which starting and maintains sensory abnormalities after injury. These factors may either induce activity in axons or be transported to cell bodies in the dorsal root ganglia, where they can alter the gene expression of the neurons. Mast cell which located in nerve is the first cells which will be activate and contribute on the neutrophils and macrophages *roles* [17].

On examination, biopsy on tube I showed an atrophic epidermis with a clear zone area. In the upper dermis to subcutis fat layer found granuloma which generally following adnexal skin and nerve fibers is consist of histiocyte cells with cytoplasm foamy and neutrophils inflammatory cells in between. On the Fite-Faraco staining, the result is positive. In the tube II shows the epidermis which appears atrophy with a clear zone area. In the upper dermis to lower dermis found granuloma which following adnexal skin and fiber nerve which consist of histiocyte cells with cytoplasm foamy and neutrophil inflammatory cells in between Fite-Faraco staining obtained positive bacilli. Morbus Hansen impression of Lepromatous leprosy type with Erythema nodosum leprosy reaction, in accordance with literature on dermis contains granuloma which is the collection of macrophages which consist of bacilli. In the active LL granuloma most of it is covered by macrophages and there are bright colored eosinophilic cytoplasmic cells "*foamy cytoplasm*". On the Fite-Faraco staining, cells shows more bacilli which bumps with globules that are dense and fragmented [12].

Implements slit skin smear and found the results on the right ear +1, left ear +3, and on the lesion +1. Positive slit-skin is an important screening procedure for all patients with a suspected diagnosis of leprosy. This examination helps on: 1) leprosy diagnose; 2) leprosy classification in Ridley spectrum and Jopling; 3) monitoring response to treatment in smear positive patients. Bacilli are many found on Lepromatous leprosy (BI 5+ or 6+), is not found on tuberculoid leprosy, and can occur on the leprosy borderline type. The existence of bacilli clots (globi) shows Higher BI, the presence of viable bacilli, can be seen in new, untreated or relapsed lepromatous cases. *M. leprae* is commonly exist in the biggest number in dermis of multibacillary leprosy patient (1 gram of skin tissue in lepromatous leprosy contains 7000 million leprosy bacilli). Because needed 104 bacilli/gm of cells detected the bacilli with ZN staining [18], the smear may be negative in paucibacillary-type leprosy lesions in which *M. leprae* is rare [19].

On patient which get dexamethasone therapy 5 mg/24 hours/intravenous, methylprednisolone 16 mg (3-2-0), neurodex/24 hour/oral, rifampicin 600 mg, ofloxacin 400 mg, minocycline 100 mg which given 3x a week, and for leprosy treatment it given Pentoxifylline 400 mg/8 hour/oral.

In accordance with corticosteroid literature is the first-line therapy in the management of ENL. They are acts with inhibit the first phase and end of inflammation. Corticosteroids decrease chemotaxis of neutrophils and inhibit prostaglandin synthetase enzyme. Giving steroid is also related with suppression of cell-mediated immunity (CMI) especially helper T cells. WHO recommended prednisolone started from 1 mg/kg BW/days to clinical improvement, and then lowered every week by 5–10 mg for 6–8 weeks. Maintenance dosage 20-30 mg might be needed during a week to prevent repeat ENL. The steroid dependence is the important problem to noticed, but reduce the steroid dosage is often related with recurrent reaction [12].

Patient is given ROM regiment to treat multibacillary lesion. In accordance with literature, on 1997, the combination rifampicin (600 mg), ofloxacin (400 mg) and minocycline (100 mg) as ROM therapy accepted for Paucibaciller Leprosy (PB) single lesion (WHO). In the end 1990, a research related the usage of ROM therapy and some of which also include multibacillary leprosy. Ofloxacin and minocycline with strong bactericidal activity on *M. leprae*. For Leprosy MB can be suggested for refuses patient or it cannot be used for MDT, ROM is safety and effective such as MDT, it does not cause skin pigmentation, and give the clinical improvement, bacteriology, and the same histology, without improving the Lepra reaction level. But, the ROM price is four times more than MDT for the same regiment duration [20].

Pentoxifylline 400 mg/8 hours/oral in this cases used as leprosy reaction treatment, accordance with Pentoxifylline literature is derivate methylxantine which have the antihemorrhagic activity and used in the conditions where there are microcirculation defects as well as where TNF- α roles on the occurrence of the diseases. Giving PTX oral in the ENL sufferers can inhibit cytokine syntheses in monocytes, between TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 and IL-12. [7]. Pentoxifylline has succeeded used in type II reactions

with the significant clinical improvement during period of 2 weeks. Pentoxifylline dosage is 400 mg every 8 hours, combined with Prednisone dosage 0,5 mg/kg/day. If clinical improvement occurs, after 30 days, prednisone dosage reduced gradually, and Pentoxifylline is maintained for another two to three months [21].

The other therapy is given Neurodex®/24 hours/oral which consist of Vitamin B1 mononitrate 100 mg, vitamin B6 HCl 200 mg, vitamin B12 200 mcg. In accordance with the literature is called that Vitamin B complex helps to relieve degeneration in the nerve system and Vitamin B1 (tiamin), Vitamin B6 (pyridoxine) in the combination with Vitamin B12 in clinically can be administered [22]. Vitamin B12 especially shows the important role in several biologic accidents to maintain normal nerve function [22-23]. The application B complex or Vitamin B12 has proven to improve the total Schwann cells and fiber nerves of myelin and Axon diameter and thus triggered regeneration of myelin nerve fibers and proliferation of Schwann cells [24].

Conclusion

Morbus Hansen Diagnose types of Lepromatous leprosy with Leprosy reaction Erythema nodosum leprosum. In this patient it is enforced from the anamnesis, physical examination and supporting investigation. From the anamnesis found the complaint is appears the redness bumps on both arms with neck since morning. The complaints accompanied by fever, in the physical examination found erythema nodules, with impaired sensibility in the left leg. The patient experienced improvement after being given neurodex therapy/24 hours/oral, rifampicin 600 mg, ofloxacin 400 mg, minocycline 100 mg which given 3x a week, and combination therapy for leprosy reaction treatment is given the combination of methylprednisolone 1 mg (3-2-0) and Pentoxifylline 400 mg/8 hours/ oral. In the 21 day of treatment, the redness lump improved in the middle finger and left arm was gone. No new reddish bumps appeared and less tingling sensation. ■

References

- Rodrigues LC, Lockwood DNj. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(6):464–470. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70006-8
- World Health Organization, "Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion.", *Relev Epidemiol Hebd*, 2015;2;91(35):405–420. English, French. doi: 10.1186/1750-9378-2-15.Voir
- Zaenglein AL, Graber EM. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. 8th ed.; New York: McGraw-Hill; 2012.
- Kamath S, Vaccaro SA, Rea TH, Ochoa MT. Recognizing and managing the immunologic reactions in leprosy. *J Am Acad Dermatol* 2014;24;71(4):795–803. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.034
- Pulido-Pérez A, Suárez Fernández R. Leprosy reactions and their management. *Piel*. 2015;30(10). doi: 10.1016/j.piel.2015.04.015
- World Health Organization, Leprosy Reaction and its Management. 2013.
- de Carsalade GY, Achirafi A, Flageul B. Efficacité de la pentoxifylline dans le traitement de l'érythème noueux lépreux: résultats d'une étude ouverte [Pentoxifylline in the treatment of erythema nodosum leprosum: results of an open study]. *Acta Leprol*. 2003;12(3):117–122 (In French)
- Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, et al. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(2):338–381. doi: 10.1128/CMR.19.2.338-381.2006
- Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *The Lancet*. 2004;363(9416):1209–1219. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15952-7
- Tobinick EL. The value of drug repositioning in the current pharmaceutical market. *Drug News Perspect*. 2009;22(2):119–125. doi: 10.1358/dnp.2009.22.2.1303818
- Negera E, Walker SL, Girma S, et al. Clinico-pathological features of erythema nodosum leprosum: A case-control study at ALERT hospital, Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;13;11(10):e0006011. doi: 10.1371/journal.pntd.0006011
- Sanghi S. IAL Textbook of Leprosy. *Med J Armed Forces India*. 2010;66(3):284. doi:10.1016/s0377-1237(10)80066-8

13. Di Lernia V. Linear and whorled hypermelanosis. *Pediatr Dermatol.* 2007;24(3):205–210. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00387.x
14. Pratiwi FD, Agusni I, Staf D, et al. Kelainan Sistemik dan Laboratoris pada Pasien Kusta dengan Reaksi Tipe 2 (Erythema Nodosum Leprosum) (Systemic and Laboratory Abnormalities of Leprosy Patients with Type 2 Reaction (Erythema Nodosum Leprosum). 2013;2.
15. Županić-Krmek, Sučić M, Bekić D. Anemia of chronic disease: illness or adaptive mechanism. *Acta Clin Croat.* 2014;53(3):348–354.
16. Murray J, Barbara JA, Dunkley SA, et al. Regulation of neutrophil apoptosis by tumor necrosis factor-alpha: requirement for TNFR55 and TNFR75 for induction of apoptosis in vitro. *Blood.* 1997;90(7):2772–2783.
17. Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, et al. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol.* 2012;30(1):459–489. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-074942
18. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy—a review. *Epilepsy Res.* 2009;85(1):31–45. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003
19. Mahajan VK. Slit-skin smear in leprosy: lest we forget it! *Indian J Lepr.* 2013;85(4):177–183. doi:10.1029/92JA01839
20. Ishii N, Mori S, Nagaoka Y, Suzuki K. Report of the Ninth meeting of the WHO Technical Advisory Group of Leprosy Control. *Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi = Japanese Journal of Leprosy: Official Organ of the Japanese Leprosy Association.* 2009;78(1):75–88. doi:10.5025/hansen.78.75
21. Nery JA Da Costa, Sales AM, Illarramendi X, et al. Contribution to diagnosis and management of reactional states: A practical approach. *An Bras. Dermatol.* [online]. 2006; 81(4):367–375. doi: 10.1590/S0365-05962006000400010
22. Cayrol C, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(22):9021–9026. doi:10.1073/pnas.0812690106
23. Hobbenaghi R, Javanbakht J, Hosseini E, et al. Neuropathological and neuroprotective features of vitamin B12 on the dorsal spinal ganglion of rats after the experimental crush of sciatic nerve: an experimental study. *Diagn Pathol.* 2013;31(8):123. doi: 10.1186/1746-1596-8-123
24. Lopatina T, Kalinina N, Karagyaur M, et al. Adipose-derived stem cells stimulate regeneration of peripheral nerves: BDNF secreted by these cells promotes nerve healing and axon growth de novo. *PLoS One.* 2011;14(6(3)):e17899. doi: 10.1371/journal.pone.0017899

Information about the author

Khairuddin Djawad — Doctor; address: 10 Perintis Kemerdekaan street, 90245, Makassar, Indonesia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4569-6385>; e-mail: duddin@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 18.12.2020
Принята к публикации: 20.01.2021
Дата публикации: 26.02.2021

Submitted: 18.12.2020
Accepted: 20.01.2021
Published: 26.02.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1207>

Рубцы: вопросы профилактики и лечения

© Заславский Д.В.^{1*}, Баринаева А.Н.², Сыдилов А.А.³, Тайц Б.М.², Плавинский С.Л.², Козлова Д.В.¹, Булина О.В.¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

³ Ташкентский государственный стоматологический институт
100047, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Махтумкули, д. 103

В развитых странах мира каждый год у 100 миллионов пациентов появляются новые рубцы, около 11 миллионов новых рубцов являются келоидными.

Цель исследования. Оценить эффективность лечения и динамики состояния рубцов при использовании самоклеящихся повязок (силиконового пластыря) со слоем мягкого силикона.

Методы. Проведено клиническое проспективное обсервационное исследование динамики состояния рубцов при использовании самоклеящихся повязок (силиконового пластыря) у 27 пациентов.

Результаты. Показано, что к третьему визиту (через 42 дня после включения в исследование) цвет менялся в сторону осветления рубца и исчезновения красного оттенка, в наиболее многочисленной группе с темно-красными рубцами в начале исследования 43,7% закончили исследование со светлорозовыми рубцами, 43,7% с гиперпигментированными и 5,26% с нормопигментированными ($p < 0,0001$). Также значимой была динамика по изменению положения рубца относительно уровня нормальной кожи ($p < 0,0001$) с выравниванием уровня в случае, если исходно он был ниже уровня нормальной кожи. Состояние поверхности рубца к третьему визиту нормализовалось, у всех пациентов поверхность становилась ровной ($p = 0,0044$). Наблюдался выраженный рост количества легкосмещаемых рубцов (от 11,1 до 37,0%, $p = 0,0003$). Также к третьему визиту зуд исчезал у всех пациентов ($p < 0,0001$).

Вывод. В целом в исследовании продемонстрировано выраженное улучшение по всем изученным параметрам. Силиконовый пластырь, одна из наиболее широко используемых форм перевязочных материалов на основе силикона, является эффективным средством лечения рубцов.

Ключевые слова: послеоперационный рубец, силиконовая повязка, силиконовый пластырь, патологические рубцы, келоиды, гипертрофические рубцы.

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

Источник финансирования: исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Для цитирования: Заславский Д.В., Баринаева А.Н., Сыдилов А.А., Тайц Б.М., Плавинский С.Л., Козлова Д.В., Булина О.В. Рубцы: вопросы профилактики и лечения. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(1):54–64. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1207>

Scars: questions of prevention and treatment

© Denis V. Zaslavsky^{1*}, Anna N. Barinova², Akmal A. Sidikov³, Boris M. Tayts², Svyatoslav L. Plavinskii², Darya V. Kozlova¹, Oksana V. Bulina¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University
Litovskaya str., 2A, 194100, Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
Piskarevskij prospect, 47, 195067, Saint Petersburg, Russia

³Tashkent State Dental Institute
Makhtumkuli str., 103, 100047, Tashkent, Uzbekistan

Each year in the developed countries of the world 100 million patients acquire scars, and there are 11 million keloid scars among them.

Aim of the study. Evaluate the effectiveness of treatment and dynamics of scar condition when using self-adhesive dressings (silicone sheet, silicone patch) with a layer of soft silicone.

Patients and methods. A clinical prospective observational study of the dynamics of scarring conditions using selfadhesive dressings with a layer of silicone sheet (soft silicone) was conducted in 27 patients.

Results. It was shown that by the third visit (42 days after inclusion in the study), the color changed towards lightening and disappearing red, in the largest group with dark red scars at the beginning of the study 43.7% completed the study with light pink scars, 43.7% with hyperpigmented and 5.26% with normopigmented ($p < 0.0001$). Also significant was the dynamics of changes in the position of the scar relative to the level of normal skin ($p < 0.0001$) with level alignment in case it was initially lower than the level of normal skin. The condition of the scar surface by the third visit normalized, in all patients the surface became even ($p = 0.0044$). There was a marked increase in the number of easily displaceable scars (from 11.1% to 37.0%, $p = 0.0003$). Also, by the third visit, itching disappeared in all patients ($p < 0.0001$).

Conclusion. Overall, the study showed marked improvement across all parameters studied. Silicone sheet, one of the most widely used forms of silicone-based dressings, to be an effective treatment scar management.

Keywords: postoperative scar, silicone sheet, pathologic scars, keloid scars, hypertrophic scars.

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

Source of funding: research and publication of the article was carried out with personal funds of the author's team.

For citation: Zaslavsky DV, Barinova AN, Sidikov AA, Tayts BM, Plavinskii SL, Kozlova DV, Bulina OV. Scars: questions of prevention and treatment. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(1):54–64. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1207>

Келоиды были описаны египетскими хирургами около 1700 г. до н.э. Барон Жан-Луи Алибер (J. L. Alibert, 1768–1837) в 1806 г. дал определение *сансгоïде*, позже изменил на *chéloïde*, чтобы избежать путаницы с раком. Слово происходит от греческого *χηλή* (челе), что означает «копыто», «крабовые клешни», и суффикса *-oid*, то есть «как» (рис. 1, 2).

В развитых странах мира каждый год у 100 миллионов пациентов появляются новые рубцы [1], около 11 миллионов новых рубцов являются келоидными. В частности, 70% келоидных рубцов возникают у детей [2].

Рубцы сильно различаются по своим характеристикам в зависимости от индивидуальных и расовых особенностей пациента, характера травмы, а также условий заживления ран. Рубец (*cicatrix*) представляет собой соединительнотканное образование, возникающее вследствие заживления дефектов кожи, связанных с повреждением дермы или подкожной жировой клетчатки. Формирование рубца сопровождается гибелью волосяных фолликулов, потовых и сальных желез. Рубец обычно повторяет форму и величину предшествовавшего элемента. Различают атрофические рубцы, находящиеся на уровне кожи или ниже его, и гипертрофические, приподнимающи-

еся над уровнем кожи. Разновидностью фибропролиферативных рубцов являются келоидные рубцы. На поверхности таких рубцов видны телеангиэктазии [3]. В периоды активного роста краевая зона келоидов имеет соединительнотканые выросты («клешни рака»), захватывающие ранее здоровые участки кожи. Это связано с распространением келоидного рубца по линиям натяжения кожи (линиям Лангера). Свежие рубцы имеют розовую окраску, сочны, легко ранимы. Старые рубцы обесцвечены, иногда с зоной пигментации по периферии [4].

Отмечаются зоны повышенного риска для локализации келоидов (мочки ушных раковин, шея, грудь, спина, области кожи век, гениталий, ладоней, подошв).

Если рубцевание происходит без предшествующего изъязвления первичного элемента, его называют рубцовой атрофией. Она часто приводит не только к эстетическим проблемам, но и может вызывать такие симптомы, как зуд и боль, нарушения сна, тревога, депрессия, мешая повседневной деятельности [4]. Другие психологические последствия включают развитие посттравматического стрессорного расстройства [5], снижение самооценки [6], стигматизацию [7], что приводит к ухудшению качества жизни человека.

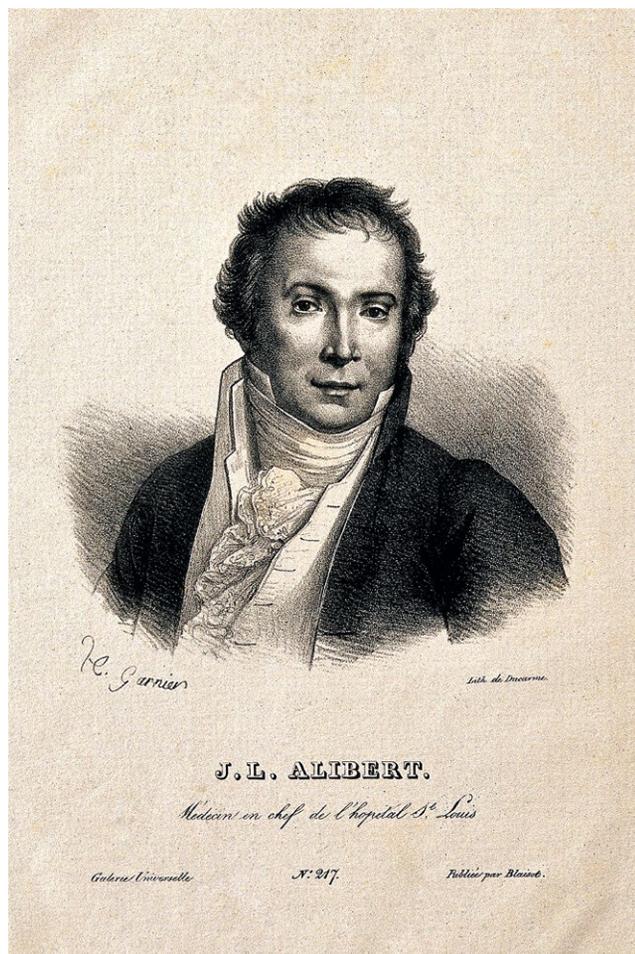


Рис. 1. Жан-Луи Марк Алибер (1768–1837)

Fig. 1. Jean-Louis Marc Alibert (1768–1837)



Рис. 2. Келоид. Жан-Луи Алибер (1835 г.). Монография дерматозов (2-е изд.). Париж

Fig. 2. Keloid Scars. Jean-Louis Alibert (1835). Monographie des dermatoses (in French) (2nd ed.)

Контрактуры могут приводить к появлению физических ограничений в функционировании [8]. Все эти проблемы проявляются более ярко в тех случаях, когда рубец не может быть скрыт одеждой. Характеристики послеоперационного рубца, которые, к сожалению, часто не зависят от навыков хирурга, могут сильно повлиять на восприятие пациентом качества полученной медицинской помощи.

Несмотря на значимость этой проблемы и многочисленные исследования, проведенные в этой области, возможности воздействия на конечное качество рубца ограничены. Как отмечают Mustoe и соавт. [9], в последние 15–20 лет были предложены многочисленные подходы, но только «немногие из них были основаны на данных проспективных исследований с правильной контрольной группой». Частота рецидива после использования многих существующих методов крайне высока. В результате углубленного анализа Mustoe и соавт. [9] пришли к выводу, что существуют только два метода лечения с достаточным основанием для международных научно обоснованных рекомендаций по воздействию на характеристики рубца — местное применение силиконового геля (повязок) и инъекции кортикостероидов.

Стероидные инъекции болезненны и могут привести к атрофии кожи и дисхромии [10]. Инъекции триамцинолона ацетонида противопоказаны детям до 12 лет, инъекции суспензии бетаметазона дипропионата и бетаметазона натрия фосфата противопоказаны детям до 3 лет. Противопоказаний по лечению обширных очагов поражений нет, площадь подлежащего лечению очага определяется максимальной безопасной дозой препарата.

O'Brien и Jones [11] проанализировали данные по применению повязок с силиконовым гелем, полученные в 20 исследованиях на 873 пациентах в возрасте от 1,5 до 81 года. В этих исследованиях силиконовые повязки сравнивались с отсутствием лечения, несиликоновыми повязками, лазерной терапией, инъекциями триамцинолона, давящими повязками и местным нанесением лукового экстракта. В исследованиях по профилактике, при сравнении с отсутствием лечения, частота гипертрофических рубцов в группе риска снижалась (ОР = 0,46, 95% ДИ = 0,21–0,86). В исследованиях по лечению, повязки с силиконовым гелем приводили к статистически значимому снижению толщины рубцов (2 мм, 95% ДИ = 1,85–2,14) и улучшению цвета (ОР = 3,49, 95% ДИ = 1,97–6,15).

В работе, посвященной оценке стоимости-эффективности использования продуктов, содержащих силикон, в лечении рубцов, продемонстрировано, что они не только зарекомендовали себя как надежные инструменты в лечении рубцов, но и обладают хорошими показателями стоимости-эффективности, в особенности в отношении профилактики рецидивов келоидных рубцов [12].

Целью данного исследования являлось изучение влияния на рубцы повязок Mepiform®. Mepiform® — это тонкая и пластичная нетканая основа из полиуретана и вискозы, покрытая слоем мягкого силикона (Safetac®).

Материалы и методы

В исследование были включены 27 пациентов, получавших лечение рубцов с помощью самоклеящихся повязок со слоем мягкого силикона. Исследование яв-

лялось проспективным обсервационным. Исключались пациенты с раневой инфекцией и пациенты, длительно принимавшие стероиды. После скринингового исследования, направленного на сбор анамнеза и установление базовых параметров для дальнейшего наблюдения, пациенты начинали получать лечение после удаления новообразования и заживления раны. Одна повязка Mepiform® накладывалась на протяжении семи дней. В начале лечения использование каждой повязки начиналось с 3–5 дней наложения, так как кожа над рубцом еще не адаптирована к силикону. Пластырь выступал на 1,5–2 см на здоровую кожу вокруг рубца. Mepiform® держится на коже не за счет приклеивания (как в обычных пластырях), а за счет присасывающего эффекта силикона. Именно поэтому один и тот же пластырь можно было многократно снимать и наносить снова без потери его адгезивных свойств. Пациенты снимали силиконовый пластырь перед душем и снова накладывали после очистки кожи. Всего было запланировано 4 визита для оценки результатов лечения хирургических рубцов — через 14 ± 2 дня после первого визита (визита включения), через 28 ± 2 дня после второго визита (т.е. через 42 дня после начала исследования) и дополнительный, четвертый визит через 30 ± 4 дня после третьего визита (т.е. через 72 дня после начала исследования). На всех визитах регистрировались следующие параметры на основании модифицированной Ванкуверской шкалы рубцов (VSS): цвет рубца (пигментация), состояние его поверхности, положение по отношению к уровню кожи, смещаемость (податливость), форма (тяж/массив) и наличие зуда. В каждой из временных точек наблюдения оценка дерматологических характеристик рубца выполнялась опытным врачом-дерматовенерологом с фотофиксацией состояния рубца, наличие зуда определялось ответом пациента на вопрос «есть ли у Вас зуд?». Данные заносились в базу данных в системе MS Excel 2010 (Microsoft Corp., Richmond, США) и затем сверялись с записями в медицинской документации независимым исследователем.

Статистические методы обработки данных. Статистическая обработка данных сводилась к построению двумерных таблиц сопряженности и проверки достоверности изменений в таблице при помощи теста Кохрана — Мантеля — Ханзеля в модификации, учитывающей, что переменная «визит» является упорядоченной. Тестирование выполнялось при помощи процедуры FREQ системы SAS On-Demand For Academics (SAS Institutes Inc., Cary, NC, США).

Результаты

Всего в исследование были включены 27 пациентов с рубцами длиной в среднем $8,5 \pm 1,2$ см (95% ДИ = 6,1–10,9 см). 26 из 27 пациентов были женщины (96,3%, 95% ДИ = 81,0–99,9%). Средний возраст составил $45,4 \pm 2,3$ года (95% ДИ = 40,7–50,1 года). Большинство рубцов у 25 из 27 не были гипертрофическими (92,6%, 95% ДИ = 75,7–99,1%). Распределение по диагнозам/процедурам, которые привели к формированию рубцов, приведено в табл. 1.

Как видно в таблице, основной причиной, приведшей к появлению рубца, были процедуры, связанные с лечением базалиомы (37,4%), а также внутридермального (22,2%) и смешанного меланоцитарного невуса (18,5%), остальные причины встречались реже. Предпочтительных мест не было, рубцы встречались

Таблица 1. Диагнозы/процедуры, которые привели к формированию рубцов
Table 1. Diagnoses/procedures that lead to scar formation

Диагноз/процедура	Кол-во	Доля (95% ДИ)
Базалиома	10	37,04 (19,49–57,51)
Внутридермальный невус	6	22,22 (8,68–42,13)
Диспластический невус	1	3,70 (0,10–18,86)
Келоидный рубец после тиреоидэктомии	1	3,70 (0,10–18,86)
Кератоакантома	1	3,70 (0,10–18,86)
Лентиго	1	3,70 (0,10–18,86)
Рубец после лапароскопии	2	7,41 (0,93–24,17)
Смешанный меланокитарный невус	5	18,52 (6,35–37,95)

с частотой 4–11% (т.е. 1–3 пациента) в следующих локализациях: угол глаза, висок, грудь, грудь и спина, губа, живот, левая скуловая область, левое веко, лицо, лоб, молочная железа, плечо, правое веко, правый висок, предплечье, спина, туловище, шея.

Всего в исследовании предполагалось провести до 4 визитов, однако на 4-й визит пришли только 2 человека, поэтому, для сопоставимости, анализ представлен только для 3 визитов. Изменения цвета рубца по визитам представлены в табл. 2.

Как видно в таблице, в целом преобладающими цветами рубцов были светло-красный, преоблада-

давший на втором-третьем визитах, темно-красный, преобладавший на первом-втором визитах, а также гиперпигментированный, преобладавший на третьем визите. Анализ гипотезы о равномерном распределении цвета на всех визитах позволял ее отклонить с высоким уровнем значимости ($p < 0,0001$). Если сравнивать цвет на первом и третьем визитах, то из 19 пациентов с исходно темно-красным цветом 9 (43,7%) закончили исследование со светло-розовыми рубцами, 9 (43,7%) с гиперпигментированными и 1 (5,26%) с нормопигментированными рубцами. Из 5 пациентов с исходно светло-розовыми рубцами

Таблица 2. Изменения цвета рубцов, по визитам
Table 2. Changes in scar color, by visit

Цвет	Визит N (%)			Всего
	1	2	3	
Бледно-розовый	0 0,00	1 3,70	0 0,00	1
Гиперпигментированный	0 0,00	2 7,41	12 44,44	14
Гипопигментированный	0 0,00	2 7,41	2 7,41	4
Красный	2 7,41	0 0,00	0 0,00	2
Нормопигментированный	0 0,00	0 0,00	4 14,81	4
Светло-красный	5 18,52	15 55,56	9 33,33	29
Темно-красный	19 70,37	7 25,93	0 0,00	26
Темно-розовый	1 3,70	0 0,00	0 0,00	1
Всего	27	27	27	81

Примечание. В этой и последующих таблицах доля в процентах относится к численности пациентов на визите (сумме в столбце).
Note. In this and the following tables, the percentage refers to the number of patients at the visit (sum in the column).

по 2 человека (40%) имели на третьем визите гиперпигментированные и гипопигментированные рубцы, 1 (20%) имел нормопигментированный рубец. Из 2 пациентов с красными рубцами цвет изменился у одного на гиперпигментированный и у второго — на нормопигментированный. Темно-розовый цвет рубца на пер-

вом визите изменился на нормопигментированный у единственного пациента с таким цветом. В целом видно, что к третьему визиту наблюдается четкая тенденция к осветлению или исчезновению цвета рубца с наличием пигментации или даже ее отсутствием (рис. 3–6).



а



б



в

Рис. 3. Келоидный рубец после тиреоидэктомии: а — до лечения, б — через 2 нед. после лечения, в — через 1 мес. после лечения

Fig. 3. Keloid scar after thyroidectomy: а — before treatment, б — after 2 weeks after treatment, в — after 1 month after treatment



а



б



в

Рис. 4. Рубец: а — до лечения, б — через 2 нед. после лечения, в — через 1 мес. после лечения

Fig. 4. Scar: а — before treatment, б — after 2 weeks after treatment, в — after 1 month after treatment

*a**б**в*

Рис. 5. Рубец: *a* — до лечения, *б* — через 2 нед. после лечения, *в* — через 1 мес. после лечения
 Fig. 5. Scar: *a* — before treatment, *б* — after 2 weeks after treatment, *в* — after 1 month after treatment

*a**б**в*

Рис. 6. Рубец: *a* — до лечения, *б* — через 2 нед. после лечения, *в* — через 1 мес. после лечения
 Fig. 6. Scar: *a* — before treatment, *б* — after 2 weeks after treatment, *в* — after 1 month after treatment

Анализ изменения положения рубцовой ткани относительно поверхности здоровой кожи по визитам приведен в табл. 3.

Как видно в таблице, чаще всего рубцовая ткань располагалась либо ниже уровня кожи (47 случаев на всех трех визитах), либо выше уровня кожи (25 случаев). При этом на первом визите выше уровня кожи было 25,9%, на третьем — 33,3%. Ниже уровня кожи рубцы были у большего числа пациентов (66,7%), к третьему визиту эта доля падала до 44,4%. Большая часть рубцов на уровне кожи (6 случаев) встречалась на третьем визите. Анализ по тесту Кохрана — Мантеля — Ханзеля не позволял отвергнуть гипотезу об отсутствии связи между расположением рубцовой ткани и визитом ($p = 0,135$). В то же время, если анализ проводился путем сравнения исходного расположения и расположения на третьем визите, то он показывал высоко значимые различия ($p < 0,0001$), но при этом у 7 человек с рубцами выше уровня кожи ситуация на третьем визите не изменилась, у 2 человек исходно с рубцами на уровне кожи они все стали выше уровня кожи, а вот у 18 человек с рубцами ниже уровня кожи две трети (66,7%) остались такими же, тогда как у трети (33,3%) оказались на уровне кожи.

Анализ данных по состоянию поверхности рубца по визитам приведен в табл. 4.

Как видно из этой таблицы, наибольшее количество пациентов имели ровную поверхность рубца, однако их число постоянно увеличивалось от первого визита к третьему. Изъязвления (в разных комбинациях) встречались только на первом визите, неровная поверхность — на первом и втором визитах, на третьем уже не встречалась. В целом, как видно, у всех пациентов на третьем визите была ровная поверхность. Наблюдавшаяся ассоциация между состоянием поверхности и визитом была достоверной ($p = 0,0044$).

Анализ данных по смещаемости ткани рубца по визитам приведен в табл. 5.

Как видно в приведенной таблице, большая часть рубцов относилась к трудно смещаемым, однако их число было практически равномерно распределено по визитам, с некоторым увеличением на втором (63,0%) и третьем (59,3%) визитах. В то же время легко смещаемые рубцы явно чаще наблюдались на втором и третьем визитах. Если из 27 пациентов на первом визите лишь 11,1% имели легко смещаемые рубцы, то ко второму визиту их доля выросла до 22,2%, а к третьему — до 37,0%. В противоположность этому несмещаемые рубцы, которые на первом визите выявлялись у 13 из 27 пациентов (48,2%), к третьему встречались лишь у 1 (3,7%) из 27 пациентов. Это показывало, что состояние подвижности

Таблица 3. Положение рубцовой ткани относительно поверхности нормальной кожи, по визитам
Table 3. Position of scar tissue relative to the surface of normal skin, by visit

Расположение	Визиты			Всего
	1	2	3	
Выше уровня кожи	7 25,93	9 33,33	9 33,33	25
На уровне кожи	2 7,41	1 3,70	6 22,22	9
Ниже уровня кожи	18 66,67	17 62,96	12 44,44	47
Всего	27	27	27	81

Таблица 4. Состояние поверхности рубца, по визитам
Table 4. Condition of the scar surface, by visit

Состояние поверхности	Визиты			Всего
	1	2	3	
Изъязвление	4 14,81	0 0,00	0 0,00	4
Изъязвление в центре	1 3,70	0 0,00	0 0,00	1
Изъязвление и гиперкератоз	3 11,11	0 0,00	0 0,00	3
Неровная поверхность	2 7,41	4 14,81	0 0,00	6
Неровная, с изъязвлением	1 3,70	0 0,00	0 0,00	1
Ровная поверхность	16 59,26	23 85,19	27 100,00	66
Всего	27	27	27	81

рубцов на протяжении исследования выражено менялось ($p = 0,0003$). Сравнение первого и третьего визитов показывает, что из 13 пациентов с не смещающимися рубцами на третьем визите в этой же группе остались 1 (7,7%), 10 (76,9%) оказались в группе трудно смещаемых и 2 (15,4%) в группе легко смещаемых. Из 11 человек в группе трудно смещаемых рубцов на первом визите 6 (54,6%) так и остались в этой группе, а 5 (45,5%) перешли в группу легко смещаемых.

Анализ данных по наличию зуда по визитам приведен в табл. 6.

Как видно из приведенной таблицы, зуд достаточно быстро исчезал в данной группе пациентов. Если на первом визите зуд присутствовал у 15 из 27 (55,6%) пациентов, то на втором визите число упало до 10 (37,0%). При этом на третьем визите зуд уже отсутствовал у всех пациентов, соответственно между первым и третьим визитами зуд исчез у половины всех пациентов (у всех, у кого он был) и ни у кого не появился. Подобные результаты можно было отнести к высокозначимым ($p < 0,0001$) по тесту Кохрана — Мантеля — Ханзеля.

Нежелательные явления отсутствовали.

Обсуждение

Все проанализированные показатели: цвет рубца, состояние его поверхности, положение по отношению к уровню кожи, смещаемость и наличие зуда обладали статистически достоверной динамикой на протяжении исследования, причем все изменения были благоприятными. Это согласуется с данными литературы по эффективности силикона в лечении рубцов, как приведенными выше, так и в недавнем обзоре [13], хотя в нем авторы отмечают, что точный

патофизиологический механизм действия силикона остается невыясненным. Также остается открытым вопрос о том, почему у ряда пациентов наблюдался более эффективный ответ на терапию в сравнении с другими [14, 15]. Вместе с тем необходимо помнить, что данное исследование было поисковым и необходимы дальнейшие углубленные исследования, в том числе — с определением биомаркеров эффективности данной терапии [16].

Силиконовый гель и силиконовые повязки обладают несколькими возможными механизмами действия, которые способствуют положительному влиянию на рубцы [17].

- Применение силикона копирует окклюзионные свойства рогового слоя, нормализуя гидратацию места рубца на здоровой коже. Увеличивает гидратацию рогового слоя, восстанавливая его барьерную функцию, уменьшая трансэпидермальную потерю воды, и тем самым облегчает регулирование деления фибробластов и приводит к сокращению синтеза коллагена. Таким образом, рубец становится более плоским и мягким. Гель и пластины позволяют коже «дышать».
- Защищают травмированную ткань от бактериальной инвазии и предотвращают индуцированную бактериями выработку чрезмерного количества коллагена в рубцовой ткани.
- Модулируют экспрессию факторов роста, β -фактора роста фибробластов (FGF β) и β -фактора роста опухоли (TGF β). TGF β стимулирует фибробласты к синтезу коллагена и фибронектина. FGF β нормализует синтез коллагена в аномальной рубцовой ткани и повышает уровень коллагеназы, которая разрушает из-

Таблица 5. Состояние смещаемости ткани рубца, по визитам
Table 5. State of displacement of the scar tissue, by visit

Смещаемость	Визиты			Всего
	1	2	3	
Не смещаемый	13 48,15	4 14,81	1 3,70	18
Трудно смещаемый	11 40,74	17 62,96	16 59,26	44
Легко смещаемый	3 11,11	6 22,22	10 37,04	19
Всего	27	27	27	81

Таблица 6. Наличие зуда, по визитам
Table 6. Presence of itching, by visit

Наличие зуда	Визиты			Всего
	1	2	3	
Да	15 55,56	10 37,04	0 0,00	25
Нет	12 44,44	17 62,96	27 100,00	56
Всего	27	27	27	81

быток коллагена. В конечном итоге это восстанавливает баланс фиброгенеза и фибринолиза.

- Силиконовый гель и пластины уменьшают зуд, боль и дискомфорт, связанные с формированием рубца.
- Другим физическим способом действия, обеспечиваемым на основе лечения силиконовой повязкой, является передача натяжения от боковых краев раны. Мягкое снижение натяжения, которое может быть обеспечено адгезивной силиконовой повязкой, обеспечивает идеальную среду для нормального развития рубцов и снижает частоту гипертрофических и келоидных рубцов [18].
- Силиконовая повязка ингибирует естественную реакцию организма на увеличение кожных капилляров через гиперемии. Это уменьшает приток крови к месту рубца и гипертрофию процесса заживления. Значительное повышение температуры места рубца связано с изменением локализованного кровотока [19].
- Силиконовая повязка генерирует отрицательно заряженное статическое электрическое поле посредством создания трения между собой и кожей. Считается, что это статическое электричество способствует физиологической регуляции клеток коллагена, что приводит к обратному развитию рубцов [20].
- Силиконовая повязка создает гомеостаз барьерной функции кожи за пределами прямой гидратации и окклюзии участка рубца [21].
- Увеличивает напряжение кислорода [22].

Одна из претензий к силиконовым повязкам заключается в том, что их сложно длительно удерживать на рубце, и приверженность пациентов соблюдению режима их применения, в особенности на открытых местах, может быть недостаточно высокой. Связано это с тем, что традиционные адгезивы сравнительно неэластичны и контактируют с кожей частично, в нескольких точках. Поэтому требуется дополнительно прижимать адгезив, для того чтобы повязка держалась на месте. При удалении повязки в контактных точках может произойти отрыв клеток эпителия. Для устранения этих недостатков была разработана технология Safetac — технология мягкого силиконового адгезива. Слой с технологией Safetac исключительно мягок и выстигает неровности поверхности, создавая обширную зону эффективного контакта с кожей. При приложении обычного усилия для снятия повязки мягкий силиконовый слой перераспределяет его по обширной поверхности кожи под повязкой. Благодаря этому не достигается болевой порог.

Заключение

В исследовании продемонстрировано выраженное улучшение рубцов по всем изученным параметрам. Силиконовый пластырь, одна из наиболее широко используемых форм перевязочных материалов на основе силикона, является эффективным средством лечения рубцов. ■

Литература/References

1. Bayat A, McGrouther DA, Ferguson MW. Skin scarring. *BMJ*. 2003;11;326(7380):88–92. doi: 10.1136/bmj.326.7380.88
2. Sund B. New developments in wound care. PJB Publications: London 1:255 (Clinical Report CBS 836), 2000. doi: 10.1136/bmj.326.7380.88
3. Горланов И.А., Леина Л.М., Милявская И.Р., Заславский Д.В. Болезни кожи новорожденных и грудных детей. СПб.: Фолиант, 2016. [Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR, Zaslavsky DV. Diseases of the skin of newborns and infants. Saint Petersburg: Foliant Publishing House; 2016 (In Russ.)]
4. Bell I, McAdamas T, Morgan R, et al. Pruritus in burn: A descriptive study. *J Burn Care Rehabil*. 1988;9(3):305–308.
5. Taal I, Faber AW. Posttraumatic stress and maladjustment among adult burn survivors 1 to 2 years postburn: Part II. The interview data. *Burns*. 1998;24:399. doi: 10.1016/s0305-4179(98)00053-9
6. Robert R, Meyer W, Bishop S, et al. Disfiguring burn scars and adolescent self-esteem. *Burns*. 1999;25:581. doi: 10.1016/s0305-4179(99)00065-0
7. Dorfmueller M. Psychological management, after care of severely burned patients. *Unfallchirurg*. 1995;98:213. doi.org/10.1136/bmj.326.7380.92
8. Woo SH, Seul JH. Optimizing the correction of severe postburn hand deformities by using aggressive contracture releases and fasciocutaneous free-tissue transfer. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107:1. doi: 10.1097/00006534-200101000-00001
9. Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, et al. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg*. 2002;110:560. doi: 10.1097/00006534-200208000-00031.
10. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Сыдинов А.А. Дерматология. Иллюстрированное руководство клинической диагностики по професору Родионову. М.: Граница, 2018. [Rodionov AN, Zaslavsky DV, Sidikov AA. Dermatology. Illustrated clinical diagnostic guide by Professor Rodionov, Moscow: Publishing house Granitsa; 2018 (In Russ.)]
11. O'Brien L, Jones DJ. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013:9:CD003826. doi: 10.1002/14651858.CD003826.pub3.
12. Баринаева А.Н., Плавинский С.Л. Оценка эффективности и упрощенная оценка стоимости-эффективности использования современных продуктов, содержащих силикон, в лечении патологических рубцов. *Искусство профессионалов красоты*. 2015;1:10–12. [Barinova AN, Plavinskij SL. Ocenka effektivnosti i uproshchennaya ocenka stoimosti-effektivnosti ispol'zovaniya sovremennykh produktov, sodержashchikh silikon, v lechenii patologicheskikh rubcov. *Iskusstvo professionalov krasoty*. 2015;(1)10–12 (In Russ.)]
13. Behrangi E, Goodarzi A, Roohaninasab M, et al. A review of scar treatment related to acne and burn. *JCR*. 2020;7(04):714–722. doi: 10.31838/jcr.07.04.133
14. Glass DA 2nd. Current Understanding of the Genetic Causes of Keloid Formation. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2017;18(2):50–53. doi: 10.1016/j.jisp.2016.10.024
15. El Ayadi A, Jay JW, Prasai A. Current Approaches Targeting the Wound Healing Phases to Attenuate Fibrosis and Scarring. *Int J Mol Sci*. 2020;7;21(3):1105–1133. doi: 10.3390/ijms21031105
16. Тайц Б.М. Практическая предиктивная, превентивная и персонализированная медицина. «10П медицина» в решении вопросов профилактики, активного долголетия, снижения смертности и увеличения продолжительности жизни населения. МЗРФ ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. СПб.: ИПК Береста, 2019. [Tajc BM. Prakticheskaya prediktivnaya, preventivnaya i personalizirovannaya medicina. "10P medicina"

v reshenii voprosov profilaktiki, aktivnogo dolgoletiya, snizheniya smertnosti i uvelicheniya prodolzhitel'nosti zhizni naseleniya. MZRF FGBOU VO SZGMU im. I.I. Mechnikova. Saint Peterburg: IPK Beresta, 2019 (In Russ.)]

17. Puri N, Talwar A. The efficacy of silicone gel for the treatment of hypertrophic scars and keloids. *J Cutan Aesthet Surg.* 2009;2(2):104–106. doi: 10.4103/0974-2077.58527

18. Akaishi S, Akimoto M, Hyakusoku H, Ogawa R. 142B: The relationship between keloid growth pattern and stretching tensionvisual analysis using the finite element method. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:96. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181238dd7

19. Rabello FB, Souza CD, Farina Júnior JA. Update on hypertrophic scar treatment. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69:565–573. doi: 10.6061/clinics/2014(08)11

20. Borgognoni L. Biological effects of silicone gel sheeting. *Wound Repair Regen.* 2002;10:118–121. doi: 10.1046/j.1524-475x.2002.00205.x

21. Bleasdale B, Finnegan S, Murray K. The Use of Silicone Adhesives for Scar Reduction. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015;4(7):422–430. doi: 10.1089/wound.2015.0625

22. Gilman TH. Silicone sheet for treatment and prevention of hypertrophic scar: a new proposal for the mechanism of efficacy. *Wound Repair Regen.* 2003;11:235–236. doi: 10.1046/j.1524-475x.2003.11313.x

Участие авторов: разработка концепции, дизайна, анализ и интерпретация данных — Д.В. Заславский, Б.М. Тайц, А.Н. Барина; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания — А.А. Сыдилов, С.Л. Плавинский; окончательное утверждение на представление рукописи — Д.В. Заславский; поисково-аналитическая работа — Д.В. Козлова, О.В. Булина.

Authors' participation: concept development, design, data analysis and interpretation — Denis V. Zaslavsky, Boris M. Tayts, Anna N. Barinova; substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content — Akmal A. Sidikov, Svyatoslav L. Plavinskij; final approval for submission of the manuscript — Denis V. Zaslavsky; search and analytical work — Darya V. Kozlova, Oksana V. Bulina.

Информация об авторах

***Денис Владимирович Заславский** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; eLibrary SPIN: 5832-9510; e-mail: venerology@gmail.com

Анна Николаевна Барина — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8215-086X>; eLibrary SPIN: 2010-4354; e-mail: Anna.Barinova@szgmu.ru

Акмал Абдикахарович Сыдилов — д.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0909-7588>; eLibrary SPIN: 3812-8400; e-mail: medik-85@bk.ru

Борис Михайлович Тайц — д.м.н., профессор; eLibrary SPIN: 1579-4967; e-mail: boris.tayts@szgmu.ru

Святослав Леонидович Плавинский — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9159-6177>; eLibrary SPIN: 5660-4661; e-mail: splavinskij@szgmu.ru

Дарья Васильевна Козлова — студентка; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6942-2880>; eLibrary SPIN: 3783-8565; e-mail: dashauchenaya@yandex.ru

Оксана Владимировна Булина — к.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2997-7777>; eLibrary SPIN: 7960-2040; e-mail: oksanabulina@yandex.ru

Information about the authors

***Denis V. Zaslavsky** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 2 Litovskaya street, 194100, Saint-Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; eLibrary SPIN: 5832-9510; e-mail: venerology@gmail.com

Anna N. Barinova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8215-086X>; eLibrary SPIN: 2010-4354; e-mail: Anna.Barinova@szgmu.ru

Akmal A. Sidikov — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0909-7588>; eLibrary SPIN: 3812-8400; e-mail: medik-85@bk.ru

Boris M. Tayts — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; eLibrary SPIN: 1579-4967; e-mail: boris.tayts@szgmu.ru

Svyatoslav L. Plavinskij — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9159-6177>; eLibrary SPIN: 5660-4661; e-mail: splavinskij@szgmu.ru

Darya V. Kozlova — 5th year student; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6942-2880>; eLibrary SPIN: 3783-8565; e-mail: dashauchenaya@yandex.ru

Oksana V. Bulina — MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2997-7777>; eLibrary SPIN: 7960-2040; e-mail: oksanabulina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 19.01.2021

Принята к публикации: 28.01.2021

Дата публикации: 26.02.2021

Submitted: 19.01.2021

Accepted: 28.01.2021

Published: 26.02.2021