



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, № 3
Vol. 97, 2021, No. 3

www.vestnikdv.ru/jour



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 97, № 3, 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. 3, 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

ТАХТАРОВА Т.Г., ХИСМАТУЛЛИНА З.Р., ПАНОВА Л.Д., ПАНОВА А.Н.
Ихтиоз (понятие, патогистология, клиническая картина, лечение)

ШЕДЬКО Е.Д., ГОЛОВЕШКИНА Е.Н., АКИМКИН В.Г.
Эпидемиология, механизмы антимикробной резистентности
и методы диагностики *Mycoplasma genitalium*

ШНАЙДЕР Н.А., ДЮЖАКОВА А.В., ВАЙМАН Е.Э., НИКИТИНА Е.И.,
БОРЗЫХ О.Б., НАСЫРОВА Р.Ф.
Значение генетических факторов метаболизма эндогенной
гиалуроновой кислоты в поддержании гомеостаза кожи

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ШПИЛЕВАЯ М.В., КАТУНИН Г.Л., КУБАНОВ А.А.
Разработка и исследование модели дифференциальной
диагностики скрытого позднего сифилиса и ложноположительных
серологических реакций на иммуночипах с панелью
из 12 антигенов *Treponema pallidum*

ЖУКОВ А.С., ЖАРУН Е.Р., ХАЙРУТДИНОВ В.Р., САМЦОВ А.В.,
КРАСАВИН М.Ю., ГАРАБАДЖИУ А.В.
Новый наружный препарат для лечения псориаза на основе
ингибирования сериновых протеаз

КОРЕШКОВА К.М., ХИСМАТУЛЛИНА З.Р.
Качество жизни у больных псориатическим артритом

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ВАРЕНОВА Т.Н., ГОШАДЗЕ В.А., АКУТИНА Д.И., ПОМЕРАНЦЕВ О.Н.
Длительно недиагностированный туберозный склероз

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

ЕВСЕЕВА А.Л., РЯБОВА В.В., КОШКИН С.В.
Клинический случай папуло-пустулезной розацеа

REVIEW

TATYANA G. TAKHTAROVA, ZAREMA R. HISMATULLINA,
LYUDMILA D. PANOVA, ANASTASIA N. PANOVA
Ichthyosis (concept, pathohistology, clinical picture, treatment)

ELIZAVETA D. SHEDKO, ELENA N. GOLOVESHKINA,
VASILIY G. AKIMKIN
Epidemiology, antimicrobials resistance mechanism and
diagnostics of *Mycoplasma genitalium*

NATALIA A. SHNAYDER, ANNA V. DYUZHAKOVA, ELENA E. VAIMAN,
EVGENIA I. NIKITINA, OLGA B. BORZYKH, REGINA F. NASYROVA
The role of genetic factors of endogenous hyaluronic acid
metabolism in maintaining skin homeostasis

ORIGINAL STUDIES

MARINA V. SHPILEVAYA, GEORGIY L. KATUNIN, ALEXEY A. KUBANOV
Developing and researching a discriminant analysis model
as a tool for difference of syphilis latent stage from false
positive results using 12 antigens *Treponema pallidum* immunochip

ALEXANDER S. ZHUKOV, EVGENY R. ZHARUN,
VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, ALEXEY V. SAMTSOV,
MIHAIL YU. KRASAVIN, ALEXANDER V. GARABADZHIU
A new topical medication for the treatment of psoriasis
based on inhibition of serine proteases

KSENIA M. KORESHKOVA, ZAREMA R. KHISMATULLINA
Quality of life in patients with psoriatic arthritis

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

TATYANA N. VARENOVA, VENERA A. GOSHADZE,
DARIA I. AKUTINA, OLEG N. POMERANTSEV
Long-term undiagnosed tuberous sclerosis

CLINICAL CASE REPORTS

ANNA L. EVSEEVA, VERA V. RYABOVA, SERGEI V. KOSHKIN
A clinical case of papulo-postulous rosacea

6

14

24

39

47

56

66

73

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ВЫСТАВКА

XV САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ

28-29 октября 2021

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

Тематика конференции:

- Дерматовенерология: инновационные методы диагностики и терапии ИППП
- Возрастные изменения кожи, проблемы преждевременного старения кожи
- Дерматозы в детском и пожилом возрасте
- Наследственные заболевания в дерматологии
- Кожные проявления заболеваний обмена веществ
- Микология
- Косметология: практические решения актуальных задач
- Трихология
- Современные лазерные технологии
- Неврологические аспекты в дерматокосметологии и дерматовенерологии
- Диетическое питание при заболеваниях кожи
- Дерматоонкология
- Аппаратная косметология
- Инъекционные методики
- Реабилитация в косметологии
- Вопросы общественного здоровья и здравоохранения
- Методы профилактики и раннего выявления заболеваний

В программе:

секционные заседания, творческие площадки, практические мастер-классы и конкурс клинических случаев

Планируется подача заявки конференции к рассмотрению в Координационном совете по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Посещение всех научных заседаний и выставки бесплатно.
Предварительная регистрация обязательна



ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

до 23 апреля 2021 - срок приема заявок на доклад
до 11 июня 2021 - срок приема тезисов
до 25 июня 2021 - срок приема заявок на представление сложного или редкого клинического случая



Подробная информация
и регистрация на сайте:
www.congress-ph.ru
+7 (812) 677-31-56
welcome@congress-ph.ru





ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

I полугодие 2021 года

Подписку на журнал
можно оформить на сайтах:

- www.akc.ru
- www.pressa-rf.ru

или непосредственно
в отделе продаж агентства,
направив заявку
по электронной почте:
podpiska@pressa-rf.ru
или по тел.: 8 (495) 631-62-54

Подписной
индекс:

E33098

<https://doi.org/10.25208/vdv1214>

Ихтиоз (понятие, патогистология, клиническая картина, лечение)

© Тахтарова Т.Г.^{1*}, Хисматуллина З.Р.², Панова Л.Д.², Панова А.Н.²

¹ Республиканская клиническая инфекционная больница
450015, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Запотоцкого, д. 37

² Башкирский государственный медицинский университет
450008, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Ихтиоз представляет собой заболевание кожи, которое является наследственным, имеет выраженную симптоматику в виде нарушения кожных покровов и наличия образований, напоминающих чешую рыбы. Можно выделить различные подходы к определению ихтиоза, основанные на современном изучении данного вопроса. Ихтиоз классифицируется по типу: врожденный и приобретенный. Врожденный ихтиоз имеет свою классификацию в зависимости от проявления изменений кожного покрова, течения заболевания, сопутствующих патологий. Врожденный ихтиоз подразделяется на обыкновенный (вульгарный аутосомно-доминантный, простой) ихтиоз, пластинчатый ихтиоз (сухая ихтиозиформная эритродермия, «коллодиевый ребенок», ламеллярный ихтиоз), X-сцепленный ихтиоз (ихтиоз, связанный с X-хромосомой, чернеющий ихтиоз), врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия (эритродермия Брока, ихтиозиформный эпидермолитический гиперкератоз), ихтиоз плода (ихтиоз внутриутробный, гиперкератоз универсальный, «плод Арлекин», кератоз врожденный), другой врожденный ихтиоз. Ихтиозиформные состояния (так называемый приобретенный ихтиоз) подразделяются на симптоматический, возрастной (старческий), дисковидный ихтиоз. Причинами приобретенного ихтиоза могут быть различные заболевания, прием препаратов, неправильный уход за кожей, несбалансированное питание. Каждая форма ихтиоза отличается типом наследования, распространенностью в популяции, клинической картиной, верифицируется с помощью гистологического исследования биоптатов кожи и электронно-микроскопического исследования кожи. Может сопровождаться сезонностью обострения клинической картины, ассоциацией с другими заболеваниями (аллергическими, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, врожденными аномалиями развития). Специфического лечения ихтиоза не существует. В системной терапии применяют производные витамина группы А, для наружного лечения используют кератолитики, а также увлажняющие и смягчающие средства. Эффективно применение лечебных ванн, общего ультрафиолетового облучения.

Ключевые слова: ихтиоз, врожденный ихтиоз, приобретенный ихтиоз, изменение кожного покрова, шелушение, чешуя, гистопатология, клиническая картина.

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

Источник финансирования: работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Тахтарова Т.Г., Хисматуллина З.Р., Панова Л.Д., Панова А.Н. Ихтиоз (понятие, патогистология, клиническая картина, лечение). Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(3):06–13. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1214>

Ichthyosis (concept, pathohistology, clinical picture, treatment)

© Tatyana G. Takhtarova^{1*}, Zarema R. Hismatullina², Lyudmila D. Panova², Anastasia N. Panova²

¹ Republican Clinical Infectious Diseases Hospital
Zapotockogo str., 37, 450015, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

² Bashkir State Medical University
Lenina str., 3, 450008, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

Ichthyosis is a skin disease that is hereditary, has pronounced symptoms in the form of a violation of the skin, and the presence of formations resembling fish scales. We can distinguish different approaches to the definition of ichthyosis, based on the current study of this issue. Ichthyosis is classified by type: congenital and acquired. Congenital ichthyosis has its own classification, depending on the manifestation of changes in the skin, the course of the disease, and accompanying pathologies. Congenital ichthyosis is divided into ordinary (vulgar autosomal dominant, simple) ichthyosis, lamellar ichthyosis (dry ichthyosiform erythroderma, "collodion baby", lamellar ichthyosis), X-linked ichthyosis (ichthyosis associated with the X chromosome, blackening ichthyosis), congenital bullous ichthyosiform erythroderma (erythroderma Broca's disease, ichthyosiform epidermolytic hyperkeratosis), fetal ichthyosis (intrauterine ichthyosis, universal hyperkeratosis, "harlequin fruit", keratosis congenital), other congenital ichthyosis. Ichthyosiform conditions (so-called acquired ichthyosis) are divided into symptomatic, age-related (senile), discoid ichthyosis. The causes of acquired ichthyosis can be various diseases, medication, improper skin care, unbalanced nutrition. Each form of ichthyosis differs in the type of inheritance, prevalence in the population, clinical picture, verified by histological examination of skin biopsies and electron microscopic examination of the skin. It may be accompanied by seasonal exacerbation of the clinical picture, Association with other diseases (allergies, diseases of the gastrointestinal tract, congenital malformations). There is no specific treatment for ichthyosis. In systemic therapy, vitamin A derivatives are used, keratolytics are used for external treatment, as well as moisturizers and emollients. Effective use of therapeutic baths, General ultraviolet irradiation.

Keywords: ichthyosis, congenital ichthyosis, acquired ichthyosis, skin changes, peeling, scales, histopathology, clinical situation.

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

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

For citation: Takhtarova TG, Hismatullina ZR, Panova LD, Panova AN. Ichthyosis (concept, pathohistology, clinical picture, treatment). Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(3):06–13. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1214>

Введение

Ихтиоз (в переводе с греческого — рыба, рыба чешуя) представляет собой заболевание кожи, проявляющееся развитием кожных чешуек, которые напоминают рыбу чешую. Ихтиоз является описательным термином, обозначающим различные клинические формы генерализованного нарушения кератинизации. В основе данного заболевания лежат генетические нарушения, которые фенотипически могут проявляться либо только в коже (несиндромный ихтиоз, изолированный), либо сочетаться с поражением других органов (синдромальный ихтиоз) [1, 2].

Раздел 1

Наследственные ихтиозы классифицируются как менделевские нарушения ороговения, которые определяются на основе клинико-генетических особенностей. Многочисленные гены, кодирующие соответствующие белки, участвуют в нормальной дифференцировке кератиноцитов, формирующих функциональный эпидермальный барьер. На сегодняшний день известно, что мутации более чем в 50 генах приводят к различным типам ихтиоза. Благодаря современным генетическим методам диагностики, а именно секвенированию нового поколения (NGS), примерно 80–90% случаев могут быть исследованы таким образом в настоящее время. Значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов ихтиозов был достигнут за последние 25 лет. NGS стала ключевой технологией генетического тестирования и применяется в рутинной диагностике наследственных заболеваний, поскольку затраты невелики, а результат быстр и эффективен [3–5]. Клинические проявления заболевания типичны и характеризуются в основном тремя главными компонентами: фолликулярным гиперкератозом, шелушением, гиперлинеарным рисунком ладоней [6]. У большинства больных ихтиозом отмечается диффузное поражение кожи на боковых поверхностях туловища и разгибательных поверхностях конечностей в виде фолликулярных папул с роговой чешуйкой на поверхности, роговых чешуек различного размера и цвета — от белого до серовато-коричневого. Также наблюдаются трахионихии и ониходексис, ломкость и тусклость волос [7–9].

Раздел 2

В дерматологической практике в России используют международную статистическую классификацию болезней (МКБ-10), относящую ихтиозы к классу «Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения», рубрике «Другие врожденные аномалии», и включают: Q80.0 «Ихтиоз простой», Q80.1 «Ихтиоз, связанный с X-хромосомой», Q80.2 «Пластинчатый, ламинарный ихтиоз», Q80.3 «Врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия», Q80.4 «Ихтиоз плода», Q80.8 «Другой врожденный ихтиоз» [10].

Ихтиозиформные состояния (так называемый приобретенный ихтиоз) имеют следующую классификацию: симптоматический; возрастной (старческий); дискоидный ихтиоз [11].

Обыкновенный ихтиоз представляет собой наиболее распространенный вид ихтиоза, который развивается и прогрессирует с двухмесячного возраста, иногда на более позднем этапе — в возрасте до 5 лет. Тип наследования: аутосомно-доминантный. Заболе-

вание связано с мутацией в гене FLG, локализуемом на хромосоме 1q22. В результате нарушается синтез профилагрина — предшественника филагрина, последний, распадаясь в роговом слое эпидермиса на аминокислоты (транс-UCA и PCA), образует натуральный увлажняющий фактор NMF, функция которого — удерживать воду и поддерживать требуемое значение pH. Распространенными являются мутации R510X, 2282del4 и R2447X, которые были исследованы в работах С. С. Амелиной и Н. А. Живайкиной. В результате этих исследований выяснено, что наиболее частой мутацией является 2282del4, клиническая картина не зависит от вида мутации, у пациентов с компаунд-гетерозиготами 2282del4/R2447X и 2282del4/R510X отмечалось проявление признаков ихтиоза с рождения [12, 13]. При гистологическом исследовании кожи выявляют ретенционный гиперкератоз, гипогранулез или агранулез, образование кератотических пробок в устьях волосных фолликулов. При электронно-микроскопическом исследовании отмечаются низкая дифференциация тонофибрилл, уменьшение и атипия зерен кератогиалина в зернистом слое, усиление рибосомальной активности в эпидермисе. Клинически обыкновенный ихтиоз проявляется шелушением пораженных участков (чаще на разгибательных поверхностях конечностей) и образованием мелких чешуек от белого до коричневого цвета. Отмечается фолликулярный гиперкератоз, повышенная складчатость ладоней и подошв. Волосы у пациентов редкие и истонченные, а ногтевые пластины ломкие и крошатся, может развиваться онихолизис. Обыкновенный ихтиоз сопровождается своего носителя на протяжении всей жизни, состояние становится немного лучше летом, в зимний период наблюдается ухудшение. Часто обыкновенный ихтиоз сочетается с атопическими процессами, такими как атопический дерматит, бронхиальная астма [14].

Ихтиоз, связанный с X-хромосомой, является X-сцепленным рецессивным дерматозом, вызванным дефицитом фермента стероидной сульфатазы. Его распространенность составляет от 1:2000 до 1:6000 мужчин по всему миру без каких-либо значимых географических или расовых различий [6, 7]. Клинически характеризуется генерализованной сухостью и шелушением кожи, преимущественно поражая туловище, уши, шею, кожу волосистой части головы и конечности, обычно щадя кожу ладоней и подошв, а также лицо, подмышечные впадины, область гениталий. В переходном возрасте патологические изменения на коже волосистой части головы, лица и шеи ослабевают. Начало симптомов — при рождении или в течение первых месяцев жизни появляются чешуйки, которые более заметны на разгибательных участках конечностей. Чешуйки полигональной формы, толстые, плотно прикрепленные к коже, различаются по цвету, причем 70% из них кажутся темно-коричневыми, а 30% светло-серого цвета. Визуально кожные изменения схожи с таковыми при вульгарном ихтиозе, при этом фолликулярный кератоз и поражение кожи лица, ладоней и подошв отсутствуют, отмечается симптом «грязной кожи шеи». X-сцепленный ихтиоз может возникать исключительно как кожное заболевание или может быть связано с другими аномалиями, такими как помутнение роговицы, крипторхизм, нарушение психики, умственная отсталость [15]. Патогенез

X-сцепленного ихтиоза связан со стероидной сульфатазой — это мембраносвязанный микросомальный фермент, который гидролизует сульфаты ряда стероидов, преобразуя их в активную форму. Кодирован псевдоаутосомным геном на X-хромосоме, в ее коротком плече в сегменте Xp22.32. Примерно 90% пациентов имеют полную делецию гена STS, а другие несут частичные делеции или точечные мутации в гене STS. Изменения гена STS, ведущие к недостаточности стероидной сульфатазы, приводят к избыточному накоплению холестеролсульфата в эпидермисе, повышенному сцеплению роговых чешуек и ретенционному гиперкератозу, также повышается проницаемость кожного барьера. X-сцепленный ихтиоз может сочетаться с другими фенотипическими аномалиями, такими как синдром Кальмана, точечная хондродисплазия, глазной альбинизм I типа и невысокий рост [16, 17].

Ихтиоз плода развивается на четвертом или пятом месяце беременности, наследуется аутосомно-рецессивно. Распространенность 1:300 000. В основе заболевания лежит мутация в гене ABCA12, расположенном на второй хромосоме. Данный ген регулирует дифференцировку клеток рогового слоя и транспорт специфических протеаз, связанных с отшелушиванием кератиноцитов [18]. Гистологическая картина: пролиферативный гиперкератоз, акантоз, периваскулярные инфильтраты, гипертрофия сосочков дермы, увеличение потовых и сальных желез. Электронно-микроскопически характеризуется многочисленными липидными включениями в кератиноцитах. Можно выявить данное заболевание пренатально (обнаружение дефицита стероидной сульфатазы в амниотической жидкости или в ткани хориона). Клиника проявляется с рождения, кожный покров в виде рогового панциря светлого цвета, который начинает темнеть в течение нескольких часов. Далее панцирь трескается, и на суставных поверхностях появляются глубокие трещины, бороздки. На голове толстый слой чешуек, волосы редкие, могут отсутствовать. Ротовое отверстие либо сильно растянуто, либо, наоборот, непроходимо даже зондом, в уголках рта образуются трещины, губы утолщены, а слизистая оболочка вывернута. Ушные раковины деформированы, в ноздрях и слуховых проходах роговые наслоения в виде пробок, выворот век, ресницы разряжены [19, 20].

Ихтиоз ламеллярный является редким врожденным заболеванием с частотой 1:200 000–1:300 000, поражая мужчин и женщин в равной степени. Наследование аутосомно-рецессивное и аутосомно-доминантное. При данном типе заболевания обнаружена мутация гена, кодирующего фермент транс-глутаминазу (TGM1) кератиноцитов (локус 14q11.2), что приводит к дефекту структуры рогового слоя и нарушению его десквамации. Патогистологическая картина: пролиферативный гиперкератоз, иногда паракератоз, умеренный акантоз, гипергранулез, очаговый спонгиоз, атрофия волосяных и сальных фолликул. Электронно-микроскопически выявляются нарушение метаболической активности эпителиоцитов, липидные включения в кератиноцитах, многочисленные пластинчатые гранулы в межклеточном пространстве. Клиническая картина ламеллярного ихтиоза проявляется с рождения: новорожденный находится в коллоидной пленке (коллоидный плод), затем к 6–7 месяцу начинается генерализованное шелушение. Постоян-

ным клиническим признаком является ладонно-подошвенный гиперкератоз [21, 22].

Ихтиоз эпидермолитический примерно в половине случаев наследуется аутосомно-доминантно. Распространенность 1:300 000. Заболевание вызвано мутациями в генах KRT1 и KRT10. Пациенты с мутациями KRT1 имеют более тяжелые проявления по сравнению с пациентами с мутацией KRT10 [3]. Гистологическая картина: выраженный гиперкератоз, вакуольная и зернистая дистрофия гранулоцитов и клеток шиповатого слоя. Клиническая картина проявляется с рождения, кожа ребенка мацерированная, вскоре становится сухой с участками гиперкератоза от бурого до темно-серого цвета, в области крупных естественных складок, в которых появляются пузыри с серозным содержимым, присоединяется вторичная инфекция. Характерна сезонность, обострения весной и осенью [23–25].

Ихтиоз иглистый. Отношение к данной нозологии неоднозначно из-за неопределенности нозологического места. Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования. Заболевание вызвано дефектом экспрессии кератина 1, связанного с мутациями KRT1. Патогистологическая картина: гиперкератоз, гранулез, акантоз, папилломатоз, дезорганизация зернистого слоя и вакуолизация клеток зернистого и шиповатого слоев за счет внутри- и межклеточного отека. Клиническая картина: с первых дней жизни появляются невыраженные симптомы иглистого ихтиоза, далее появляется шелушение и возникают бородавчатые роговые наслоения, выступающие на 5–10 мм [26–28].

В работах отечественных и зарубежных авторов приводятся многочисленные причины приобретенного ихтиоза: чрезмерный уход за кожей (встречается в основном у лиц зрелого возраста); злокачественные опухоли [29–32]; почечная недостаточность; аутоиммунные заболевания; инфекционные заболевания (как правило, ВИЧ инфекция и туберкулез); употребление определенных препаратов (гиполипидемические, психотропные, циметидин, клофазимин) [33]; недостаточно сбалансированное питание (недостаточность витамина А, кахексия) [34]; расстройства гормонального характера (гипотиреоз, гиперпаратиреоз, пангипопитуитаризм) [35, 36]; хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона). Патогенез приобретенного ихтиоза до настоящего времени недостаточно изучен. Приобретенный ихтиоз, в отличие от наследственного ихтиоза, появляется в зрелом возрасте, чаще внезапно. Кожные проявления могут быть первым признаком опухолевого процесса или развиваться по мере прогрессирования заболевания. Клинически приобретенный ихтиоз напоминает вульгарный, гистологическая картина не отличается от таковой при наследственных формах ихтиоза. Постановке диагноза помогает тщательный сбор анамнеза, осмотр родственников пациента, выявление у больного сопутствующей патологии [37].

Раздел 3

Специфического лечения различных форм ихтиоза не существует. В основном используют производные витамина А, дозировка которых рассчитывается в зависимости от массы тела и степени выраженности клинических проявлений. Также в системной терапии

назначают препараты цинка, витамины группы В и С. При легких формах ихтиоза можно использовать только наружную терапию и комплекс бальнеологических процедур, в более тяжелых случаях подключают системное лечение [38].

Наружное лечение вульгарного ихтиоза включает кератолитические средства: мочевина 2–5–10%, салициловая 2–5%, молочная 8%, гликолевая кислоты 2 раза в сутки, а также увлажняющие смягчающие средства: крема и мази с ретинолом и эргокальциферолом 2–3 раза в сутки. При сочетании вульгарного ихтиоза и атопического дерматита не рекомендуется использование гликолевых кислот [10]. При выраженной сухости кожи и шелушении применяют ретинол 3500–6000 МЕ на килограмм массы тела перорально 1 раз в день 7–8 недель, постепенно уменьшая дозу вдвое. Благоприятное влияние на лечение вульгарного ихтиоза оказывает бальнеологическое лечение, а именно лечебные ванны, такие как сульфидные, хлоридно-натриевые, кислородные, ванны с морской солью, крахмалом, содой, отваром ромашки, отрубями и общее ультрафиолетовое облучение [39].

В лечении X-сцепленного ихтиоза применяется местная терапия и бальнеологическое лечение, как при простом ихтиозе. Системно применяется ретинол 6000–8000 МЕ на килограмм массы тела в течение 8 недель, при необходимости повторные курсы через 3–4 месяца [40, 41].

В терапии ламеллярного ихтиоза и эритродермии Брока используется ацитретин 0,3–0,5 мг на килограмм массы тела 1 раз в день перорально. В комплексном лечении пластинчатого ихтиоза отличный результат показывает фототерапия [42, 43].

Новорожденные дети при ихтиозе плода нуждаются в интенсивной терапии в условиях инкубатора с первых дней жизни, что увеличивает эффективность лечения. Проводится коррекция водно-электролитного баланса, применяются системные антибиотики, глюкокортикостероиды (преднизолон 2–5 мг на килограмм массы тела) 1–1,5 месяца с постоянным снижением дозы до полной отмены. Применение кератолитических средств не рекомендуют [20].

При лечении ихтиоза должны быть достигнуты такие цели, как заживление трещин и эрозий, уменьшение шелушения, предупреждение и устранение присоединения инфекции. Для всех пациентов проводится индивидуальный подбор увлажняющих и смягчающих средств. Для профилактики нужно отказаться от мытья кожи щелочным мылом, ограничить контакт с аллергизирующими веществами шерсти животных и бытовой химии [38].

Раздел 4

Нельзя не отметить важность терапевтического образования пациента и членов его семьи при ихтиозе. Дети и подростки, больные данным заболеванием, отмечают сильное чувство отчуждения среди сверстников, а также недопонимание по поводу своего заболевания. Помимо социальных трудностей отмечаются различные индивидуальные физиологические отклонения — отсутствие эластичности кожи может огра-

ничивать суставные движения, препятствовать росту пальцев, мешать мелкой моторике, ходьбе. Ни дети, ни их родители зачастую не понимают, как можно предотвратить эти двигательные и сенсорные осложнения. Цель терапевтического образования больных детей состоит в том, чтобы помочь им лучше понять свою болезнь, необходимость выполнения ежедневного ухода за кожей и других процедур для их выживания и комфорта [44, 45]. Кожные симптомы оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов, но мало что известно о бремени (психологическом, социальном, экономическом, физическом) этого заболевания на семьи пациентов. В настоящее время существуют специальные опросники, позволяющие оценивать каждое из измерений (боль, повседневная жизнь, семейные и личные отношения, работа и психологическое воздействие), чтобы выразить нагрузку этого заболевания на пациента и членов его семьи [46, 47].

Ежедневный уход за больными ихтиозом требует немало времени и терпения, а также больших финансовых затрат. Ведение ихтиоза затруднено в семьях с низким уровнем дохода. Несвоевременное оказание поддерживающего лечения повышает риски обезвоживания, нарушения электролитного баланса, переохлаждения, присоединения инфекции и дальнейшего повреждения кожи и глаз. К счастью, в настоящее время существуют благотворительные фонды помощи больным ихтиозом [48].

Заключение

Ихтиоз представляет собой наследственное заболевание. Практически все виды ихтиоза проявляются сразу после рождения и прогрессируют со временем, а также сопровождаются различными другими необратимыми патологическими изменениями в организме человека. Мутации более чем в 50 генах приводят к развитию различных типов ихтиоза, но благодаря методике секвенирования нового поколения (NGS) в настоящее время может быть диагностировано около 80–90% случаев. Клиническая картина со стороны кожных покровов проявляется в виде избыточного шелушения. Для того чтобы развился приобретенный ихтиоз, необходимо сочетание ряда факторов (неправильный уход за кожей, различные заболевания, употребление лекарственных средств, недостаточно сбалансированное питание, расстройства гормонального характера). Для диагностики ихтиоза используются подробный анамнез, данные клинической картины, гистологического и электронно-микроскопического исследований. Специфического лечения ихтиоза не существует, в системной терапии применяют производные витамина группы А, для наружного лечения используют кератолитики, а также увлажняющие и смягчающие средства в комплексе с лечебными ваннами и фототерапией. В настоящее время огромная значимость придается обучению больных ихтиозом и их родственников навыкам ежедневного ухода за кожей и необходимым процедурам для комфортного выживания, а также психологической поддержке и социальной адаптации. ■

Литература/References

1. Платонова А.Н., Бакулев А.Л., Утц С.Р. Дерматовенерология. Атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 136. [Platonova AN, Bakulev AL, Utz SR. Dermatovenerologija. Atlas. Moscow: GJeOTAR-Media; 2017. P. 136 (In Russ.)]
2. Дворянкова Е.В., Мельниченко О.О., Красникова В.Н., Корсунская И.М. Ихтиоз. Что важно знать специалисту. РМЖ Медицинское обозрение. 2019;12:25–30. [Dvorjankova EV, Mel'nichenko OO, Krasnikova VN, Korsunskaja IM. Ihtioz. Chto vazhno znat' specialist. RMZh Medicinskoe obozrenie. 2019;12:25–30 (In Russ.)]
3. Fischer J, Bourrat E. Genetics of Inherited Ichthyoses and Related Diseases. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(7):adv00096. doi: 10.2340/00015555-3432
4. Кошкин С.В., Чермных Т.В., Евсеева А.Л., Рябова В.В., Рябов А.Н. Ламеллярный врожденный ихтиоз. Вестник дерматологии и венерологии. 2016;5:44–50. [Koshkin SV, Chermnyh TV, Evseeva AL, Ryabova VV, Ryabov AN. Lamelljarnyj vrozhdenyj ihtioz. Vestnik dermatologii i venerologii. 2016;5:44–50 (In Russ.)]
5. Marukian NV, Choate KA. Recent advances in understanding ichthyosis pathogenesis. *F1000Research.* 2016;5:1497. doi: 10.12688/f1000research.8584.1
6. Скрипкин Ю.К. Дерматовенерология. Национальное руководство. Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. С. 1052. [Scripkin JuK. Dermatovenerologija. Nacional'noe rukovodstvo. JuK Scripkin, JuS Butov, OL Ivanova, editors. Moscow: GJeOTAR-Media; 2011. P. 1052 (In Russ.)]
7. Schmuth M, Martinz V, Janecke AR, Fauth C, Schossig A, Zschocke J, et al. Inherited ichthyoses/generalized Mendelian disorders of cornification. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(2):123–133. doi: 10.1038/ejhg.2012.121
8. Кубанова А.А. Дерматовенерология. Под ред. А.А. Кубановой. М.: ДЭКС ПРЕСС; 2010. С. 428. [Kubanova AA. Dermatovenerologija. AA Kubanov, editor. Moscow: DJeKS PRESS; 2010. P. 428 (In Russ.)]
9. Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet Bardou C, Bodemer C, Bourrat E, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(4):607–641. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.020
10. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016. С. 768. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Dermatovenerologija 2015: Bolezni kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem. 5-e izd., pererab. i dop. Moscow: Delovoj jekspress; 2016. P. 768 (In Russ.)]
11. Гараева З.Ш. Основные концепции патогенеза и современного течения ихтиозов. Практическая медицина. 2013;73(1–4):17–19. [Garaeva ZSh. Osnovnye koncepcii patogeneza i sovremennogo techenija ihtiozov. Prakticheskaja medicina. 2013;73;1–4:17–19 (In Russ.)]
12. Живайкина Н.А., Малутина Е.В., Машкевич Д.А., Васильева М.А., Максимова Ю.В. Вариабельность мутаций гена филлагрина у больных с вульгарным ихтиозом. Медицинская генетика. 2020;19(8):105–106. [Zhivaikina NA, Malyutina EV, Mashkevich DA, Vasil'eva MA, Maksimova JuV. Mutation variability in the filaggrin gene in patients with ichthyosis vulgaris. Medical genetics. 2020;19(8):105–106 (In Russ.)] doi: 10.25557/2073-7998.2020.08.105-106
13. Амелина С.С., Дегтерева Е.В., Петрова Н.В. Марахонов А.В., Темников В.Е., Петрина Н.Е., и др. Распространенность вульгарного ихтиоза и частота мутаций R501X и 2282DEL4 в гене FLG в Ростовской области. Вестник РГМУ. 2018;1:51–55. [Amelina SS, Degtereva EV, Petrova NV, Marahonov AV, Temnikov VE, Petrina NE, et al. Prevalence of ichthyosis vulgaris and frequency of FLG R501X and 2282DEL4 mutations in the population of the Rostov region. Vestnik RGMU. 2018;1:51–55 (In Russ.)] doi: 10.24075/vrgmu.2018.009
14. Каплунов К.О. Случай врожденного вульгарного ихтиоза у ребенка на фоне первичного иммунодефицита. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2017;54(2):45–47. [Kaplunov KO. Sluchaj vrozhdenogo vul'garnogo ihtioza u rebenka na fone pervichnogo immunodeficit. Volgogradskij nauchno-meditsinskij zhurnal. 2017;54(2):45–47 (In Russ.)]
15. Malik A, Amer AB, Salama M, Haddad B, Alrifai MT, Balwi MA, et al. X-linked ichthyosis associated with psychosis and behavioral abnormalities: a case report. *J Med Case Rep.* 2017;11(1):267. doi: 10.1186/s13256-017-1420-2
16. Elias PM, Williams ML, Choi EH, Feingold KR. Role of cholesterol sulfate in epidermal structure and function: lessons from X-linked ichthyosis. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1841(3):353–361. doi: 10.1016/j.bbali.2013.11.009
17. Ben Khelifa H, Soyah N, Ben-Abdallah-Bouhjar I, Grittly R, Sanlaville D, Elghezal H, et al. Xp22.3 interstitial deletion: a recognizable chromosomal abnormality encompassing VCX3A and STS genes in a patient with X-linked ichthyosis and mental retardation. *Gene.* 2013;527(2):578–583. doi: 10.1016/j.gene.2013.06.018
18. Беликов А.Н., Альбанова В.И., Комлева Л.Ф., Гольченко В.А. Ихтиоз Арлекина (плод Арлекина): описание случая. Вестник дерматологии и венерологии. 2012;88(3):80–85. [Belikov AN, Al'banova VI, Komleva LF, Gol'chenko VA. Ihtioz Arlekina (plod Arlekina): opisanie sluchaja. Vestnik dermatologii i venerologii. 2012;88(3):80–85. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv690
19. Ходжаева Г.Т., Таджиддинов Э.Я., Юсупбаев Р.Б. Пренатальная диагностика редких врожденных пороков и синдромов. LVI. Врожденный ихтиоз. Пренатальная диагностика. 2012;11(4):324–328. [Hodzhaeva GT, Tadziddinov JeJa, Jusupbaev RB. Prenatal'naja diagnostika redkih vrozhdennyh porokov i sindromov. LVI. Vrozhdenyj ihtioz. Prenatal'naja diagnostika. 2012;11(4):324–328 (In Russ.)]
20. Sheth JJ, Bhavsar R, Patel D, Joshi A, Sheth FJ. Harlequin ichthyosis due to novel splice site mutation in the ABCA12 gene: postnatal to prenatal diagnosis. *Int J Dermatol.* 2018;57(4):428–433. doi: 10.1111/ijd.13923
21. Куклин И.А., Бочкарев Ю.М., Кениксфест Ю.В., Артамонова М.А. Редкий случай ламеллярного ихтиоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2011;87(2):49–53. [Kuklin IA, Bochkarev JuM, Keniksfest JuV, Artamonova MA. A rare case of lamellar ichthyosis. Vestnik dermatologii i venerologii. 2011;87(2):49–53 (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv995
22. Hashimoto K, Gee S, Tanaka K. Lamellar Ichthyosis: response to etretinate with Transglutaminase 1 Recovery. *Am. J. Dermatopath.* 2000;22(3):277–280. doi: 10.1097/0000372-200006000-00014
23. Провизион А.Н., Мироненко Т.В., Провизион Л.Н. Семейный случай развития врожденной ихтиозоформной эритродермии Брока в нескольких поколениях. Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2014;1(52):88–92. [Provizion AN, Mironenko TV, Provizion LN. Semejnyj sluchaj razvitija vrozhdennoj ihtioziformnoj jeritrodermii Broka v neskol'kih pokolenijah. Ukrainskij zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii. 2014;1(52):88–92 (In Russ.)]
24. Дегтярев О.В., Меснянкина О.А., Янчевская Е.Ю., Шашкова А.А. Клиническое наблюдение эритродермии ихтиозоформной Брока. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015;18(2):42–44. [Degtjarev OV, Mesnjankina OA, Janchevskaja EJu, Shashkova AA.

- Klinicheskoe nabljudenie jeritrodermii ihtioziformnoj Broka. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2015;18(2):42–44 (In Russ.) doi: 10.17816/dv36970
25. Smith FJD, Kreuser-Genis IM, Jury CS, Wilson NJ, Terron-Kwiatowski A, Zamiri M. Novel and recurrent mutations in keratin 1 cause epidermolytic ichthyosis and palmoplantar keratoderma. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(5):528–534. doi: 10.1111/ced.13800
26. Кондратьева Ю.С., Сафонов Н.Е., Клеймуш В.А., Шипилов А.А. Семейный случай иглистого ихтиоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2011;87(4):73–79. [Kondrat'eva JuS, Safonov NE, Klejmush VA, Shipilov AA. Family case of hystriacis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011;87(4):73–79 (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1047
27. Елькин В.Д., Седова Т.Г., Плотнокова Е.В., Кузнецов И.Д., Новоселова М.Ю. Иглистый ихтиоз или веррукозный эпидермальный невус (ретроспективный анализ 20-летнего наблюдения). Альманах клинической медицины. 2017;45(1):62–67. [El'kin VD, Sedova TG, Plotnikova EV, Kuznecov ID, Novoselova MJu. Ichthyosis hystrix disease or verrucous epidermal nevus (a retrospective analysis of 20-year observation). *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(1):62–67 (In Russ.)] doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-62-67
28. Гребенюк В.Н., Гришко Т.Н., Бассе Ф.Б., Текучева Л.В., Катунина О.Р. Иглистый ихтиоз: вопросы клиники, диагностики и лечения. Вестник дерматологии и венерологии. 2011;87(1):77–80. [Grebenuk VN, Grishko TN, Basse FB Tekucheva LV, Katunina OR. Ichthyosis hystrix: clinical signs, diagnostics, and treatment. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011;87(1):77–80 (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv965
29. Корнеева Л.С., Мельниченко Н.Е. ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздрава России. Кафедра кожных и венерических болезней. Учебное пособие «Генодерматозы»; 2014. С. 142. [Korneeva LS, Mel'nichenko NE. GBOU VPO Amurskaja GMA Minzdrava Rossii. Kafedra kozhnyh i venericheskikh boleznej. *Uchebnoe posobie «Genodermatozy»*; 2014. P. 142 (In Russ.)]
30. Tokuriki A, Kiyohara T, Ido T, Kumakiri M. A Case of lymphomatoid papulosis with extensive limb disease followed by extracutaneous involvement and acquired ichthyosis. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(3):278–279. doi: 10.2340/00015555-1314
31. Taniita K, Fujimura T, Sato Y, Hidaka T, Furudate S, Kambayashi Y, et al. Successful treatment of primary cutaneous peripheral T-Cell lymphoma presenting acquired ichthyosis with oral bexarotene monotherapy. *Case Rep Oncol*. 2017;10(1):328–332. doi: 10.1159/000468981
32. Saldaña M, Montes de Oca G, Tirado-Sánchez A, Mercadillo P, Arellano-Mendoza MI. Acquired ichthyosis associated with gastric adenocarcinoma. *Int J Dermatol*. 2018;57(6):713–714. doi: 10.1111/ijd.13988
33. Ko KD, Kim KK, Baek JO, Suh HS, Hwang IC. A Possible case of statin-induced ichthyosis in an elderly woman. *Korean J Fam Med*. 2018;39(1):51–53. doi: 10.4082/kjfm.2018.39.1.51
34. Samuel B, Holzman and Samuel C. Durso. Nutritional Deficiency and Acquired Ichthyosis. *J Gen Intern Med*. 2017;32(10):1161–1162. doi: 10.1007/s11606-017-4070-6
35. Peng T, Hu Z, Gao Z, Cai D, Yang X. Acquired ichthyosis and secondary hyperparathyroidism with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(2):218–221. doi: 10.1177/0961203314554250
36. Brazzelli V, Larizza D, Muzio F, Fornara L, Calcaterra V, Vassallo C. Acquired ichthyosis in a child with autoimmune thyroiditis. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(4):413–414. doi: 10.1111/j.1525-1470.2010.01172.x
37. *Dermatology*, third edition, 2-volume set. Jean L Bolognia MD, Joseph L Jorizzo MD, Julie V Schaffer, Editorial Saunders, Reino Unido, editors. ISBN-13:9780723435716, Elsevier, 2012. P. 2776.
38. Dmitrenko S.V. Sequential therapy of ichthyosis: prospects for improvement. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 2015;3(58):33–36.
39. Хамаганова И.В., Ломакина Е.А., Кашеваров Д.Ф. Федорова Ю.С. Лечебные средства увлажняющего действия в комплексной терапии вульгарного ихтиоза у детей. *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2013;4:17–20. [Hamaganova IV, Lomakina EA, Kashevarov DF, Fedorova JuS. Lechebnye sredstva uvlazhnjajushhego dejstvija v kompleksnoj terapii vul'garnogo ihtioza u detej. *Dermatologija. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2013;4:17–20 (In Russ.)]
40. Грэхем-Браун Р, Бурк Д, Канлифф Т. Практическая дерматология. Р. Грэхем-Браун, Д. Бурк, Т. Канлифф; пер. с англ. Под ред. Н.М. Шаровой. М.: МедПресс-информ; 2011. С. 360. [Grekhem-Braun R, Burk D, Kanliff T. *Prakticheskaja dermatologija*. R Grijehem-Braun, D Burk, T Kanliff; editors. Moscow: MedPress-inform; 2011. P. 360 (In Russ.)]
41. Дмитренко С.В., Вернигородский С.В. Морфологическая оценка эффективности лечения ихтиоза с применением ретиноидов. *Наука молодых*. 2015;2:12–32. [Dmitrenko SV, Vernigorodskij SV. Morphological evaluation of the effectiveness treatment of ichthyosis with the use retinoids. *Eruditio Juvenium*. 2015;2:12–32 (In Russ.)]
42. Ефанова Е.Н., Улитина И.В., Иванникова Е.Н., Русак Ю.Э., Лакомова И.Н. Врожденный ихтиоз у новорожденного по типу «коллоидный плод». *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(6):26–28. [Efanova EN, Ulitina IV, Ivannikova EN, Rusak JuJe, Lakomova IN. Colloid fetus type congenital ichthyosis in a newborn. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(6):26–28 (In Russ.)]
43. Крапивина А.И., Колесникова Е.А., Тулинцев В.А. Фотохимиотерапия как один из эффективных методов лечения ламеллярного ихтиоза. Вестник научных конференций. 2018;40(12):107–108. [Krapivina AI, Kolesnikova EA, Tulincev VA. Fotohimioterapija kak odin iz jeffektivnyh metodov lechenija lamelljarnogo ihtioza. *Vestnik nauchnyh konferencij*. 2018;40(12):107–108 (In Russ.)] doi: 10.1186/1750-1172-8-113
44. Dufresne H, Hady-Rabia S, Taieb C, Bodemer C. Importance of therapeutic patient education in ichthyosis: results of a prospective single reference center study. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:113. doi: 10.1186/1750-1172-8-113
45. Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín A, O'Toole EA, Bygum A, Amaro C, Aldwin M, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):484–495. doi: 10.1111/bjd.16882
46. Белякова А.В., Васильева В.П., Новикова Л.А., Бахметьева Т.М. Качество жизни у больных с ихтиозом. Молодежный инновационный вестник. 2018;7(S1):138–139. [Beljakova AV, Vasil'eva VP, Novikova LA, Bahmet'eva TM. Kachestvo zhizni u bol'nyh s ihtiozom. *Molodezhnyj innovacionnyj vestnik*. 2018;7(S1):138–139 (In Russ.)]
47. Dufresne H, Hady-Rabia S, Méni C, Sibaud V, Bodemer C, Taieb C. Family burden in inherited ichthyosis: creation of a specific questionnaire. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:28. doi: 10.1186/1750-1172-8-28
48. Saso A, Dowsing B, Forrest K, Glover M. Recognition and management of congenital ichthyosis in a low-income setting. *BMJ Case Rep*. 2019;12(8):e228313. doi: 10.1136/bcr-2018-228313

Участие авторов: литературный обзор, сбор и обработка материала, редактирование — Т.Г. Тахтарова; литературный обзор, сбор и обработка материала, редактирование, оформление — З.Р. Хисматуллина; сбор и обработка материала, редактирование — Л.Д. Панова; сбор и обработка материала, проведение инструментальных методов исследования, редактирование — А.Н. Панова.

Authors' participation: literary review, collection and statistical processing of the material, editing — Tatyana G. Takhtarova; literary review, collection and statistical processing of the material, editing, design — Zarema R. Hismatullina; collection and processing of the material, editing — Lyudmila D. Panova; collection and processing of the material, conducting instrumental research methods, editing — Anastasia N. Panova.

Информация об авторах

***Татьяна Геннадьевна Тахтарова** — врач-инфекционист; адрес: Россия, Республика Башкортостан, 450074, г. Уфа, ул. Муксинова, д. 2/3, кв. 345; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8166296X>; e-mail: tatitati030690@gmail.com

Зарема Римовна Хисматуллина — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>; eLibrary SPIN: 6602-4060; e-mail: hzi07@mail.ru

Людмила Дмитриевна Панова — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7570-7420>; eLibrary SPIN: 2228-6041; e-mail: zpokolnie2015@gmail.com

Анастасия Николаевна Панова — д.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8685-9531>; e-mail: zpokolnie2015@gmail.com

Information about the authors

***Tatyana G. Takhtarova** — an infectious disease specialist; address: 2/3 Muksinova street, apt. 345, 450074, Ufa, Russia, Republic of Bashkortostan; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8166296X>; e-mail: tatitati030690@gmail.com

Zarema R. Khismatullina — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>; eLibrary SPIN: 6602-4060; e-mail: hzi07@mail.ru

Lyudmila D. Panova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7570-7420>; eLibrary SPIN: 2228-6041; e-mail: zpokolnie2015@gmail.com

Anastasia N. Panova — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8685-9531>; e-mail: zpokolnie2015@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 15.02.2021

Принята к публикации: 12.04.2021

Дата публикации: 15.06.2021

Submitted: 15.02.2021

Accepted: 12.04.2021

Published: 15.06.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1192>

Эпидемиология, механизмы антимикробной резистентности и методы диагностики *Mycoplasma genitalium*

© Шедько Е.Д.*, Головешкина Е.Н., Акимкин В.Г.

Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А

В настоящее время инфекции, вызванные *Mycoplasma genitalium*, являются одними из наиболее распространенных среди инфекций, передаваемых половым путем. Их распространенность может варьироваться от 1,3 до 15,9%. Вызванные *M. genitalium* инфекции могут приводить к уретриту у мужчин, а также к целому ряду заболеваний у женщин. Антибиотикорезистентность патогенных микроорганизмов на данный момент является одной из самых острых проблем как в научной сфере, так и в сфере здравоохранения. Использование для лечения *M. genitalium* антибиотиков, направленных на ингибирование синтеза клеточной стенки, не является эффективным, а резистентность к макролидам и фторхинолонам возрастает все быстрее. Диагностика инфекций, вызванных *M. genitalium*, осложнена специфическими условиями и высокой длительностью анализа с помощью культуральных методов. Наиболее актуальным для лабораторной диагностики таких инфекций является использование методики амплификации нуклеиновых кислот, которая применяется в существующих диагностических тестах. В обзоре представлены актуальные данные по распространенности, молекулярным механизмам антибиотикорезистентности, а также методы диагностики инфекций, вызванных *M. genitalium*.

Ключевые слова: *Mycoplasma genitalium*, антибиотикорезистентность, 23S rRNA, QRDR, молекулярная диагностика.

Конфликт интересов: товарный знак AmpliSens® принадлежит ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Источник финансирования: работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Шедько Е.Д., Головешкина Е.Н., Акимкин В.Г. Эпидемиология, механизмы антимикробной резистентности и методы диагностики *Mycoplasma genitalium*. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(3):14–23. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1192>

Epidemiology, antimicrobials resistance mechanism and diagnostics of *Mycoplasma genitalium*

© Elizaveta D. Shedko*, Elena N. Goloveshkina, Vasilij G. Akimkin

Central Research Institute of Epidemiology
Novogireevskaya str., 3A, 111123, Moscow, Russia

Currently, infections caused by *Mycoplasma genitalium* are ones the most common sexually transmitted infections. Their prevalence is varied from 1.3 to 15.9%. Infections caused by *M. genitalium* may lead to urethritis in men and a wide spectrum of diseases in women. Pathogenic bacteria antibiotic resistance now is one of the most emerging problems both in the scientific and in the healthcare fields. The usage of antimicrobials inhibiting cell wall synthesis for the treatment of *M. genitalium* is ineffective, and resistance to macrolides and fluoroquinolones is increasing rapidly. *M. genitalium* infections diagnostics is complicated due to specific conditions and duration of culture methods. The usage of nucleic acid amplification techniques is the most relevant for laboratory diagnostics and is used in existing assays. The review compiles current data on the prevalence, molecular mechanisms of antibiotic resistance, as well as diagnostics methods of *M. genitalium*.

Keywords: *Mycoplasma genitalium*, antibiotic resistance, 23S rRNA, QRDR, molecular diagnostics.

Conflict of interest: AmpliSens® registered trademark belongs to the Federal Budget Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance.

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

For citation: Shedko ED, Goloveshkina EN, Akimkin VG. Epidemiology, antimicrobials resistance mechanism and diagnostics of *Mycoplasma genitalium*. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(3):14–23.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1192>

Введение

Mycoplasma genitalium является факультативным анаэробом [1]. В настоящее время инфекции, вызываемые *M. genitalium*, являются одними из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Согласно метаисследованию Baumann и соавт., в настоящее время распространенность *M. genitalium* составляет 1,3% в высокоразвитых странах и 3,9% — в развивающихся, причем уровень ее распространения в группе мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), составляет 3,2%, а в группе секс-работниц — 15,9% [2].

Инфекции, вызванные *M. genitalium*, могут привести к повышенной вероятности заражения ВИЧ [3], уретриту у мужчин, а у женщин к целому спектру заболеваний, таких как цервицит, эндометрит, воспалительным заболеваниям органов малого таза, преждевременным родам, бесплодию и внематочной беременности [4].

В настоящее время антибиотикорезистентность является одной из основных проблем здравоохранения [5]. Так, отсутствие у *M. genitalium* клеточной стенки делает невозможным использование широко распространенных антимикробных препаратов, направленных на ингибирование синтеза клеточной стенки, например, таких как бета-лактамы [6]. При лечении инфекций *M. genitalium* доксициклином, относящимся к классу тетрациклинов, успех достигается примерно в 30% случаев, хотя механизмы резистентности остаются малоизученными [7]. Также в настоящее время высокое распространение получают хромосомные мутации *M. genitalium*, вызывающие устойчивость к препаратам выбора — макролидам и фторхинолонам [8–11]. Резистентность к фторхинолонам обусловлена мутациями в QRDR (англ. quinolone resistance-determining regions — участки, определяющие резистентность к хинолонам) генов *parC* и *gyrA* [12], в то время как резистентность к макролидам у *M. genitalium* обусловлена мутациями в V регионе 23S рРНК [8].

Основной проблемой в диагностике заболеваний, вызванных *M. genitalium*, является сложность применения культуральных методов, в особенности для определения чувствительности к антимикробным препаратам [13]. Микроскопическое исследование *M. genitalium* не является эффективным. В настоящее время, согласно Европейским и Британским рекомендациям [11, 14], а также Московским методическим рекомендациям [15], основными методами тестирования на наличие инфекции, вызванной *M. genitalium*, является проведение анализов, основанных на методах амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) — ДНК или РНК, — таких как ПЦР или NASBA (англ. nucleic acid sequence-based amplification — амплификация на основе последовательности нуклеиновой кислоты). Также, согласно Европейским и Британским клиническим рекомендациям, при положительном тесте на *M. genitalium* следует проводить дополнительное исследование на наличие мутаций, определяющих антибиотикорезистентность [11, 14].

В обзоре представлены актуальные исследования, посвященные эпидемиологии *M. genitalium*, включающие данные по распространенности, методам молекулярной диагностики и молекулярным механизмам антибиотикорезистентности, а также охвачены актуальные методы диагностики как наличия возбудителя, так и чувствительности к антимикробным препаратам.

Эпидемиология *M. genitalium*

Распространенность *M. genitalium*

В Европе уровень распространенности *M. genitalium* значительно варьирует. В Исландии в период с октября 2018 по январь 2019 г. частота выявления *M. genitalium* среди пациентов клиник составила 9,3%, причем среди мужчин она составила 7,7%, а среди женщин — 10,9% [16]. В США в период с июня 2017 по июль 2018 г. среди мужчин с уретритом была показана частота выявления *M. genitalium* в 28,7%, при этом чаще это были афроамериканцы (79,8% против 66%), <30 лет (72,9% против 56,1%), а также те, кто заявлял только о гетеросексуальных связях (83,7% против 74,2%) [17]. В Испании с октября 2017 по январь 2018 г. среди асимптоматических пациентов было выявлено 7,4% пациентов с *M. genitalium*, причем большее число пациентов (46/489) принадлежало к группе МСМ в сравнении с гетеросексуальными мужчинами и женщинами [18]. В исследовании, проведенном в Лондоне, в клинике, специализирующейся на ИППП, частота выявления *M. genitalium* составила 7,5% у женщин, 17,3% у гетеросексуальных мужчин и 11,4% у МСМ [19]. Также при исследовании пациенток в специализирующейся на ИППП клинике на Северном Кипре частота выявления *M. genitalium* составила 2,9% [20].

В мультицентровом исследовании в Италии, проводившемся в течение 21 месяца на 1761 образце, полученном от женщин с вагинитом, цервицитом, бесплодием, преждевременным или спонтанным абортom, частота выявления *M. genitalium* составила 0,6% [21]. В исследовании Нуе и соавт. частота выявления *M. genitalium* составила 4,0%, причем при бактериальном вагинозе частота выявления составила 7,0%, а при аэробном вагините — 3,6% [22]. У пациенток клиники, специализирующейся на ИППП, на Северном Кипре при цервиците превалирование *M. genitalium* было статистически значимым (5,6%) в отличие от *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* (1,2%) [20]. В исследовании, проведенном на 191 образце первой порции мочи, полученном при рутинном скрининге женщин в первом триместре беременности из центров здоровья, частота выявления *M. genitalium* составила 17,65% [23].

В метаанализе Latimer и соавт. было показано, что частота выявления *M. genitalium* в группе МСМ составила 5,0% в уретре, 6,2% в прямой кишке и 1,0% в глотке [24].

В Российской Федерации количество исследований по распространенности инфекций, вызванных *M. genitalium*, в настоящее время малочисленно. При проведении исследования среди работников коммерческого секса распространенность *M. genitalium*-инфекций составила 14,9% [25]. Согласно исследованию Романовой и соавт. [26], частота выявления *M. genitalium* среди пациентов МНПЦДК ДЗМ за период 2015–2018 гг. составила 1,8–3,7%.

Механизмы антимикробной резистентности

Макролиды

Макролиды являются антимикробными препаратами, содержащими 12-, 14-, 15- или 16-членное макроциклическое лактоновое кольцо, причем большинство макролидов содержит углеводные остатки, связанные с кольцом гликозидной связью [27]. Механизм действия макролидов заключается в связывании с большой рибосомальной субъединицей в участке выходного

туннеля рибосомы (англ. nascent peptide exit tunnel, NPET) в центре присоединения пептидил трансферазы (англ. peptidyl transferase centre, PTC) [28]. Макролиды взаимодействуют с A2058 (по нумерации *E. coli*) основанием 23S рРНК путем образования водородной связи между гидроксил дезоамином и N1 атомом A2058, в то время как стабилизация связывания происходит путем плотной упаковки гидрофобной части лактонового кольца между 2611 и 2057 нуклеотидами рРНК [27]. При связывании с макролидами может блокироваться элонгация пептида [29] либо взаимодействие аминоксил-рРНК с А-сайтом рибосомы [30].

Резистентность к макролидам в *M. genitalium* обусловлена мутациями в V регионе 23S рРНК [8], причем мутации в позициях A2071 и A2072 (A2058 и A2059 по нумерации *E. coli*) являются наиболее распространенными [31]. Verisio и соавт. показали, что мутация A2058G является причиной высокого уровня резистентности к целому ряду макролидов [32], в особенности с 14-членным кольцом [33]. Однако было показано, что к макролидной устойчивости в *M. genitalium* могут также приводить мутации в позициях A752, C2038, A2062 и T2185 [34].

Фторхинолоны

Хинолины — синтетические молекулы на основе 4-хинолона [35]. Фторхинолоны являются хинолинами третьего поколения, полученными путем фторирования позиции R6 [36]. Механизм действия фторхинолонов заключается в ингибировании необходимых для синтеза бактериальной ДНК топоизомеразы IV и гиразы [37]. ДНК гиразы, относящаяся к классу топоизомераз II, кодируется генами *gyrA* и *gyrB* и состоит из четырех мономерных субъединиц GyrA и GyrB [38]. Топоизомераза IV кодируется генами *parC* и *parE* состоит из четырех гомологичных мономерных субъединиц ParC и ParE [39]. Мишенью фторхинолонов является комплекс фермента с ДНК, которые приводят к изменению конформации и впоследствии к блокировке репликационной вилки [40].

Мутации, обуславливающие резистентность к фторхинолонам, происходят в QRDR в генах *parC* и *gyrA* [12]. Для *M. genitalium* были показаны замены аминокислотного остатка в позициях K-77, M-95, D-95, D-99, F-108 в *gyrA* и P-62, D-87, S-83, S-84, I-90 и K-97 в *parC* (в нумерации *M. genitalium*) [41–43].

Распространенность резистентности к макролидам и фторхинолонам

В настоящее время ни в клинических рекомендациях Центра по контролю и профилактике заболеваний США (англ. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) [44], ни в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения [45] не указаны официальные рекомендации по лечению инфекций, вызванных *M. genitalium*. Однако для лечения уретритов неуточненной этиологии CDC рекомендует использовать эмпирическое лечение единичной дозой азитромицина, что, согласно одному из исследований, может являться селективным давлением при распространении резистентности к макролидам [46].

В Европе распространенность мутаций, связанных с резистентностью к макролидам, в основном превышает 50%, при этом значение достоверно продолжает расти ($F^2 = 0,531$; $p = 0,101$) [47]. Впервые резистентность

к макролидам была показана в Австралии в 2008 г. [48], и с тех пор она неуклонно растет по всему миру (таблица). При резистентности к макролидам, согласно Европейским рекомендациям [11], препаратом выбора является антибиотик второй линии моксифлоксацин, относящийся к классу фторхинолонов. Однако в настоящее время резистентность к фторхинолонам у *M. genitalium* также имеет тенденцию к росту (см. таблицу).

Стоит отметить, что частота выявления мутаций также варьируется в разных группах. Так, в группе МСМ, согласно исследованию Bradley и соавт., проведенному в Австралии, частота выявления ректальной инфекции *M. genitalium* составляла 7,0% (95% ДИ: 5,3–9,1), при этом резистентность к макролидам была обнаружена в 75,0% (36/48; 95% ДИ: 60,4–86,4) [49]. В исследовании Van Praet и соавт., проведенном в Брюгге с июня 2017 по март 2019 г., в группе МСМ, принимающих предэкспозиционную профилактику ВИЧ, частота выявления *M. genitalium* составила 6,9%, при этом в период с начала терапии уровень резистентности к макролидам с 44% увеличился до 57–86% [50]. В Ирландии, в клинике, специализирующейся на ИППП, частота выявления *M. genitalium* среди МСМ пациентов составила 3% (12/400; 95% ДИ: 1,3–4,7), в то время как частота выявления резистентности к макролидам составила 75%, а резистентности к фторхинолонам — 33,3% [51]. В исследовании Couldwell и соавт., проведенном в Сиднее, среди МСМ пациентов частота выявления *M. genitalium* составила 13,4% (68/508), при этом 79,4% (54/68) содержали мутации к макролидам [52].

Таким образом, высокая эпидемическая опасность инфекций, вызванных *M. genitalium*, делает необходимым введение в общую клиническую практику обязательного тестирования как на наличие возбудителя, так и на наличие генов резистентности к препаратам выбора. Также, ввиду сравнительно недавнего открытия *M. genitalium*, требуются дополнительные исследования в области механизмов резистентности к различным классам антибиотиков.

Методы молекулярной диагностики *M. genitalium*

Амплификация нуклеиновых кислот

В настоящее время наиболее предпочтительным методом детекции *M. genitalium* являются тесты, основанные на амплификации нуклеиновых кислот (англ. nucleic acid amplification tests, NAAT) [6]. Также использование NAAT позволяет не только исследовать образец на присутствие *M. genitalium*, но и одновременно определять мутации, вызывающие резистентность к различным классам антимикробных препаратов [16, 53–55]. На данный момент существуют не только большое количество разнообразных протоколов, описанных в научных исследованиях, но также и коммерчески доступные наборы реагентов для проведения анализа в клинической практике.

Полимеразная цепная реакция

Большинство тест-систем для детекции *M. genitalium* в биологических образцах базируется на методе полимеразной цепной реакции (ПЦР) [56].

Так, для тест-системы Alplex STI Essential Assay (Seegene, Южная Корея) при тестировании образцов с *M. genitalium* чувствительность составила 41,7% (95% ДИ: 22,8–63,1%), а специфичность — 100% (95% ДИ: 99,2% — 100%) (ДИ — доверительный интервал) [57].

Таблица. Распространенность устойчивости *M. genitalium* к макролидам и фторхинолонам в различных странах
Table. Prevalence of *M. genitalium* resistance to macrolides and fluoroquinolones in various countries

| Страна | Дата сбора материала | Дата публикации исследования | Доля резистентности к метициллинам, % | Доля резистентности к хинолонам, % | Ссылки |
|----------------|----------------------|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--------|
| Финляндия | 2016–2017 | 2018 | 31 | 8 | [75] |
| Бельгия | 2015–2016 | 2017 | 7 | — | [75] |
| | 2015–2018 | 2020 | 75 | 40 | [9] |
| Германия | 2014–2016 | 2016 | 53 | 11 | [75] |
| | 2017–2018 | 2019 | 80 | 13 | [76] |
| Дания | 2016–2017 | 2018 | 57 | 5 | [75] |
| Франция | 2016 | 2017 | 8 | — | [75] |
| Норвегия | 2016–2017 | 2018 | 56 | 4 | [75] |
| Австралия | 2016–2017 | 2019 | 68 | — | [77] |
| | 2016–2017 | 2019 | 62 | 10 | [54] |
| | 2017 | 2018 | 79 | — | [52] |
| Великобритания | 2010–2012 | 2020 | 16 | 3 | [78] |
| | 2017–2018 | 2020 | 43 | 3 | [79] |
| Япония | 2017 | 2018 | 75 | 9 | [80] |
| Китай | 2016–2017 | 2019 | 58 | 27 | [81] |
| США | 2017–2018 | 2020 | 64 | 12 | [17] |
| Россия | 2013–2016 | 2017 | 5 | 6 | [41] |
| | 2014–2018 | 2020 | 16 | 14 | [26] |

Для тест-системы Dx CT/NG/MG (Bio-Rad, США) чувствительность определения *M. genitalium* составила 100%. Для образцов, полученных от мужчин, специфичность составила 100%, в то время как для женских мазков она составила 99,5%, а для образцов женской мочи — 100% [58]. Для тест-системы S-DiaMGTV (Diagenode, Бельгия) чувствительность составила 72,5%, а специфичность — 99,9% [16]. Для тест-системы *N. gonorrhoeae*/*C. trachomatis*/*M. genitalium*/*T. vaginalis*-MULTIPRIME-FRT (ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Российская Федерация) при определении *M. genitalium* чувствительность составила 81,9% (95% ДИ: 70,7–89,7%), а специфичность — 100% (95% ДИ: 99,6–100%) [59]. Единственной тест-системой, основанной на методе ПЦР и одобренной FDA, является cobas TV/MG (Roche, Швейцария). В исследовании Van Der Pol и соавт. [60] специфичность набора варьировала от 96,0 до 99,8% среди как симптоматических, так и асимптоматических мужчин и женщин. Чувствительность для женских вагинальных мазков составила 96,6% (95% ДИ: 88,5–99,1%), для мазков с препуциального мешка 85,0% (95% ДИ: 73,9–91,9%), для женских образцов мочи 86,4% (95% ДИ: 75,5–93,0%), для мужских — 100% (95% ДИ: 94,0–100%).

Также в настоящее время широко представлены тест-системы, которые позволяют определить не только наличие ДНК *M. genitalium* в образце, но и наличие у нее мутаций, ведущих к появлению резистентности.

Так, согласно исследованию Le Roy и соавт., специфичность тест-систем S-DiaMGRes (Diagenode, Бельгия), ResistancePlus MG Flexible (SpeeDx, Австралия) и RealAccurate TVMGres assay (PathoFinder, Нидерланды) составила 100% (95% ДИ: 95,4–100%), 100% (95% ДИ: 95,4–100%) и 97,3% (95% ДИ: 90,7–99,3%) соответственно [55]. Чувствительность вышеупомянутых тест-систем составила 94,6% (95% ДИ: 86,9–97,9%), 97,3% (95% ДИ: 90,7–99,3%) и 95,0% (95% ДИ: 87,8–98,0%) соответственно [55]. Набор реагентов АмплиСенс® *M. genitalium*-ML/FQ-Resist-FL (ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Российская Федерация) позволяет определять как наличие в образце ДНК *M. genitalium*, так и наличие мутаций в областях генов региона V 23S rPHK и региона QRDR *parC*. Так, для определения резистентности к макролидам была показана специфичность 100% (95% ДИ: 98,4–100%) и чувствительность 90,7% (95% ДИ: 77,9–97,5%). Для мутаций, обуславливающих резистентность к фторхинолонам, специфичность составила 100% (95% ДИ: 98,4–100%), а чувствительность — 100% (95% ДИ: 90,8–100%) [61]. Также на рынке представлены такие тест-системы, как Macrolide-R/MG ELITE MGB (Elitech Bothell, Франция), Allplex MG & MoxiR Assay (Seegene, Южная Корея) и Allplex MG & AziR Assay (Seegene, Южная Корея), однако данные об их чувствительности и специфичности пока что не представлены в публикациях.

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы в качестве медицинских изделий следующие наборы реагентов для детектирования ДНК *M. genitalium*: ПЛАЗМОГЕН-МГ (ДНК-Технологии, Россия), ПОЛИМИК 2 (Литех, Россия), РеалБест ДНК *Chlamydia trachomatis/M. genitalium*, РеалБест ДНК *Mycoplasma hominis/M. genitalium*, РеалБест ПЦР-12 ИППП (все Вектор-Бест, Россия), а также наборы АмплиСенс® *C. trachomatis/Ureaplasma/M. genitalium*-МУЛЬТИПРАЙМ-FL, АмплиСенс® *M. genitalium*-FL, АмплиСенс® *C. trachomatis-Ureaplasma-M. genitalium-M. hominis* — МУЛЬТИПРАЙМ-FL, АмплиСенс *N. gonorrhoeae-C. trachomatis- M. genitalium-T. vaginalis* — МУЛЬТИПРАЙМ-FL и АмплиСенс *N. gonorrhoeae/C. trachomatis/M. genitalium*-МУЛЬТИПРАЙМ-FL. Чувствительность и специфичность для набора реагентов AmpliSens® *N. gonorrhoeae/C. trachomatis/M. genitalium/T. vaginalis*-MULTIPRIME-FRT (ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Российская Федерация) приведена выше, для других наборов реагентов на данный момент нет опубликованных данных, описывающих диагностические характеристики.

Амплификация, основанная на транскрипции

Транскрипционная амплификация (англ. transcription-based amplification, ТВА) включает в себя ТМА (англ. transcription-mediated amplification — опосредованная транскрипцией амплификация) и NASBA (англ. nucleic acid sequence-based amplification — амплификация, основанная на последовательности нуклеиновых кислот) [62]. Обе методики являются изотермической реакцией амплификации, использующей в качестве субстрата РНК. Особенностью методики является наличие в одном из праймеров промоторной последовательности T7 полимеразы на 5'-конце. Различие методик ТМА и NASBA состоит в том, каким образом происходит деградация комплекса РНК-ДНК за счет активности РНКазы H: в методике NASBA используется экзогенный белок [63], а при методике ТМА функцию РНКазы H выполняет ревертаза [64].

В настоящее время на рынке представлены две тест-системы с использованием ТВА — Aptima *Mycoplasma genitalium* Assay (Hologic, США) на основе ТМА и «АмплиСенс® *Mycoplasma genitalium*-РИБОТЕСТ» (ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Российская Федерация) на основе NASBA. Для теста Aptima *Mycoplasma genitalium* Assay (Hologic, США) было показано, что чувствительность и специфичность для женских вульвовагинальных мазков, взятых в клинике, составляла 92,0 и 98,0% соответственно, в то время как при самостоятельном сборе мазков пациентками чувствительность и специфичность составляли 98,9 и 98,5% соответственно. Для мужских мазков из уретры чувствительность и специфичность составляли 98,2 и 99,6% соответственно, в то время как в мазках с препуциального мешка чувствительность и специфичность составляли 88,4 и 97,8% соответственно. Для образцов первой порции мочи чувствительность составляла для женских и мужских образцов 77,8 и 90,9% соответственно, в то время как специфичность составляла 99,8 и 99,4% соответственно [65]. Для тест-системы «АмплиСенс® *Mycoplasma genitalium*-РИБОТЕСТ» (ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Российская Федерация) чувствительность метода при определении *M. genitalium* составила 95,1% [66].

Таким образом, на данный момент широко представлены различные методы детекции нуклеиновых кислот патогена, которые показывают высокую специфичность и чувствительность и доказали свою эффективность в работе с биологическим материалом.

Так как в настоящее время *M. genitalium* является одной из наиболее распространенных ИППП, авторы предполагают, что тестирование на данный патоген следует внести в последующие приказы о мерах по предупреждению распространения ИППП, поскольку заболевания, вызываемые *M. genitalium*, в особенности бесплодие, осложнения течения беременности или спонтанный аборт, имеют высокое социальное значение.

Заключение

Несмотря на то что *M. genitalium* была открыта всего 40 лет назад [67], в настоящее время она является одним из лидирующих патогенов, вызывая различные заболевания репродуктивной системы человека, вплоть до бесплодия и самопроизвольных абортов у женщин [68]. Ввиду наличия генетических механизмов, обеспечивающих гипервариабельность белков [69], входящих в состав терминальной органеллы, можно предположить, что в дальнейшем *M. genitalium* получат еще более широкое распространение.

M. genitalium были обнаружены как в генитальных мазках, так и в мазках, полученных из экстрагенитальных локусов [70], при этом было показано, что болевые симптомы проктита у МСМ более выражены в сравнении с хламидийной инфекцией, при том что распространенность пациентов с аноректальной хламидией и микоплазмой приблизительно совпала [71]. Также была показана связь *M. genitalium* с более высокой вероятностью заражения ВИЧ через генитальные контакты [3, 72, 73].

Угроза антибиотикорезистентности в настоящее время является одной из наиболее приоритетных проблем, требующих решения. Несмотря на то что наличие внехромосомной кодирующей ДНК для *M. genitalium* не было показано и передача резистентности может происходить только вертикальным путем, в последнее время можно проследить активную динамику в увеличении резистентных штаммов к наиболее часто использующимся для лечения антимикробным препаратам. Однако, как полагают авторы, несмотря на сложность работы с культурами *M. genitalium*, следует проводить дальнейшие исследования, посвященные механизмам антимикробной резистентности. Это позволит как находить новые действенные антимикробные препараты, так и разрабатывать тест-системы, содержащие полный спектр возможных генетических детерминант антибиотикорезистентности, позволяющих как производить мониторинг распространенности различных антибиотикорезистентных штаммов, так и подбирать наиболее эффективную терапию для пациентов.

ИППП вызывают заболевания, которые являются социально значимыми в Российской Федерации [74], а *M. genitalium* — один из наиболее широко распространенных безусловных патогенов в этой группе инфекций [41]. Таким образом, исследования в области современных методов диагностики и лечения инфекций, вызванных *M. genitalium*, являются приоритетной задачей научного и медицинского сообщества. ■

Литература/References

1. Taylor-Robinson D, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: from chrysalis to multicolored butterfly. Clin Microbiol Rev. 2011;24(3):498–514. doi: 10.1128/CMR.00006-11
2. Baumann L, Cina M, Egli-Gany D, Goutaki M, Halbeisen FS, Lohrer GR, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in different population groups: systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2018;94(4):255–262. doi: 10.1136/sextrans-2017-053384
3. Napierala Mavedzenge S, Weiss HA. Association of *Mycoplasma genitalium* and HIV infection: a systematic review and meta-analysis. AIDS. 2009;23(5):611–620. doi: 10.1097/QAD.0b013e328323da3e
4. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* Infection and female reproductive tract disease: A Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2015;61(3):418–426. doi: 10.1093/cid/civ312
5. Doyle M, Vodstrcil LA, Plummer EL, Aguirre I, Fairley CK, Bradshaw CS. Nonquinolone options for the treatment of *Mycoplasma genitalium* in the era of increased resistance. Open Forum Infect Dis. 2020;13(7(8)):ofaa291. doi: 10.1093/ofid/ofaa291
6. Munoz JL, Goje OJ. *Mycoplasma genitalium*: An emerging sexually transmitted infection. Scientifica (Cairo). 2016;2016:1–5. doi: 10.1155/2016/7537318
7. Gnanadurai R, Fifer H. *Mycoplasma genitalium*: A Review. Microbiology. 2020;166(1):21–29. doi: 10.1099/mic.0.000830
8. Machalek DA, Tao Y, Shilling H, Jensen JS, Unemo M, Murray G, et al. Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium*: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2020;20(11):1302–1314. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30154-7
9. De Baetselier I, Kenyon C, Vanden Berghe W, Smet H, Wouters K, Van den Bossche D, et al. An alarming high prevalence of resistance-associated mutations to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium* in Belgium: results from samples collected between 2015 and 2018. Sex Transm Infect. 2020;sextrans-2020-054511. doi: 10.1136/sextrans-2020-054511
10. Hokynar K, Hiltunen-Back E, Mannonen L, Puolakkainen M. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and mutations associated with macrolide and fluoroquinolone resistance in Finland. Int J STD AIDS. 2018;29(9):904–907. doi: 10.1177/0956462418764482
11. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2016;30(10):1650–1656. doi: 10.1111/jdv.13849
12. Tagg KA, Jeffreys NJ, Couldwell DL, Donald JA, Gilbert GL. Fluoroquinolone and macrolide resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium*. J Clin Microbiol. 2013;51(7):2245–2249. doi: 10.1128/JCM.00495-13
13. Ross JD, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing, and treatment. Sex Transm Infect. 2006;82(4):269–271. doi: 10.1136/sti.2005.017368
14. Soni S, Horner PJ. Launch of the BASHH guideline for the management of *M. genitalium* in adults. Sex Transm Infect. 2019;95(4):237. doi: 10.1136/sextrans-2018-053831
15. Потеев Н.Н., Кисина В.И., Гуцин А.Е., Гомберг М.А., Фриго Н.В., Жукова О.В., и др. Методические рекомендации № 98 Правительства Москвы Департамента здравоохранения города Москвы: Инфекция, вызванная *Mycoplasma genitalium*. 2018;28. [Poteev NN, Kisina VI, Gushhin AE, Gomberg MA, Frigo NV, Zhukova OV, et al. Metodicheskie rekomendacii № 98 Pravitel'stva Moskvyy Departamenta zdavoohranenija goroda Moskvyy: Infekcija, vyzvannaja *Mycoplasma genitalium*. 2018;28 (In Russ.)]
16. Hilmarsdóttir I, Arnardóttir EM, Jóhannesdóttir ER, Valsdóttir F, Golparian D, Hadad R, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and antibiotic resistance-associated mutations in patients at a sexually transmitted infection clinic in Iceland, and comparison of the S-DiaMGTV and Aptima *Mycoplasma genitalium* assays for diagnosis. J Clin Microbiol. 2020;58(9). doi: 10.1128/JCM.01084-20
17. Bachmann LH, Kirkcaldy RD, Geisler WM, Wiesenfeld HC, Manhart LE, Taylor SN, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection, antimicrobial resistance mutations, and symptom resolution following treatment of urethritis. Clin Infect Dis. 2020;17;71(10):e624–e632. doi: 10.1093/cid/ciaa293
18. Fernández-Huerta M, Barberá MJ, Esperalba J, Fernandez-Naval C, Vall-Mayans M, Arando M, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and macrolide resistance among asymptomatic people visiting a point of care service for rapid STI screening: a cross-sectional study. Sex Transm Infect. 2020;96(4):300–305. doi: 10.1136/sextrans-2019-054124.
19. Broad CE, Furegato M, Harrison MA, Pond MJ, Tan N, Okala S, et al. High prevalence of coinfection of azithromycin-resistant *Mycoplasma genitalium* with other STIs: a prospective observational study of London-based symptomatic and STI-contact clinic attendees. Sex Transm Infect. 2021;97(1):63–68. doi: 10.1136/sextrans-2019-054356
20. Güralp O, Bostancı A, Özerkman Baaran E, Schild-Suhren M, Kaya B. Evaluation of the prevalence of sexually transmitted bacterial pathogens in Northern Cyprus by nucleic acid amplification tests, and investigation of the relationship between these pathogens and cervicitis. J Turkish Soc Obstet Gynecol. 2020;16(4):242–248. doi: 10.4274/tjod.galenos.2019.80269
21. Leli C, Mencacci A, Latino MA, Clerici P, Rassa M, Perito S, et al. Prevalence of cervical colonization by *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* in childbearing age women by a commercially available multiplex real-time PCR: An Italian observational multicentre study. J Microbiol Immunol Infect. 2018;51(2):220–225. doi: 10.1016/j.jmii.2017.05.004
22. Nye MB, Harris AB, Pherson AJ, Cartwright CP. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection in women with bacterial vaginosis. BMC Womens Health. 2020;20(1):62. doi: 10.1186/s12905-020-00926-6
23. Rahimkhani M, Mordadi A, Gilanpour M. Detection of urinary Chlamydia trachomatis, *Mycoplasma genitalium* and human papilloma virus in the first trimester of pregnancy by PCR method. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2018;17(1):25. doi: 10.1186/s12941-018-0276-7
24. Latimer RL, Shilling HS, Vodstrcil LA, Machalek DA, Fairley CK, Chow EPF, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* by anatomical site in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2020;96(8):563–570. doi: 10.1136/sextrans-2019-054310
25. Bernier A, Rummyantseva T, Reques L, Volkova N, Kyburz Y, Maximov O, et al. HIV and other sexually transmitted infections among female sex workers in Moscow (Russia): prevalence and associated risk factors. Sex Transm Infect. 2020;96(8):601–607. doi: 10.1136/sextrans-2019-054299
26. Романова И.В., Кисина В.И., Хайруллина Г.А., Фриго Н.В., Жукова О.В., Гуцин А.Е. Распространенность и тип мутаций у пациентов дерматовенерологического профиля Московского региона за период 2014–2018 гг. Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(1):7–12. [Romanova IV, Kisina VI, Khayrullina GA, Frigo NV, Zhukova OV, Gushhin AE. The prevalence and type of mutations of in dermatovenereological patients from the Moscow region for 2014–2018. Klin dermatologiya i Venerol. 2020;19(1):7–12 (In Russ.)] doi: 10.17116/kiiderma2020190117

27. Dinos GP. The macrolide antibiotic renaissance. *Br J Pharmacol.* 2017;174(18):2967–2983. doi: 10.1111/bph.13936
28. Bulkley D, Innis CA, Blaha G, Steitz TA. Revisiting the structures of several antibiotics bound to the bacterial ribosome. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107(40):17158–17163. doi: 10.1073/pnas.1008685107
29. Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The Mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *J Mol Biol.* 2003;330(5):1005–1014. doi: 10.1016/S0022-2836(03)00662-4
30. Ramu H, Vázquez-Laslop N, Klepacki D, Dai Q, Piccirilli J, Micura R, et al. Nascent peptide in the ribosome exit tunnel affects functional properties of the A-Site of the peptidyl transferase center. *Mol Cell.* 2011;41(3):321–330. doi: 10.1016/j.molcel.2010.12.031
31. Braam JF, van Marm S, Severs TT, Belousov Y, Mahoney W, Kusters JG. Sensitive and specific assay for the simultaneous detection of *Mycoplasma genitalium* and macrolide resistance-associated mutations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(11):2137–2144. doi: 10.1007/s10096-018-3350-3
32. Berisio R, Corti N, Pfister P, Yonath A, Bottger EC. 23S rRNA 2058A→G Alteration mediates ketolide resistance in combination with deletion in L22. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(11):3816–3823. doi: 10.1128/AAC.00767-06
33. Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(1):1–12. doi: 10.1128/AAC.45.1.1-12.2001
34. Fyfe C, Grossman TH, Kerstein K, Sutcliffe J. Resistance to macrolide antibiotics in public health pathogens. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(10):a025395. doi: 10.1101/cshperspect.a025395
35. Smith A, Pennefather PM, Kaye SB, Hart CA. Fluoroquinolones: place in ocular therapy. *Drugs.* 2001;61(6):747–761. doi: 10.2165/00003495-200161060-00004
36. Ball P, Fernald A, Tillotson G. Therapeutic advances of new fluoroquinolones. *Expert Opin Investig Drugs.* 1998;7(5):761–783. doi: 10.1517/13543784.7.5.761
37. Blondeau JM. Fluoroquinolones: mechanism of action, classification, and development of resistance. *Surv Ophthalmol.* 2004;49(2):S73–S78. doi: 10.1016/j.survophthal.2004.01.005
38. Maruri F, Sterling TR, Kaiga AW, Blackman A, van der Heijden YF, Mayer C, Cambau E, et al. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and a proposed gyrase numbering system. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(4):819–831. doi: 10.1093/jac/dkr566
39. Sanfilippo CM, Hesje CK, Haas W, Morris TW. Topoisomerase mutations that are associated with high-level resistance to earlier fluoroquinolones in staphylococcus aureus have less effect on the antibacterial activity of besifloxacin. *Chemotherapy.* 2011;57(5):363–371. doi: 10.1159/000330858
40. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry.* 2014;53(10):1565–1574. doi: 10.1021/bi5000564
41. Shipitsyna E, Romyantseva T, Golparian D, Khayrullina G, Lagos AC, Edelstein I, et al. Prevalence of macrolide and fluoroquinolone resistance-mediating mutations in *Mycoplasma genitalium* in five cities in Russia and Estonia. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175763. doi: 10.1371/journal.pone.0175763
42. Murray GL, Bradshaw CS, Bissessor M, Danielewski J, Garland SM, Jensen JS, et al. Increasing macrolide and fluoroquinolone resistance in *Mycoplasma genitalium*. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(5):809–812. doi: 10.3201/eid2305.161745
43. Shimada Y, Deguchi T, Nakane K, Masue T, Yasuda M, Yokoi S, et al. Emergence of clinical strains of *Mycoplasma genitalium* harbouring alterations in ParC associated with fluoroquinolone resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(3):255–258. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.05.011
44. Workowski KA, Bolan GA; Centers for disease control and prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm reports MMWR Recomm Rep.* 2015;64(RR-03):1–137. Erratum in: *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(33):924:1–137.
45. Organización Mundial de la Salud (Ginebra, Suiza), Who, World Health Organization Staff, World Health Organization, UNAIDS. 2003. Guidelines for the management of sexually transmitted infections.
46. Totten PA, Jensen NL, Khosropour CM. Azithromycin and doxycycline resistance profiles of recent clinical isolates of *Mycoplasma genitalium*. *STI AIDS World Congr Jt Meet 20th Int Soc Sex Transm Dis Res.* 2013; In: *STI & AIDS World Congress Joint Meeting of the 20th International Society of Sexually Transmitted Disease Research.*
47. Fernández-Huerta M, Vall M, Fernández-Naval C, Barberá MJ, Arando M, López L, et al. *Mycoplasma genitalium* macrolide resistance update: Rate among a 2016–2017 cohort of patients in Barcelona, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2020;38(3):99–104. doi: 10.1016/j.eimc.2019.06.008
48. Lau A, Bradshaw CS, Lewis D, Fairley CK, Chen MY, Kong FY, et al. The efficacy of azithromycin for the treatment of genital *Mycoplasma genitalium*: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2015;61(9):1389–1399. doi: 10.1093/cid/civ644
49. Bradley I, Varma R, Knight V, Iliakis D, McNally L, Jalocon D, et al. Prevalence of rectal *Mycoplasma genitalium* and macrolide resistance in men who have sex with men attending Sydney Sexual Health Centre. *Sex Health.* 2020;17(2):114. doi: 10.1071/SH18221
50. Van Praet JT, Steyaert S, Vandecasteele S, Van Den Bergh B, Mahieu H, De Buyser S, et al. *Mycoplasma genitalium* acquisition and macrolide resistance after initiation of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men. *Sex Transm Infect.* 2020;96(6):396–398. doi: 10.1136/sxtrans-2019-054335
51. Mulligan V, Lynagh Y, Clarke S, Unemo M, Crowley B. Prevalence, macrolide resistance, and fluoroquinolone resistance in *Mycoplasma genitalium* in men who have sex with men attending a sexually transmitted disease Clinic in Dublin, Ireland in 2017–2018. *Sex Transm Dis.* 2019;46(4):e35–e37. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000940
52. Couldwell DL, Jalocon D, Power M, Jeffreys NJ, Chen SC, Lewis DA. *Mycoplasma genitalium*: high prevalence of resistance to macrolides and frequent anorectal infection in men who have sex with men in western Sydney. *Sex Transm Infect.* 2018;94(6):406–410. doi: 10.1136/sxtrans-2017-053480
53. Su JP, Tan LY, Garland SM, Tabrizi SN, Mokany E, Walker S, et al. Evaluation of the SpeeDx ResistancePlus MG Diagnostic test for *Mycoplasma genitalium* on the applied biosystems 7500 Fast Quantitative PCR Platform. *J Clin Microbiol.* 2017;56(1). doi: 10.1128/JCM.01245-17
54. Sweeney EL, Trembizki E, Bletchly C, Bradshaw CS, Menon A, Francis F, et al. Levels of *Mycoplasma genitalium* antimicrobial resistance differ by both region and gender in the state of Queensland, Australia: Implications for treatment guidelines. *J Clin Microbiol.* 2019;57(3). doi: 10.1128/JCM.01555-18
55. Le Roy C, Bébéar C, Pereyre S. Clinical evaluation of three commercial PCR Assays for the detection of macrolide resistance in *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol.* 2019;58(2). doi: 10.1128/JCM.01478-19
56. Shipitsyna E, Unemo M. A profile of the FDA-approved and CE/IVD-marked Aptima *Mycoplasma genitalium* assay (Hologic) and key priorities in the management of M. genitalium infections. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(11):1063–10748. doi: 10.1080/14737159.2020.1842198
57. de Salazar A, Espadafor B, Fuentes-López A, Barrientos-Durán A, Salvador L, Álvarez M, et al. Comparison between Aptima Assays (Hologic) and the Allplex STI Essential Assay (Seegene) for the diagnosis of Sexually transmitted infections. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222439. doi: 10.1371/journal.pone.0222439
58. Le Roy C, Le Hen I, Clerc M, Arfel V, Normandin F, Bébéar C, et al. The first performance report for the Bio-Rad Dx CT/NG/MG assay for

- simultaneous detection of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Mycoplasma genitalium* in urogenital samples. *J Microbiol Methods*. 2012;89(3):193–197. doi: 10.1016/j.mimet.2012.03.009
59. Rummyantseva T, Golparian D, Nilsson CS, Johansson E, Falk M, Fredlund H, et al. Evaluation of the new AmpliSens multiplex real-time PCR assay for simultaneous detection of *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* and *Trichomonas vaginalis*. *APMIS*. 2015;123(10):879–886. doi: 10.1111/apm.12430
60. Van Der Pol B, Waites KB, Xiao L, Taylor SN, Rao A, Nye M, et al. *Mycoplasma genitalium* detection in urogenital specimens from symptomatic and asymptomatic men and women by use of the cobas TV/ MG Test. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6). doi: 10.1128/JCM.02124-19
61. Shedko ED, Khayrullina GA, Goloveshkina EN, Akimkin VG. Clinical evaluation of commercial PCR assays for antimicrobial resistance in *Mycoplasma genitalium* and estimation of resistance-mediated mutation prevalence in Moscow and Moscow region. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021. doi: 10.1007/s10096-021-04170-0
62. Shen C-H. Amplification of Nucleic Acids. *Diagnostic Mol Biol*. 2019; In: *Diagnostic Molecular Biology*. Elsevier, pp 215–247.
63. Sooknaran R., Malek L.T. NASBA. *Nat Biotechnol*. 1995;13(6):563–564. doi: 10.1038/nbt0695-563
64. Langabeer SE, Gale RE, Harvey RC, Cook RW, Mackinnon S, Linch DC. Transcription-mediated amplification and hybridisation protection assay to determine BCR-ABL transcript levels in patients with chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2002;16(3):393–399. doi: 10.1038/sj.leu.2402392
65. Gaydos CA, Manhart LE, Taylor SN, Lillis RA, Hook EW 3rd, Klausner JD, et al. Molecular testing for *Mycoplasma genitalium* in the United States: results from the AMES prospective multicenter clinical study. *J Clin Microbiol*. 2019;57(11):e01125-19. doi: 10.1128/JCM.01125-19
66. Гушин А.Е., Рыжих П.Г., Хайруллина Г.А., Кисина В.И. Алгоритм лабораторного обследования пациентов на наличие инфекций, вызванных *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, методами полимеразно-цепной реакции и реакции транскрипционной амплификации. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(2):74 [Gushchin AE, Ryzhikh PG, Khayrullina GA, Kisina VI. An algorithm of a laboratory examination of patients for neisseria gonorrhoeae, *Chlamydia Trachomatis*, *Mycoplasma Genitalium* and *Trichomonas Vaginalis* infections using the polymerase chain reaction and the transcriptional amplification reaction. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija*. 2015;14(2):74 (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201514274-81
67. Tully JG, Taylor-Robinson D, Cole RM, Rose DL. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet*. 1981;13;1(8233):1288–1291. doi: 10.1016/s0140-6736(81)92461-2
68. Wiesenfeld H.C., Manhart L.E. *Mycoplasma genitalium* in women: current knowledge and research priorities for this recently rmerged pathogen. *J Infect Dis*. 2017;216(suppl_2):S389-S395. doi: 10.1093/infdis/jix198
69. Iverson-Cabral SL, Wood GE, Totten PA. Analysis of the *Mycoplasma genitalium* MgpB adhesin to predict membrane topology, investigate antibody accessibility, characterize amino acid diversity, and identify functional and immunogenic epitopes. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138244. doi: 10.1371/journal.pone.0138244
70. Latimer RL, Vodstrcil L, De Petra V, Fairley CK, Read TR, Williamson D, et al. Extragenital *Mycoplasma genitalium* infections among men who have sex with men. *Sex Transm Infect*. 2020;96(1):10–18. doi: 10.1136/sextrans-2019-054058
71. Ong JJ, Aung E, Read TRH, Fairley CK, Garland SM, Murray G, et al. Clinical characteristics of anorectal *Mycoplasma genitalium* infection and microbial cure in men who have sex with men. *Sex Transm Dis*. 2018;45(8):522–526. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000793
72. Gatski M, Martin DH, Theall K, Amedee A, Clark RA, Dumestre J, et al. *Mycoplasma genitalium* infection among HIV-positive women: prevalence, risk factors and association with vaginal shedding. *Int J STD AIDS*. 2011;22(3):155–159. doi: 10.1258/ijisa.2010.010320
73. Madsen AMR, Thorsteinsson K, Lebech AM, Storgaard M, Katzenstein TL, Rønsholt FF, et al. Prevalence and significance of *Mycoplasma genitalium* in women living with HIV in Denmark. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):468. doi: 10.1186/s13104-017-2776-5
74. Постановление Правительства России Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих (утв. постановлением Правительства РФ от 01.12.2004 N 715). 2020; Российская Федерация [Postanovlenie Pravitel'stva Rossii Ob utverzhdenii perechnja social'no znachimyh zaboлевanij i perechnja zaboлевanij, predstavljajushhih opasnost' dlja okružhajushhih (utv. postanovleniem Pravitel'stva RF ot 01.12.2004 N 715). 2020; Rossijskaja Federacija (In Russ.)]
75. Fernández-Huerta M, Barberá MJ, Serra-Pladevall J, Esperalba J, Martínez-Gómez X, Centeno C, et al. *Mycoplasma genitalium* and antimicrobial resistance in Europe: a comprehensive review. *Int J STD AIDS*. 2020;31(3):190–197. doi: 10.1177/0956462419890737
76. Dumke R, Ziegler T, Abbasi-Boroudjeni N, Rust M, Glausinger T. Prevalence of macrolide- and fluoroquinolone-resistant *Mycoplasma genitalium* strains in clinical specimens from men who have sex with men of two sexually transmitted infection practices in Berlin, Germany. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;18:118–121. doi: 10.1016/j.jgar.2019.06.015
77. Read TRH, Fairley CK, Murray GL, Jensen JS, Danielewski J, Worthington K, et al. Outcomes of resistance-guided sequential treatment of *Mycoplasma genitalium* infections: a prospective evaluation. *Clin Infect Dis*. 2019;68(4):554–560. doi: 10.1093/cid/ciy477
78. Pitt R, Unemo M, Sonnenberg P, Alexander S, Beddows S, Cole MJ, et al. Antimicrobial resistance in *Mycoplasma genitalium* sampled from the British general population. *Sex Transm Infect*. 2020;96(6):464–468. doi: 10.1136/sextrans-2019-054129
79. Spiller OB, Rees CL, Morris DJ, Davies RL, Jones LC. *Mycoplasma genitalium* prevalence in Welsh sexual health patients: low antimicrobial resistance markers and no association of symptoms to bacterial load. *Microb Pathog*. 2020;139:103872. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103872
80. Deguchi T, Ito S, Yasuda M, Sato Y, Uchida C, Sawamura M, et al. Surveillance of the prevalence of macrolide and/or fluoroquinolone resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium* in Japan. *J Infect Chemother*. 2018;24(11):861–867. doi: 10.1016/j.jiac.2018.08.009
81. Li WN, Shi L, Long XY, Li Y, Zhu WB, Liu G. *Mycoplasma genitalium* incidence, treatment failure, and resistance: a retrospective survey of men of infertile couples from a hospital in China. *Andrology*. 2020;8(1):91–100. doi: 10.1111/andr.12646

Участие авторов: утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы. Концепция и дизайн исследования — Е.Д. Шедько, Е.Н. Головешкина; сбор и обработка материала — Е.Д. Шедько; написание текста — Е.Д. Шедько, редактирование — Е.Н. Головешкина, В.Г. Акимкин.

Authors' participation: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article — all authors. Concept and design of the study — Elizaveta D. Shedko, Elena N. Goloveshkina; collection and processing of material — Elizaveta D. Shedko, text writing — Elizaveta D. Shedko; editing — Elena N. Goloveshkina, Vasilij G. Akimkin.

Информация об авторах

***Елизавета Дмитриевна Шедько** — адрес: Россия, 111123, Москва, улица Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4556-7513>; eLibrary SPIN: 5438-5347; e-mail: Shedko@cmd.su

Елена Николаевна Головешкина — к.б.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0536-2874>; eLibrary SPIN: 6682-4673; e-mail: goloveshkina@cmd.su

Василий Геннадьевич Акимкин — д.м.н., профессор, академик РАН, член-корреспондент РАМН; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>; eLibrary SPIN: 4038-7455; e-mail: akimkin@pcr.ms

Information about the authors

***Elizaveta D. Shedko** — address: 3A Novogireevskaya street, 111123, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4556-7513>; eLibrary SPIN: 5438-5347; e-mail: Shedko@cmd.su

Elena N. Goloveshkina — Cand. Sci. (Biol.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0536-2874>; eLibrary SPIN: 6682-4673; e-mail: goloveshkina@cmd.su

Vasily G. Akimkin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>; eLibrary SPIN: 4038-7455; e-mail: akimkin@pcr.ms

Статья поступила в редакцию: 25.11.2020

Принята к публикации: 15.04.2021

Дата публикации: 15.06.2021

Submitted: 25.11.2020

Accepted: 15.04.2021

Published: 15.06.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1193>

Значение генетических факторов метаболизма эндогенной гиалуроновой кислоты в поддержании гомеостаза кожи

© Шнайдер Н.А.^{1,2}, Дюжакова А.В.³, Вайман Е.Э.^{1*}, Никитина Е.И.⁴, Борзых О.Б.², Насырова Р.Ф.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева
192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

³ Красноярская межрайонная больница № 2
660119, Россия, г. Красноярск, ул. 40 Лет Победы, д. 2, стр. 3

⁴ Клиника на Комарова
690091, Россия, г. Владивосток, ул. Прапорщика Комарова, д. 7

Обоснование. Гиалуроновая кислота (гиалуронан, ГК) является самым популярным средством для внутрикожных инъекций с целью косметологической коррекции.

Цель исследования. Анализ результатов исследований, отражающих геномику синтеза, деградации и рецепции ГК.

Материалы и методы. Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Springer, Clinicalkeys, Google Scholar, используя ключевые слова и комбинированные поиски слов (гиалуроновая кислота, гиалуронан, синтез, деградация, рецепция, рецептор, генетика), за последнее десятилетие. Кроме того, в обзор включались более ранние публикации, имеющие исторический интерес.

Результаты. В обзоре рассмотрены: роль ГК в норме и при старении человека; гены, участвующие в синтезе (*HAS1*, *HAS2*, *HAS3*), деградации (*HYAL1*, *HYAL2*, *HYAL3*) и рецепции ГК (*CD44*, *HARE*, *RHAMM*), а также экспрессия кодируемых ими белков и ферментов в коже.

Заключение. Расширение наших знаний о фармакогеномике эндогенной ГК и увеличение на фармацевтическом рынке арсенала препаратов экзогенной ГК, применяемых в антивозрастной терапии и врачебной косметологии, с позиции персонализированной медицины требуют учета индивидуальных, в том числе генетически детерминированных, особенностей организма каждого конкретного пациента для обеспечения оптимального баланса эффективности/безопасности экзогенной ГК.

Ключевые слова: гиалуронан, гиалуроновая кислота, кожа, синтез, рецепция, деградация, фармакогеномика, персонализированная медицина, антивозрастная терапия, косметическая дерматология.

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

Источник финансирования: работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Шнайдер Н.А., Дюжакова А.В., Вайман Е.Э., Никитина Е.И., Борзых О.Б., Насырова Р.Ф. Значение генетических факторов метаболизма эндогенной гиалуроновой кислоты в поддержании гомеостаза кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(3):24–38. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1193>

The role of genetic factors of endogenous hyaluronic acid metabolism in maintaining skin homeostasis

© Natalia A. Shnayder^{1,2}, Anna V. Dyuzhakova³, Elena E. Vaiman^{1*}, Evgenia I. Nikitina⁴, Olga B. Borzykh², Regina F. Nasyrova¹

¹ St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute
Bekhterev str. 3, 192019, Saint Petersburg, Russia

² Krasnoyarsk State Medical University
Partizan Zheleznyak str., 1, 660022, Krasnoyarsk, Russia

³ Krasnoyarsk Interdistrict Hospital № 2
40 Let Pobedy str., 2, bldg 3, 660119, Krasnoyarsk, Russia

⁴ Clinic on Komarova
Ensign Komarov str., 7, 690091, Vladivostok, Russia

Background. Hyaluronic acid (hyaluronan, HA) becomes nowadays the most popular means for intradermal injections to improve the skin condition during cosmetic corrections.

Aim. Analysis of the results of studies that reflect the genomics of the synthesis, degradation, and reception of endogeneous HA.

Materials and methods. We searched for full-text publications in Russian and English in the eLIBRARY.RU, PubMed, Springer, Clinical keys, Google Scholar databases, using keywords and combined word searches (hyaluronic acid, hyaluronan, synthesis, degradation, reception, receptor, genetics), over the past decade. In addition, the review included earlier publications of historical interest. Despite our comprehensive searches of these commonly used databases and search terms, it cannot be excluded that some publications may have been missed.

Results. The review devoted to the role of HA in normal and aging human; genes involved in the synthesis (*HAS1*, *HAS2*, *HAS3*), degradation (*HYAL1*, *HYAL2*, *HYAL3*) and reception of HA (*CD44*, *HARE*, *RHAMM*); as well as the expression of their encoded proteins and enzymes in the skin.

Conclusion. The expansion of our knowledge about the metabolism of endogenous HA and the increase in the pharmaceutical market of the arsenal of exogenous HA preparations used in anti-aging therapy and medical cosmetology, from the point of view of personalized medicine, requires taking into account the individual, including genetically determined, characteristics of the organism of each individual patient to ensure the optimal balance of effectiveness / safety of exogenous HA.

Keywords: hyaluronan, hyaluronic acid, skin, synthesis, reception, degradation, pharmacogenomics, personalized medicine, anti-aging therapy, cosmetic dermatology.

Conflict of interest: the authors of this article have confirmed that they have no conflict of interest to disclose.

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

For citation: Shnayder NA, Dyuzhakova AV, Vaiman EE, Nikitina EI, Borzykh OB, Nasyrova RF. The role of genetic factors of endogenous hyaluronic acid metabolism in maintaining skin homeostasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(3):24–38. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1193>

Введение

Эстетическая косметология — область медицины, направленная на улучшение внешнего вида лица, а также на профилактику и коррекцию возрастных изменений. Ключевая роль в эстетических процедурах принадлежит гиалуроновой кислоте (ГК, гиалуронат): она является «золотым» стандартом биоревитализации и anti-age (антивозрастной) мезотерапии. Большинство препаратов для контурной пластики также произведены на основе ГК, кроме того, большое количество наружных средств для ухода за кожей (сыворотки, кремы, маски и даже средства для очищения кожи) содержат ее в своем составе. В организме ГК (гликозаминогликан) представлена в разных органах, в коже входит в состав экстрацеллюлярного матрикса дермы, обеспечивая гидратацию, тургор и «наполненность» дермы [1]. При проведении различных эстетических процедур часто можно отметить некие индивидуальные различия у пациентов при ответе на инъекции: низкий или высокий ответ на внутрикожное введение ГК, что может быть обусловлено особенностями метаболизма ГК. Целью настоящей работы является обобщение современных сведений о метаболизме эндогенной ГК в коже.

Строение молекулы ГК изучено достаточно давно: это линейный гетерополисахарид, состоящий из двух сахаров — $\beta(1,3)$ -связанной D-глюкуроновой кислоты и $\beta(1,4)$ -связанного N-ацетил-D-глюкозамина [2], в зависимости от количества повтора сахаров может меняться молекулярная масса ГК (рис. 1). Образованный гетерополисахарид обладает высокой гидрофильностью — ГК способна удерживать большое количество молекул воды, обеспечивая свой вклад в формирование механических свойств дермы.

Обмен ГК в организме происходит достаточно быстро: сначала ГК расщепляется от крупных молекул (1000–10 000 кДа) до фрагментов промежуточного размера (10–100 кДа) во внеклеточной среде [3]. Затем большинство фрагментов ГК дренируются в лимфатические сосуды и катаболизируются в лимфатических узлах. Оставшиеся фрагменты ГК поступают в кровоток и окончательно разрушаются преимущественно в печени, почках и селезенке [3].

Примерно одна треть общего количества ГК в организме обновляется ежедневно, при этом кожа является самым крупным детерминантным органом для замещения ГК с метаболическим периодом полураспада 1–1,5

дня [3]. Таким образом, для этого оборота необходим точный контроль деградации и синтеза ГК, — считается, что он надежно уравнивает количество высокомолекулярной ГК в тканях.

Старение клеток, тканей, органов организма тесно связано с обменом ГК и других гликозаминогликанов [4]. Снижение концентрации ГК в процессе старения представляет клинический интерес. Во многих тканях организма снижается как количество, так и качество ГК, изменяется ее распределение между тканями. Старение кожи — это многофакторный процесс, состоящий из двух различных и независимых механизмов: внутреннего и внешнего старения. Молодая кожа сохраняет свой тургор, упругость и эластичность, в том числе благодаря высокому содержанию воды. Внешнее старение кожи, или фотостарение, в отличие от естественного старения кожи является результатом воздействия внешних факторов, в основном ультрафиолетового излучения. Гликозаминогликаны (ГАГ), и особенно ГК, являются основными компонентами внеклеточного матрикса кожи, участвующими в восстановлении тканей, но участие ГК во внешнем старении кожи остается неясным [4]. Ежедневное травмирование под воздействием факторов внешней среды помимо обычного процесса старения вызывает потерю влаги, а ключевой молекулой, участвующей в увлажнении кожи, является ГК, которая обладает уникальной способностью удерживать воду. Ферменты, которые синтезируют или катаболизируют ГК и рецепторы к ГК, ответственные за многие функции ГК, представляют собой мультигенные семейства с различными паттернами тканевой экспрессии. Понимание метаболизма ГК в различных слоях кожи и взаимодействия ГК с другими компонентами кожи облегчит способность рационально регулировать влажность кожи и замедлить процессы старения [5].

Синтез гиалуроновой кислоты

ГК синтезируется классом встроенных мембранных белков, называемых гиалуронат-синтазами, на внутренней поверхности плазматической мембраны. Они удлиняют молекулу ГК, поочередно присоединяя к исходному полисахариду ГК и N-ацетилглюкозамин, при этом экструдируя («выдавливая») цепи полимера через пористые структуры клеточной мембраны в межклеточное пространство [6, 7]. В 1996 г. были идентифицированы три человеческих гена гиалуронатсинтазы

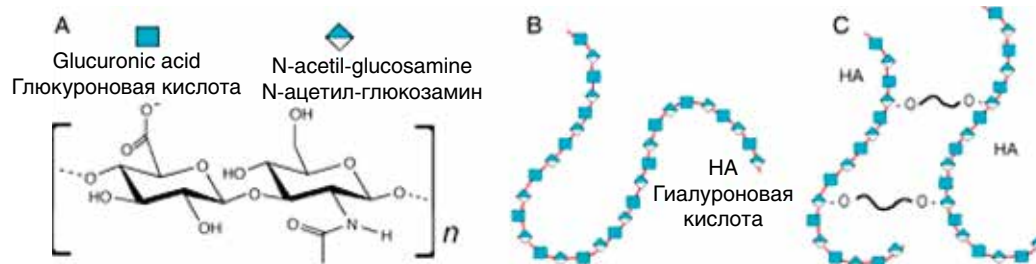


Рис. 1. Молекулярные структуры (А) дисахаридной субъединицы ГК, (В) нативной полисахаридной цепи ГК и (С) поперечно-сшитой ГК, используемой для тканевой имплантации [4]

Fig. 1. Molecular structures of HA disaccharide subunit (A), native HA polysaccharide chain (B) and cross-linked HA (C) used for tissue implantation [4]

(*HAS1*, *HAS2* и *HAS3*). Полученные аминокислотные последовательности показывают, что три изоформы имеют высокую степень гомологии (64,9–78,4%) и содержат предполагаемые каталитические сайты гликозилтрансферазы, семь предполагаемых областей, охватывающих мембрану, и UDP (уридиндифосфат)-связывающие мотивы [7]. Относительно трех генов семейства *HAS* сообщалось, что *HAS1* и *HAS2* ответственны за выработку ГК в нормальных фибробластах кожи человека [8]. Обладая примерно одинаковой молекулярной массой около 63 кДа, они отличаются разной каталитической активностью и механизмами регуляции. Детальный молекулярный механизм инициации синтеза молекулы ГК выяснен совсем недавно [9]. В результате клеткой синтезируются фракции молекул ГК разного размера — от нескольких сотен килодальтон до нескольких миллионов дальтон. Каждой молекулярной фракции предназначена своя функциональная роль.

Ген *HAS1*, кодирующий гиалуронансинтазу 1, локализован на хромосоме 19q13.41, содержит 5 экзонов [10]. *HAS1* является членом недавно идентифицированного семейства генов позвоночных, кодирующих предполагаемые гиалуронансинтазы, и его аминокислотная последовательность демонстрирует значительную гомологию с продуктом гена *HAS* из *A Streptococcus pyogenes*, гликозаминогликансинтетазой (DG42) из *Xenopus laevis* и недавно описанной мышью гиалуронансинтазой. Альтернативный сплайсинг приводит к множеству вариантов транскрипции. РНК-секвенирование, выполненное в образцах тканей 95 клинически здоровых людей, представ-

ляющих 27 различных тканей, с целью определения тканеспецифичности всех генов, кодирующих гиалуронансинтазу 1, продемонстрировало, что наиболее высокая экспрессия *HAS1* в аппендиксе (RPKM 1,7), яичнике (RPKM 1,2) и 14 других тканях (рис. 2). Средний уровень экспрессии *HAS1* в коже низкий и составляет $0,313 \pm 0,089$.

Ген *HAS2*, кодирующий гиалуронансинтазу 2, локализован на хромосоме 8q24.13, содержит 4 экзона [11]. *HAS2* является членом недавно идентифицированного семейства генов позвоночных, кодирующих предполагаемые гиалуронансинтазы, и его аминокислотная последовательность демонстрирует значительную гомологию с гликозаминогликансинтетазой (DG42) из *Xenopus laevis* и гиалуронансинтазой 1 человека и мыши. Наиболее высокая экспрессия *HAS2* — в аппендиксе (RPKM 7,0), желчном пузыре (RPKM 6,4), мочевом пузыре (RPKM 4,4) и других 18 тканях (рис. 3). Средний уровень экспрессии *HAS2* в коже выше, чем *HAS1*, и составляет $1,178 \pm 0,332$.

Ген *HAS3*, кодирующий гиалуронансинтазу 3, локализован на хромосоме 16q22.1, содержит 8 экзонов [12]. Этот ген является членом семейства генов *NODC/HAS*. По сравнению с белками, кодируемыми другими членами этого семейства генов, этот белок, по-видимому, в большей степени является регулятором синтеза ГК. Альтернативный сплайсинг приводит к множеству вариантов транскрипции. Ген *HAS3* имеет наиболее высокую экспрессию в мочевом пузыре (RPKM 19,2), легких (RPKM 12,8) и 24 других тканях (рис. 4). Средняя экспрессия *HAS3* в коже (RPKM $4,67 \pm 0,81$) выше по сравнению с *HAS1* и *HAS2*.

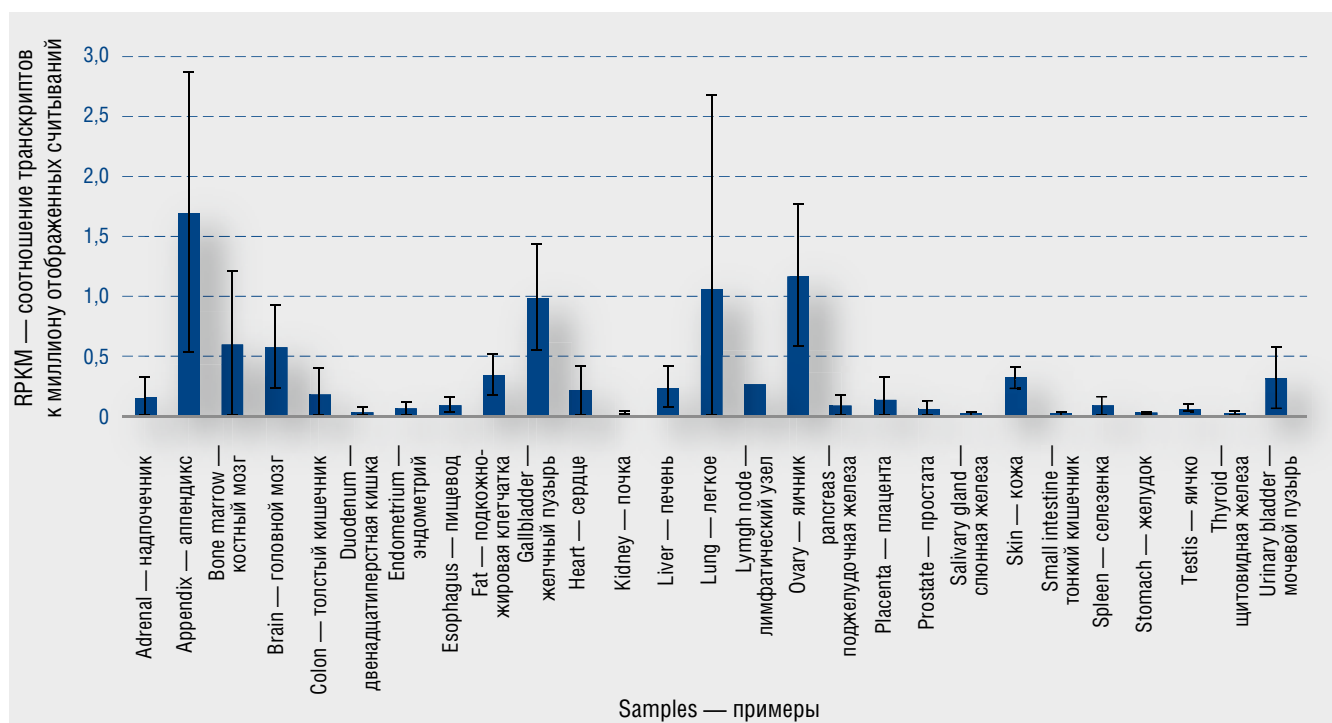
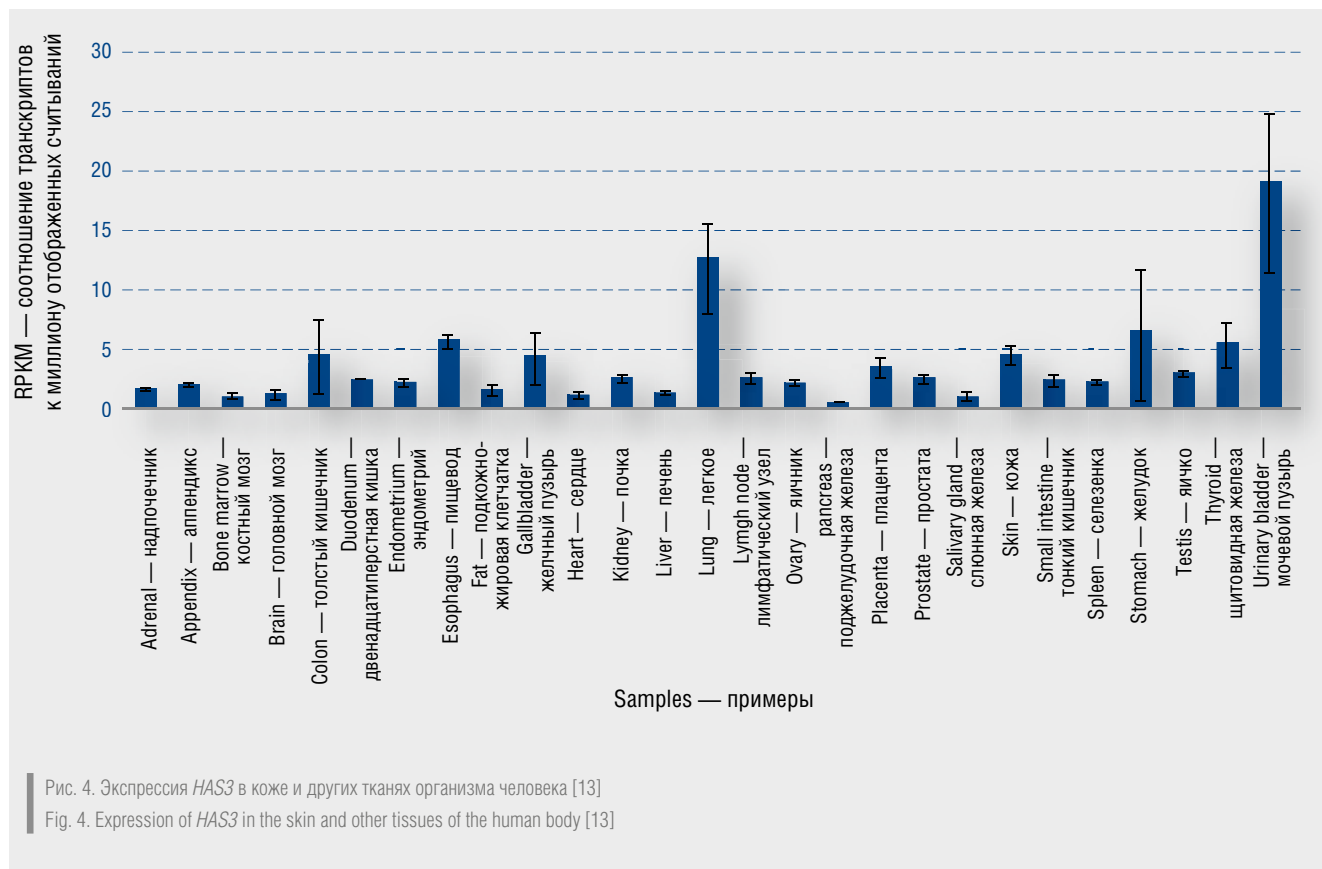
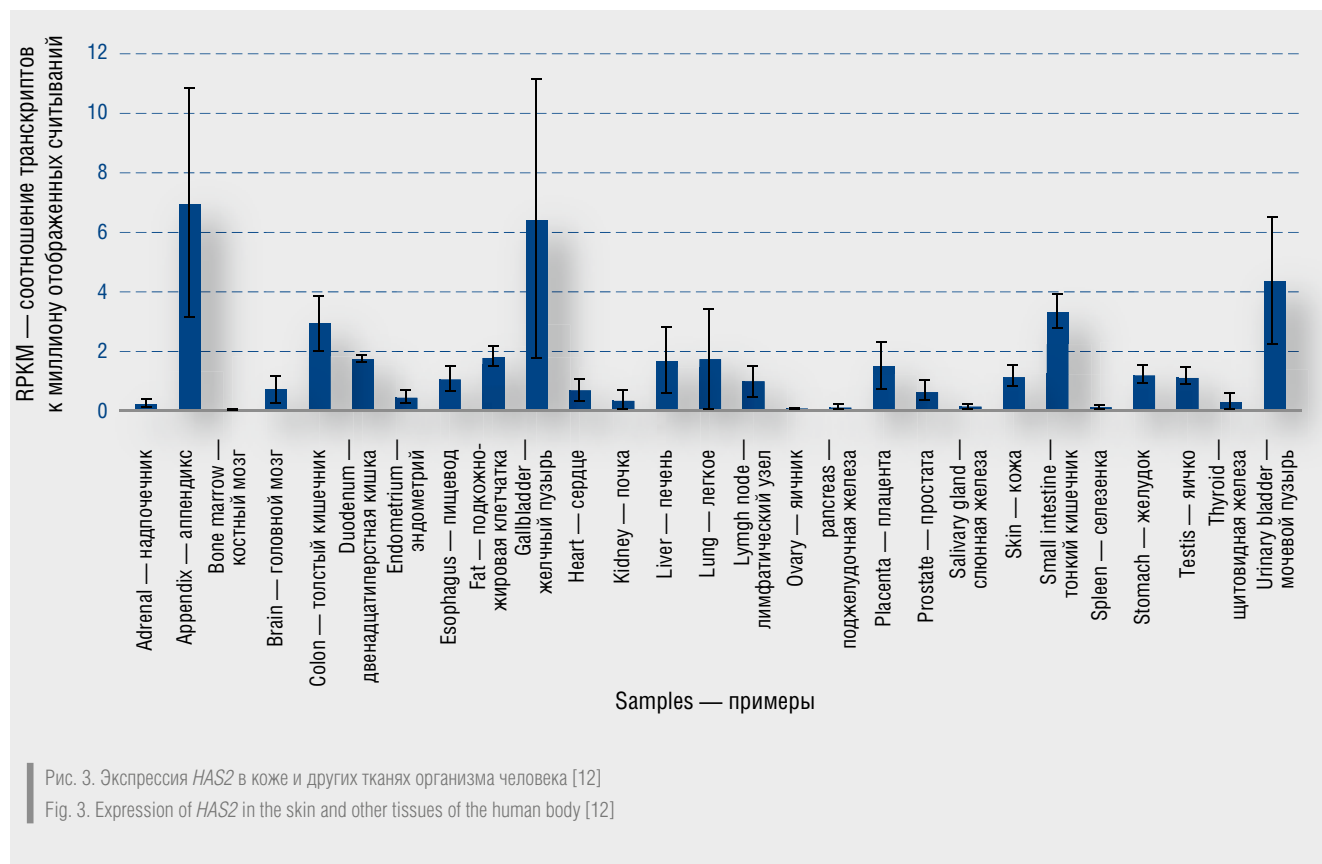


Рис. 2. Экспрессия *HAS1* в коже и других тканях организма человека [11]

Fig. 2. Expression of *HAS1* in the skin and other tissues of the human body [11]



Дегградация гиалуриновой кислоты

Дегградация ГК осуществляется семейством ферментов, называемых гиалуронидазами (HIAL). Три типа гиалуронидаз (HIAL1, HIAL2, HIAL3) человека расщепляют ГК на фрагменты различной молекулярной массы. Одна из современных моделей дегградации ГК заключается в том, что высокомолекулярная ГК захватывается на поверхности клеток CD44 (рецептором для ГК) и сначала деполимеризуется HIAL2 на фрагменты промежуточного размера. Затем промежуточные фрагменты ГК расщепляются до олигосахаридов внутри клеток лизосомальным HIAL1 под действием ν -N-ацетил-глюкурозаминидазы и β -глюкурозидазы [14]. Все эти ферменты расщепляют цепь ГК в местах β -D-(GlcNAc)GalNAc-(1→4)- β -D-GlcA-связей. Время полураспада усредненной по массе молекулы ГК составляет от 1 до 30 недель в суставах, до 1–2 дней в эпидермисе и дерме, и всего 2–5 мин в кровотоке. Продукты разложения ГК (олигосахариды и крайне низкомолекулярные гиалуронаты) проявляют проангиогенные свойства. Кроме того, фрагменты ГК, в отличие от исходного высокомолекулярного полисахарида, способны индуцировать воспалительный ответ в макрофагах и дендритных клетках [13, 14] при повреждениях тканей и отторжении трансплантированной кожи.

Гены, которые кодируют функционально активные гиалуронидазы, идентифицированы у множества организмов — от бактериофагов до человека [15]. У человека идентифицированы гены *HYAL1*, *HYAL2*, *HYAL3* и *HYAL4*.

Ген *HYAL1* локализован на хромосоме 3p21.31, содержит 6 экзонов [16]. Этот ген кодирует лизосомаль-

ную гиалуронидазу 1-го типа, которая внутриклеточно разрушает ГК. Этот фермент активен при кислом pH и является основной гиалуронидазой в плазме. Мутации в этом гене связаны с мукополисахаридозом типа IX или дефицитом гиалуронидазы. Ген является одним из нескольких родственных генов в области хромосомы 3p21.3, связанных с подавлением опухоли. Для гена *HYAL1* обнаружено несколько вариантов транскрипта, кодирующих разные изоформы. РНК-секвенирование, выполненное в образцах тканей 95 клинически здоровых людей, представляющих 27 различных тканей, с целью определения тканеспецифичности всех генов, кодирующих гиалуронидазу 1-го типа, продемонстрировало, что ген *HYAL1* преимущественно экспрессируется в печени (RPKM 19,6), селезенке (RPKM 16,7) и 10 других тканях (рис. 5). Экспрессия *HYAL1* в коже средняя (RPKM $3,19 \pm 1,105$).

Ген *HYAL2* локализован на хромосоме 3p21.31, содержит 6 экзонов [17]. Он кодирует слабую кислотно-активную гиалуронидазу 2-го типа. Кодируемый белок похож по структуре на другие, более активные гиалуронидазы. Хотя ранее считалось, что это лизосомальная гиалуронидаза, активная при pH ниже 4, кодируемый белок, вероятно, является GPI-заякоренным белком клеточной поверхности. Ген является одним из нескольких родственных генов в области хромосомы 3p21.3, связанных с подавлением опухоли. *HYAL2* кодирует два альтернативно сплайсированных варианта транскрипта, которые отличаются только нетранслируемой 5' концевой областью гена (5' UTR). Ген *HYAL2* преимущественно экспрессируется в селезенке (RPKM 78,9), легких (RPKM 35,1) и 20 других тканях (рис. 6). Средняя

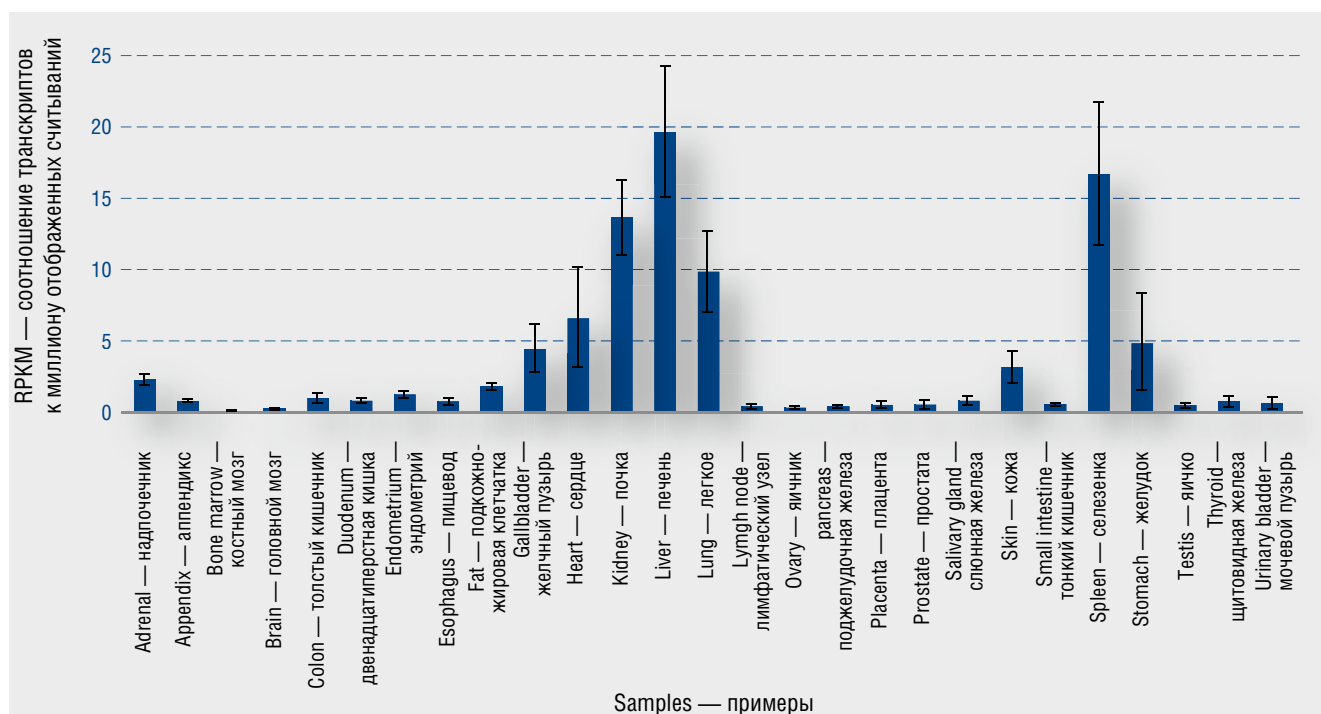


Рис. 5. Экспрессия *HYAL1* в коже и других тканях организма человека [17]

Fig. 5. Expression of *HYAL1* in the skin and other tissues of the human body [17]

экспрессия *HYAL2* в коже (RPKM $4,538 \pm 1,119$) несколько выше по сравнению с экспрессией *HYAL1*.

Ген *HYAL3* локализован на хромосоме 3p21.31, содержит 5 экзонов [18], кодирует фермент гиалуронидазу 3-го типа, которая участвует в деградации ГК, а также может играть важную роль в функции сперматозоидов. Этот ген является одним из нескольких родственных генов в области хромосомы 3p21.3, связанных с подавлением опухоли, и экспрессия конкретных вариантов транскриптов может указывать на статус опухоли. Альтернативно сплайсированные варианты транскриптов, кодирующие несколько изоформ фермента, описаны для этого гена, и некоторые изоформы приводят к потере активности гиалуронидазы 3-го типа. Этот ген перекрывается и находится на той же цепи, что и N-ацетилтрансфераза 6 (связанная с GCN5), и некоторые транскрипты каждого гена разделяют часть первого экзона. Ген *HYAL3* преимущественно экспрессируется в костном мозге (RPKM 11,6), семенниках (RPKM 6,6) и 20 других тканях (рис. 7). Средняя экспрессия *HYAL3* в коже (RPKM $0,513 \pm 0,289$) в 6,2 и 8,8 раза ниже по сравнению с экспрессией *HYAL1* и *HYAL2*, соответственно.

Ген *HYAL4*, кодирующий фермент гиалуронидазу 4-го типа, локализован на хромосоме 7q31.32, содержит 10 экзонов [19]. Этот ген кодирует белок, сходный по структуре с гиалуронидазой, но лишенный гиалуронидазной активности. Гиалуронидаза 4-го типа действует как хондроитин-сульфат-специфическая эндо-бета-N-ацетилгалактозаминидаза, то есть она проявляет гидролитическую активность в отношении цепей хондроитинсульфата и разлагает их на олигосахариды.

Протеогликаны образуются за счет ковалентного связывания цепей хондроитинсульфата с белком. Протеогликаны являются повсеместными компонентами внеклеточного матрикса соединительных тканей, а также обнаруживаются на поверхности многих типов клеток, где они участвуют во множестве клеточных процессов, таких как пролиферация, дифференцировка, миграция, распознавание клеток, отложение внеклеточного матрикса и морфогенез тканей. Экспрессия этого гена наиболее высока в плаценте (RPKM 0,99) и семенниках (RPKM 0,58) (рис. 8). В коже средняя экспрессия *HYAL4* низкая (RPKM $0,045 \pm 0,019$).

Хотя обнаружено, что нормальные фибробласты кожи человека обладают способностью деградировать экзогенно добавленную высокомолекулярную ГК (>1000 кДа) до фрагментов промежуточного размера (от 10 до 100 кДа), *HYAL2* и *HYAL1* вряд ли были вовлечены в деградацию экзогенной ГК по следующим причинам [20]. Во-первых, в проведенных фундаментальных исследованиях фибробласты кожи экспрессировали *HYAL2*, но не *HYAL1*. Во-вторых, нокадаун (снижение экспрессии при помощи изменения соответствующей последовательности нуклеотидов, либо при помощи короткого олигонуклеотида, комплементарного соответствующей молекуле мРНК) гена *HYAL2* с помощью малых интерферирующих РНК не оказывал никакого влияния на деполимеризацию экзогенной ГК. Поскольку эти данные предполагали наличие нового механизма деградации ГК, независимого от *HYAL2* или *HYAL1*, в фибробластах кожи, проведено всестороннее исследование генов-кандидатов, уровни экспрессии которых были параллельны актив-

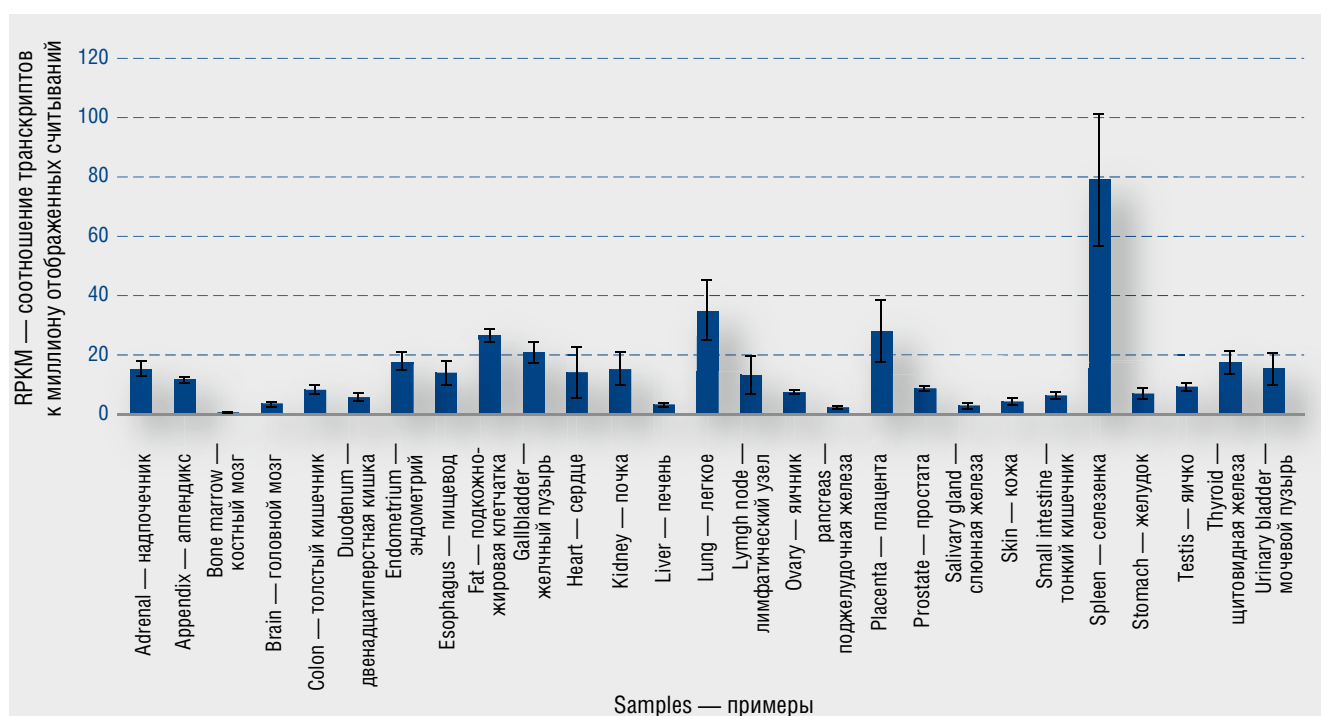
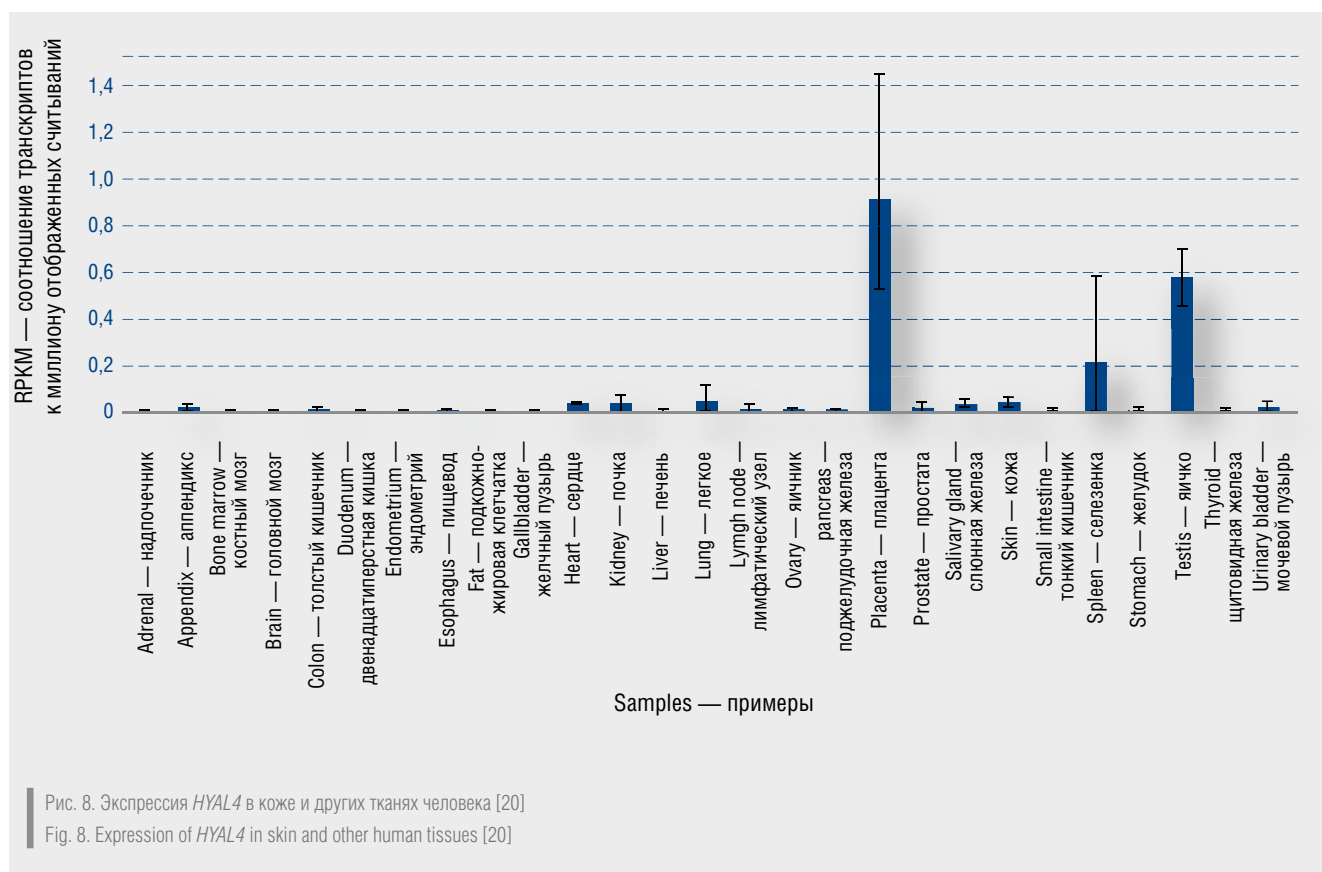
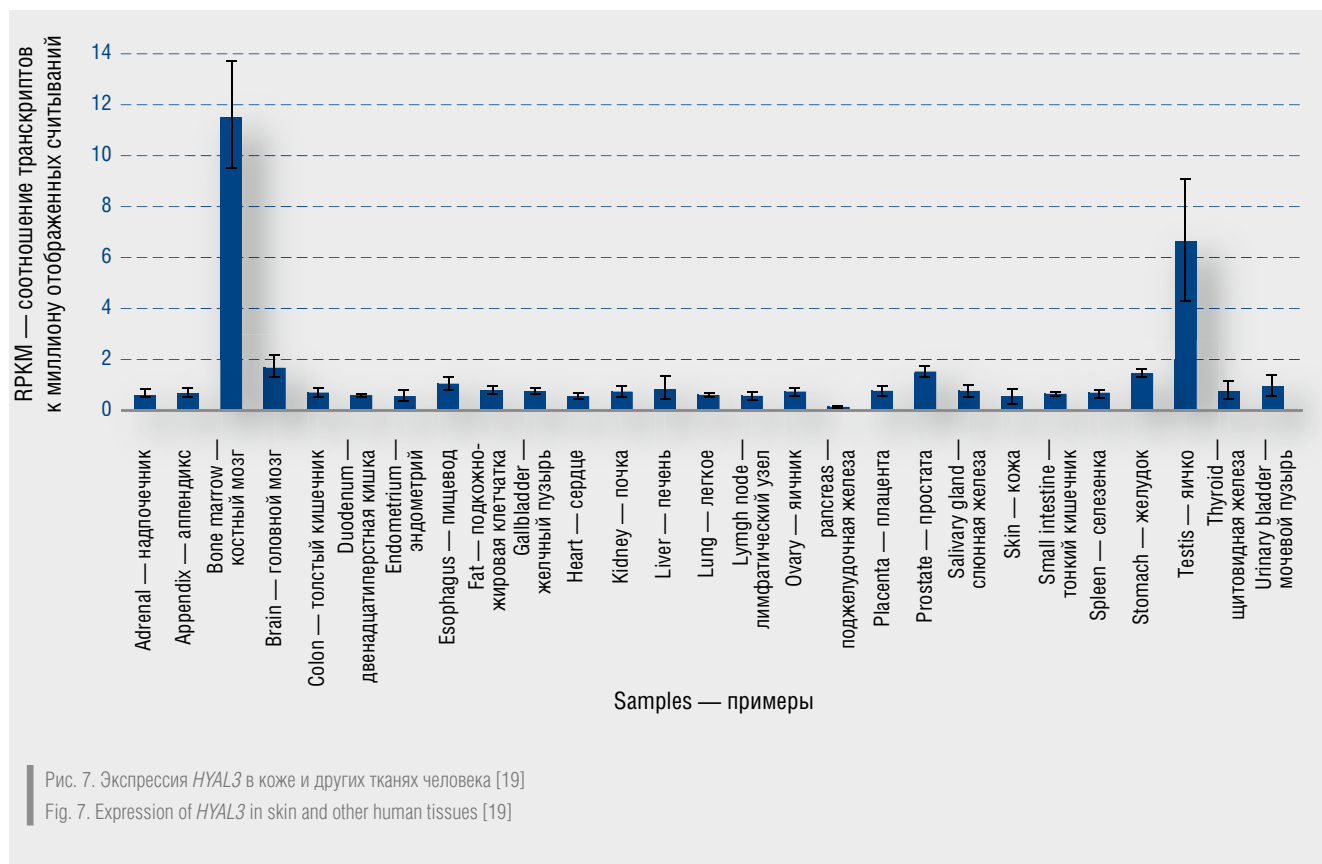


Рис. 6. Экспрессия *HYAL2* в коже и других тканях человека [18]

Fig. 6. Expression of *HYAL2* in skin and other human tissues [18]



ности деполимеризации ГК, и обнаружено, что нокдаун *KIAA1199*, который первоначально был зарегистрирован как ген глухоты неизвестной функции [21], отменяет активность деградации ГК в нормальных фибробластах кожи человека [20]. Так обнаружен новый механизм деградации ГК, опосредованный белком HYBID (hyaluron anbinding protein involved in hyaluronan depolymerization — гиалуронсвязывающий белок, участвующий в деполимеризации гиалуронана), псевдоним *KIAA1199/CEMIP*, в фибробластах кожи человека, и исследовано влияние HYBID на фотостарение кожи [22]. Считается, что HYBID-опосредованная деполимеризация ГК происходит путем быстрого эндоцитоза везикул по покрытому клатрином пути и рециркуляции без интрацитоплазматического накопления или переваривания в лизосомах [22].

Недавно сообщалось, что трансмембранный белок 2 (transmembrane protein 2 — *TMEM2*), трансмембранный белок 2-го типа с последовательностью, сходной с *KIAA1199*, является гиалуронидазой клеточной поверхности в органах мыши [23]. Однако доказательства деградации ГК с участием *TMEM2* были получены в клетках, сверхэкспрессирующих *TMEM2*, путем трансфекции этого гена. Важно отметить, что хотя нормальные фибробласты кожи человека экспрессируют как *TMEM2*, так и *HYBID/KIAA1199*, нокдаун гена *TMEM2* с помощью малых интерферирующих РНК не отменял деградацию ГК [24]. Таким образом, в настоящее время имеется мало доказательств прямого участия *TMEM2* в деградации ГК в клетках человека, таких как фибробласты кожи.

Рецепторы гиалуроновой кислоты

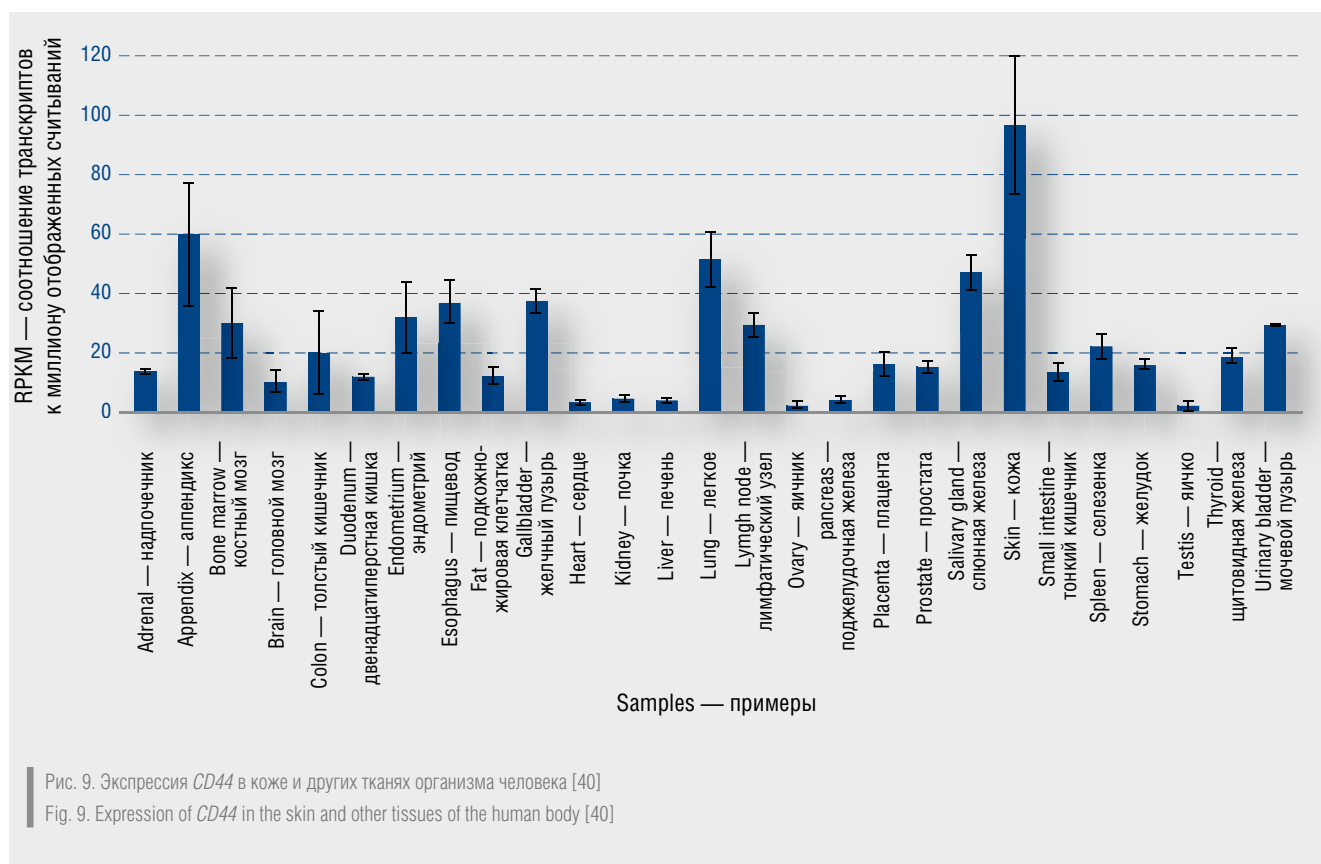
Изучение биологических эффектов, которые ГК может оказывать в организме, традиционно проводили на культурах клеток млекопитающих. Параллельно шло изучение ряда сульфатированных полисахаридов, аналогичных ГК по строению, — гепарина, гепарансульфата (который раньше назывался гепарин-односерной кислотой). Выяснилось, что ГК, в отличие от сульфатированных полисахаридов, ускоряет рост клеток, и это было одно из первых описаний взаимодействия ГК с живыми клетками. Было также замечено, что некоторые типы клеток начинают агрегировать при добавлении ГК. Это было первым указанием на специфическое связывание ГК с поверхностью клеток. Впоследствии действительно были идентифицированы белки-рецепторы на поверхности цитоплазматической мембраны клеток, которые связывают ГК: высокоаффинный рецептор CD44 [25] и рецептор RHAMM (receptor for hyaluronan mediated motility), опосредующий подвижность клетки [26]. В 2015 г. появилось сообщение, что функции этих рецепторов связаны [27]. RHAMM взаимодействует со всеми типами клеток и их функциями, такими как межклеточная адгезия, миграция клеток, пролиферация клеток, дифференцировка клеток и метастазирование [28, 29]. RHAMM (CD168) был предложен в качестве биомаркера плохого прогноза для нескольких типов опухолей, включая рак легких, молочной железы, колоректальный рак, рак желудка, протоков поджелудочной железы и яичников [30]. Повышенная экспрессия RHAMM связана с прогрессированием рака яичников [31, 32]. От взаимодействия гиалуронан-CD44/RHAMM зависят пролиферация и выживаемость клеток рака легких [33]. Более того, RHAMM усиливает эффект дефицита CD44 на воспаление [34].

Активность рецептора CD44 необходима для нормальной работы гиалуронидазы 2-го типа (HIAL2).

Обнаружен также рецептор HARE, необходимый для эндоцитоза (поглощения клеткой) ГК, который принципиально отличается по своей структуре от других ГК-связывающих рецепторов [35]. Начало изучения механизмов функционирования фрагментов ГК посредством взаимодействия со своим главным рецептором — CD44 — по сути ознаменовало наступление новой и главной эпохи в истории изучения ГК [36]. В начале XXI в. произошла переоценка роли ГК как пассивного структурного компонента матрикса соединительной ткани к пониманию первостепенной роли этой макромолекулы во многих жизненно важных физиологических процессах — от клеточной коммуникации, миграции и дифференциации до регуляции процессов, протекающих в межклеточном матриксе, и активации метаболизма клеточных структур [37]. В настоящее время считается твердо установленным, что ГК — не просто пассивная макромолекула соединительной ткани, а метаболически высокоактивный биополимер в своей нативной высокомолекулярной форме, но еще более — в виде низкомолекулярных фрагментов [38]. Большая часть ГК существует в межклеточном матриксе в свободной растворимой форме. Другая часть ГК ковалентно связывается с различными белками [47]. ГК-связывающие белки (гиаладгерины) могут быть двух типов: 1) белки, которые связывают ГК с другими молекулами внеклеточного матрикса (агрекан, версикан); 2) белки, которые действуют как клеточные рецепторы ГК (CD44, RHAMM, HARE, TNFIP6, SHAP, LYVE-1 и другие). Наиболее изученными являются белки-рецепторы ГК: CD44, RHAMM, HARE.

Ген *CD44* локализован на хромосоме 11p13, содержит 21 экзон [39]. Он кодирует одноименный белок, представляющий собой гликопротеин клеточной поверхности, участвующий в межклеточных взаимодействиях, клеточной адгезии и миграции. Этот рецептор ГК также может взаимодействовать с другими лигандами, такими как остеоопонтин, коллагены и матриксные металлопротеиназы (MMP). Кодированный этим геном белок-рецептор CD44 участвует в широком спектре клеточных функций, включая активацию лимфоцитов, рециркуляцию и самонаведение, гематопозез и метастазирование опухоли. Транскрипты гена *CD44* подвергаются сложному альтернативному сплайсингу, в результате которого образуется множество функционально различных изоформ, однако полноразмерная природа некоторых из этих вариантов до настоящего времени не определена. Альтернативный сплайсинг является основной структурной и функциональной разнообразия белка CD44 и может быть связан с метастазированием опухоли. Наибольшая экспрессия *CD44* отмечается в коже (RPKM 96,712 ± 23,086), аппендиксе (RPKM 60,6), легких (RPKM 51,7) и 19 других тканях (рис. 9).

Ген *STAB2* (предыдущее название *HARE*), кодирующий рецепторы HARE, локализован на хромосоме 12q23.3, содержит 73 экзона [40]. Этот ген кодирует большой трансмембранный рецепторный белок, который может функционировать в ангиогенезе, возвращении лимфоцитов, клеточной адгезии или поглощении рецепторов. Белок содержит 7 фасцилин, 15 эпидермального фактора роста (EGF)-подобных и 2 EGF-подобных домена ламинин-типа, а также лектин-подобный гиалуронановый связывающий модуль С-типа. Было показано, что рецептор связывает и эндоцитози-

Рис. 9. Экспрессия *CD44* в коже и других тканях организма человека [40]Fig. 9. Expression of *CD44* in the skin and other tissues of the human body [40]

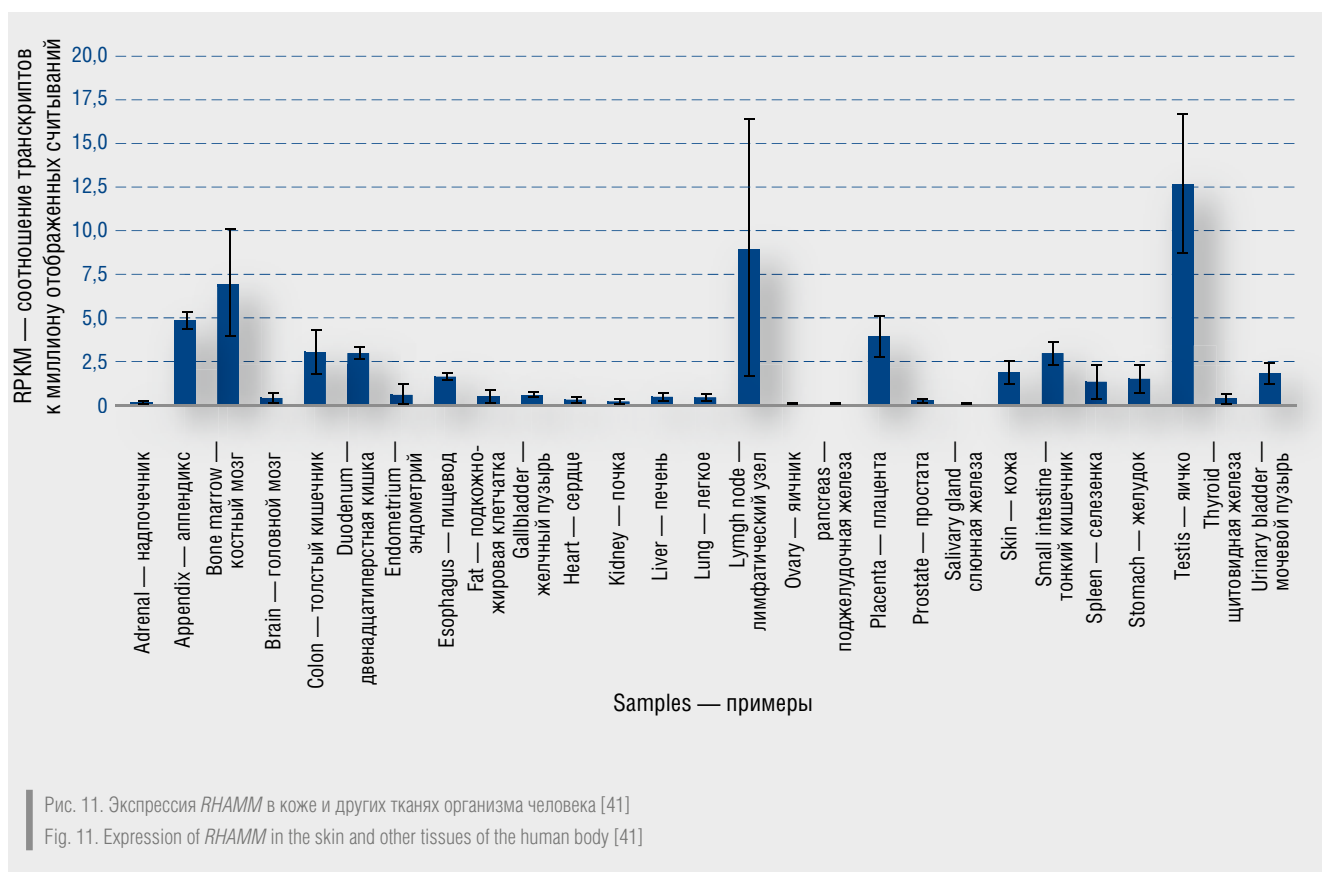
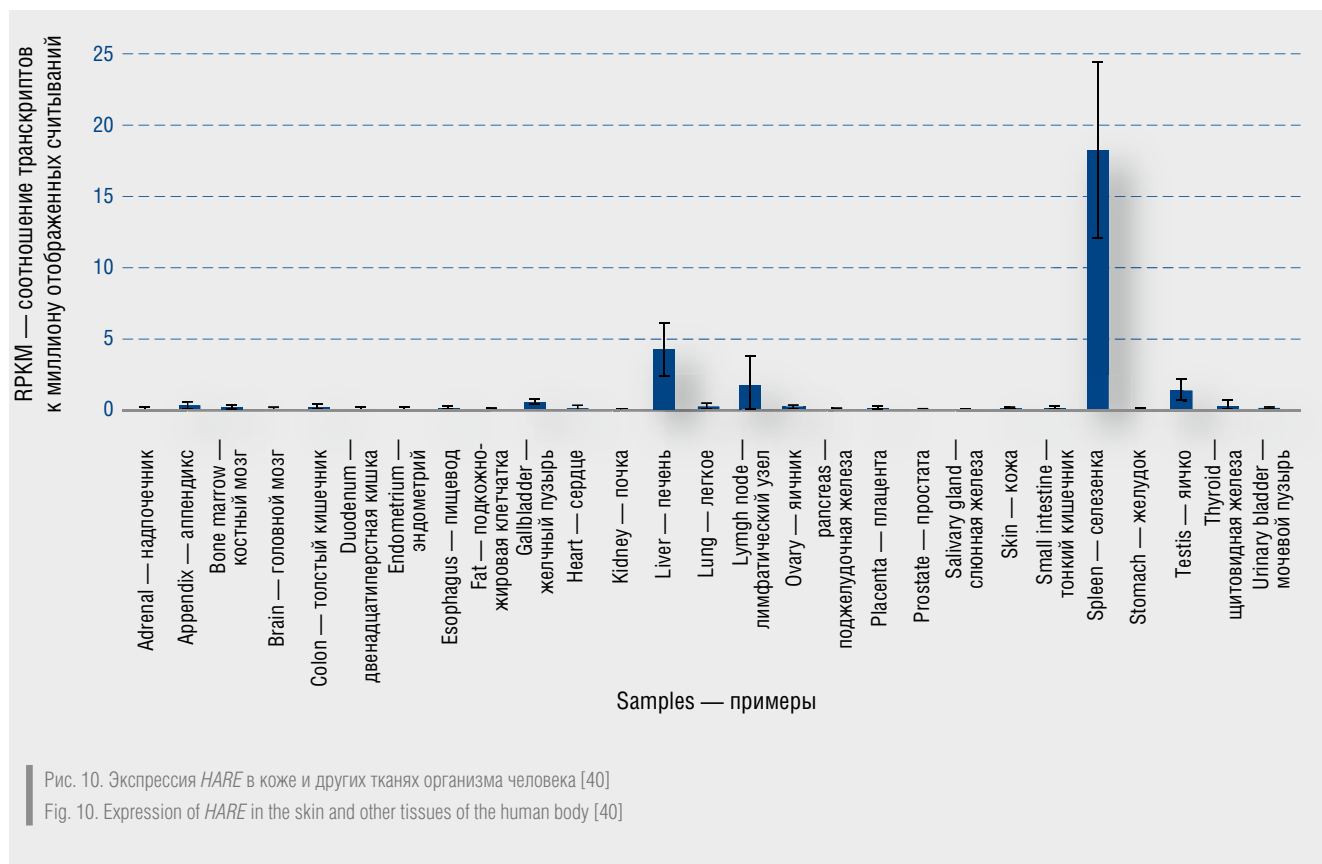
рует лиганды, такие как ГК, липопротеины низкой плотности, грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также конечные продукты гликозилирования. Подтверждая его возможную роль в качестве рецептора-мусорщика, было показано, что белок циклически перемещается между плазматической мембраной и лизосомами. Рецепторы гена *HARE* в основном экспрессируются на синусоидальных эндотелиальных клетках селезенки (RPKM 18,3), печени (RPKM 4,3) и лимфатических узлов (RPKM 1,8) (рис. 10). Экспрессия этих рецепторов в коже низкая (RPKM $0,121 \pm 0,02$).

Ген *HMMR* (преVIOUS названия: *CD168*; *IHABP*; *RHAMM*), локализован на хромосоме 5q34, содержит 18 экзонов [41]. Белок *RHAMM*, кодируемый этим геном, участвует в подвижности клеток, опосредованной ГК. Он экспрессируется в ткани молочной железы и вместе с другими белками образует комплекс с *BRCA1* и *BRCA2*, таким образом потенциально связанный с более высоким риском рака груди. Для гена *HMMR* были отмечены альтернативно сплайсированные варианты транскриптов, кодирующие разные изоформы. Наибольшая экспрессия белка *RHAMM* отмечена в семенниках (RPKM 12,7), лимфатических узлах (RPKM 9,0) и 11 других тканях (рис. 11). В коже средняя экспрессия составляет $1,905 \pm 0,656$.

Обсуждение

Кожа — это многофункциональный орган, который постоянно подвергается воздействию многих биологических и экологических факторов. Кожа представляет собой механический и иммунологический барьер,

обеспечивающий целостность внутренней среды организма, при этом механический барьер в большей степени обеспечивается роговыми чешуйками эпидермиса, а иммунологическая защита обеспечивается иммунокомпетентными клетками (такими как клетки Лангерганса, лимфоциты, кератиноциты, тучные клетки, эозинофилы, базофилы). ГК также обладает иммуноотропными свойствами, связываясь с рецепторами иммунокомпетентных клеток, при этом низкомолекулярная ГК обладает провоспалительным и иммуностимулирующим действием, а высокомолекулярная — обладает противовоспалительным действием. Поэтому для поддержания кожного и глобального гомеостаза кожа наделена структурной целостностью и гомеостатическими механизмами адаптации, такими как кожная нейроэндокринная система [42]. Однако с возрастом способность регенерации снижается, как и возможности адаптивных реакций. Этот процесс может ускоряться под влиянием стрессоров окружающей среды, таких как ультрафиолетовое излучение, загрязняющие вещества и воздействие микроорганизмов. Многие биохимические и гистологические исследования при старении кожи продемонстрировали массивное накопление aberrантного эластичного материала, а также дезорганизованных и поврежденных коллагеновых волокон в дерме. Такие патологические изменения в фибриллярных компонентах приводят к образованию морщин и снижению эластичности кожи [43]. Однако коллагеновые и эластиновые волокна включены в сетевые структуры, состоящие из ГК и протеогликанов, таких как версикан, в дерме [44]. Дегградация



этих сетевых структур и ГК, по-видимому, необходима для разрушения коллагеновых и эластиновых волокон в дерме [45]. Гиалуронидазы, такие как *HYAL2* и *HYAL1*, долгое время считались ключевыми ферментами для деградации ГК [13], однако в последние годы показано два альтернативных пути деградации ГК: *HYBID*-опосредованная деполимеризация ГК [22]; *TMEM2*-опосредованная деполимеризация ГК [23].

Механизмы синтеза ГК, регулируемые генами семейства *HAS*, серьезно нарушаются при старении, особенно при отклонениях от нормальных условий жизнедеятельности, например: при физико-химическом стрессе; воспалениях; патологиях или новообразованиях [46]. В коже уровень экспрессии гиалуронансинтаз, кодируемых одноименными генами семейства *HAS*, можно расположить следующим образом — *HAS3* (RPKM 4,7) > *HAS2* (RPKM 1,2) > *HAS1* (RPKM 0,3), а уровень экспрессии гиалуронидаз — *HYAL2* (RPKM 4,5) > *HYAL1* (RPKM 3,2) > *HYAL3* (RPKM 0,5). Экспрессия *HYAL4* в коже минимальная (RPKM 0,045), а сам фермент не имеет гиалуронидазной активности.

Взаимодействие ГК с рецепторами в коже сложное, а уровень экспрессии генов, кодирующих рецепторы к ГК, в коже варьирует в широком диапазоне: *CD44* (RPKM96,7) > *RHAMM* (RPKM1,9) > *HARE* (RPKM 0,12). *CD44* и *RHAMM* представляют собой два рецептора внеклеточного матрикса, основным лигандом которых является ГК. Несмотря на то что они участвуют в репарации кожных повреждений, их aberrантная регуляция способствует возникновению множества заболеваний, ассоциированных со старением. *RHAMM* способствует перемещению клеток через путь передачи сигнала протеинтирозинкиназы, нацеленный на очаговые адгезии, что может играть важную роль в старении и онкогенезе [47]. За последнее десятилетие был разработан и испытан на экспериментальных моделях болезней ряд терапевтических средств на основе пептидов, которые блокируют связывание *CD44* или *RHAMM*-специфичных лигандов [48].

С позиции бурно развивающейся персонализированной медицины вариативность изоформ белков, участвующих в синтезе, деградации и рецепции ГК, и уровень их экспрессии в коже важно учитывать при планировании фармакогенетических исследований, изучающих эффективность и безопасность синтетических препаратов ГК, применяющихся в антивозрастной терапии и косметической дерматологии (эстетической медицине) [49, 50]. Это обусловлено свойством ГК — способностью связывать большое количество воды, что выражается в формировании и поддержании объема содержащей ее ткани. В коже полисахарид вырабатывается клетками фибробластов дермы и отчасти кератиноцитами эпидермиса, благодаря чему, в частности, поддерживается тургор кожи лица. С возрастом концентрация ГК в коже снижается [5]. T. G. Tzellos и соавт. (2009) обнаружили значительное увеличение экспрессии ГК с более низкой молекулярной массой в фотоэкспонированной коже по сравнению с фотозащищенной кожей. Это увеличение было связано со значительным снижением экспрессии *HAS1* и увеличением экспрессии *HYAL1-3*. Кроме того, экспрессия рецепторов к ГК (*CD44* и *RHAMM*) значительно подавлялась при фотоэкспозиции по сравнению с фотозащитной кожей. Выяснение роли гомеостаза ГК во внешнем старении кожи может помочь разработать новые подходы

к профилактике и лечению ее преждевременного старения [4]. Местное лечение стабилизированным ретинолом повышает экспрессию всех трех генов семейства *HAS* и продукцию ГК в коже человека *in vitro* (в нормальных монослойных культурах эпидермальных кератиноцитов человека) и *in vivo* (в клиническом исследовании с участием людей гистохимический анализ подтвердил повышенное накопление ГК в эпидермисе кожи человека, обработанной ретинолом, по сравнению с контролем) [51]. В то же время витамин С в комбинации с ионами железа усиливает деградацию ГК и обеспечивает ее здоровый «кругооборот» [52].

Благодаря уникальному сочетанию биологических и физико-химических свойств [53] ГК находит все более широкое применение в биомедицине [54]. По современным оценкам, в настоящее время во всем мире на разных стадиях клинических испытаний находятся десятки препаратов, содержащих ГК как принципиально важный компонент. Одновременно идет поиск веществ, влияющих на физико-химические свойства ГК [55]. Изучаются возможности коррекции ее влияния при различных заболеваниях, связанных со старением организма человека [56–58]. Общая закономерность состоит в том, что пролиферирующие клетки синтезируют значительно больше ГК по сравнению с дифференцированными клетками. Вот почему, чем выше интенсивность физиологического самообновления ткани, тем больше в ней ГК [59–60]. Другая закономерность — снижение активности пролиферации клеток и самообновления тканей по мере старения приводит к уменьшению содержания ГК в тканях. Вместе с тем в стареющей ткани накапливаются нефункциональные ковалентно связанные соединения ГК с белками как результат реакции свободных радикалов, приводящей к ускорению гликозилирования белков, что и нарушает функционирование данных комплексов. У младенцев лишь 7% ГК имеет такие связи, а в стареющей коже это количество увеличивается до 23% [6].

Таким образом, представленный обзор демонстрирует роль ГК в физиологическом и преждевременном старении кожи и значение генетических факторов метаболизма эндогенной ГК в поддержании гомеостаза кожи.

Заключение

В эволюционном плане ГК считается весьма консервативным биополимером, поскольку ее химическая структура оказалась полностью идентичной у всех известных видов живых организмов, стоящих на разных уровнях эволюционной лестницы. Такой эволюционно-химический консерватизм макромолекулы является признаком важности ее биологических функций. ГК входит в состав соединительной, эпителиальной и нервной тканей, является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса, принимает значительное участие в пролиферации и миграции клеток [61]. Хотя высокие концентрации ГК сохраняются во многих органах, примерно половина общего количества ГК в организме содержится в коже [62], где ГК участвует в регенерации ткани, играет важную роль в гидродинамике тканей, участвует в ряде взаимодействий с поверхностными рецепторами клеток, в особенности со своим первичным рецептором *CD44*. Участие ГК в процессе развития опухолей может быть обусловлено именно ее взаимодействием с *CD44*.

В то же время расширение наших знаний о фармакогеномике эндогенной ГК и увеличение на фармацевтическом рынке арсенала препаратов экзогенной ГК, применяемых в антивозрастной терапии и косметической дерматологии, с позиции персонализированной медицины требует учета индивидуальных, в том числе генетически детерминированных, особенностей организма каждого конкретного пациента для обеспечения оптимального

баланса эффективности/безопасности экзогенной ГК. Несомненно, этот вопрос требует еще дальнейшего изучения в клинических исследованиях, но уже сейчас можно увидеть, что пациенты обладают разной выраженностью отклика на внутрикожное введение ГК, а также разную скорость биodeградации экзогенной ГК. Возможно, более детальные исследования на эту тему помогут в выборе тактики эстетической коррекции у таких пациентов. ■

Литература/References

1. Maytin EV. Hyaluronan: More than just a wrinkle filler. *Glycobiology*. 2016;26(6):553–559. doi: 10.1093/glycob/cww033
2. Laurent TC, Fraser JR. Hyaluronan. *FASEB J*. 1992;6(7):2397–2404.
3. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *JInternMed*. 1997;242(1):27–33. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x
4. Tzellos TG, Klagas I, Vahtsevanos K, Triaridis S, Printza A, Kyrgidis A, et al. Extrinsic ageing in the human skin is associated with alterations in the expression of hyaluronic acid and its metabolizing enzymes. *Exp Dermatol*. 2009;18(12):1028–1035. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00889.x
5. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):253–258. doi: 10.4161/derm.21923
6. Хабаров В.Н. Гиалуруновая кислота в инъекционной косметологии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. С. 240. [Habarov VN. Hyaluronic acid in injection cosmetology. Moscow: GEOTAR-Media. 2017. P. 240 (In Russ.)]
7. Itano N, Kimata K. Mammalian hyaluronan synthases. *IUBMB Life*. 2002;54(4):195–199. doi: 10.1080/15216540214929
8. Sugiyama Y, Shimada A, Sayo T, Sakai S, Inoue S. Putative hyaluronan synthase mRNA are expressed in mouse skin and TGF-beta upregulates their expression in cultured human skin cells. *JInvestDermatol*. 1998;110(2):116–121. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00093.x
9. Weigel PH. Hyaluronan synthase: The mechanism of initiation at the reducing end and a pendulum model for polysaccharide translocation to the cell exterior. *Int J Cell Biol*. 2015;2015:367579. doi: 10.1155/2015/367579
10. *HAS1* hyaluronan synthase 1. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3036 (8 November 2020)
11. *HAS2* hyaluronan synthase 2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3037> (8 November 2020)
12. *HAS3* hyaluronan synthase 3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3038> (8 November 2020)
13. Csoka AB, Frost GI, Stern R. The six hyaluronidase-like genes in the human and mouse genomes. *MatrixBiol*. 2001;20(8):499–508. doi: 10.1016/s0945-053x(01)00172-x
14. Олигосахариды и дендритные клетки. <https://medgel.ru/article/1000034/>. Дата обращения: 8 ноября 2020 [Oligosaccharides and dendritic cells. <https://medgel.ru/article/1000034/>. Available to: 08.11.2020 (In Russ.)]
15. Fiszer-Szafarz B, Szafarz D, Vannier P. Polymorphism of hyaluronidase in serum from man, various mouse strains and other vertebrate species revealed by electrophoresis. *Biol Cell*. 1990;68(2):95–100. doi: 10.1016/0248-4900(90)90293-c
16. *HYAL1* hyaluronidase 1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3373> (8 November 2020)
17. *HYAL2* hyaluronidase 2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8692> (8 November 2020)
18. *HYAL3* hyaluronidase 3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8372> (8 November 2020)
19. *HYAL4* hyaluronidase 4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23553> (8 November 2020)
20. Yoshida H, Nagaoka A, Kusaka-Kikushima A, Tobiishi M, Kawabata K, Sayo T, et al. KIAA1199, a deafness gene of unknown function, is a new hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(14):5612–5617. doi: 10.1073/pnas.1215432110
21. Abe S, Usami S, Nakamura Y. Mutations in the gene encoding KIAA1199 protein, an inner-ear protein expressed in Deiters' cells and the fibrocytes, as the cause of nonsyndromic hearing loss. *J HumGenet*. 2003;48(11):564–570. doi: 10.1007/s10038-003-0079-2
22. Yoshida H, Okada Y. Role of HYBID (Hyaluronan Binding Protein Involved in Hyaluronan Depolymerization), Alias KIAA1199/CEMIP, in Hyaluronan Degradation in Normal and Photoaged Skin. *IntJMolSci*. 2019;20(22):5804. doi: 10.3390/ijms20225804
23. Yamamoto H, Tobisawa Y, Inubushi T, Irie F, Ohyama C, Yamaguchi Y. A mammalian homolog of the zebrafish transmembrane protein 2 (TMEM2) is the long-sought-after cell-surface hyaluronidase. *J Biol Chem*. 2017;292(18):7304–7313. doi: 10.1074/jbc.M116.770149
24. Yoshino Y, Goto M, Hara H, Inoue S. The role and regulation of TMEM2 (transmembrane protein 2) in HYBID (hyaluronan (HA)-binding protein involved in HA depolymerization/ KIAA1199/CEMIP)-mediated HA depolymerization in human skin fibroblasts. *BiochemBiophys Res Commun*. 2018;505(1):74–80. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.097
25. Srean GR, Bell MV, Jackson DG, Cornelis FB, Gerth U, Bell JI. Genomic structure of DNA encoding the lymphocyte homing receptor *CD44* reveals at least 12 alternatively spliced exons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(24):12160–12164. doi: 10.1073/pnas.89.24.12160
26. Hardwick C, Hoare K, Owens R, Hohn HP, Hook M, Moore D, et al. Molecular cloning of a novel hyaluronan receptor that mediates tumor cell motility. *J Cell Biol*. 1992;117(6):1343–1350. doi: 10.1083/jcb.117.6.1343
27. Veisheh M, Leith SJ, Tolg C, Elhayek SS, Bahrami SB, Collis L, et al. Uncovering the dual role of *RHAMM* as an HA receptor and a regulator of *CD44* expression in *RHAMM*-expressing mesenchymal progenitor cells. *Front Cell Dev Biol*. 2015;3:63. doi: 10.3389/fcell.2015.00063
28. Savani RC, Cao G, Pooler PM, Zaman A, Zhou Z, DeLisser HM. Differential involvement of the hyaluronan (HA) receptors *CD44* and receptor for HA-mediated motility in endothelial cell function and angiogenesis. *J Biol Chem*. 2001;276(39):36770–36778. doi: 10.1074/jbc.M102273200
29. Choi S, Wang D, Chen X, Tang LH, Verma A, Chen Z, et al. Function and clinical relevance of *RHAMM* isoforms in pancreatic tumor progression. *Mol Cancer*. 2019;18(1):92. doi: 10.1186/s12943-019-1018-y

30. Chen YT, Chen Z, Du YN. Immunohistochemical analysis of *RHAMM* expression in normal and neoplastic human tissues: a cell cycle protein with distinctive expression in mitotic cells and testicular germ cells. *Oncotarget*. 2018;9(30):20941–20952. doi: 10.18632/oncotarget.24939
31. Buttermore ST, Hoffman MS, Kumar A, Champeaux A, Nicosia SV, Kruk PA. Increased *RHAMM* expression relates to ovarian cancer progression. *J Ovarian Res*. 2017;10(1):66. doi: 10.1186/s13048-017-0360-1
32. Wang J, Li D, Shen W, Sun W, Gao R, Jiang P, et al. *RHAMM* inhibits cell migration via the AKT/GSK3 β /Snail axis in luminal A subtype breast cancer. *Anat Rec (Hoboken)*. 2020;303(9):2344–2356. doi: 10.1002/ar.24321
33. Song JM, Im J, Nho RS, Han YH, Upadhyaya P, Kassie F. Hyaluronan-*CD44/RHAMM* interaction-dependent cell proliferation and survival in lung cancer cells. *Mol Carcinog*. 2019;58 (3):321–333. doi: 10.1002/mc.22930
34. Nedvezki S, Gonen E, Assayag N, Reich R, Williams RO, Thurmond RL, et al. *RHAMM*, a receptor for hyaluronan-mediated motility, compensates for *CD44* in inflamed *CD44*-knockout mice: a different interpretation of redundancy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(52):18081–18086. doi: 10.1073/pnas.0407378102
35. Pandey MS, Harris EN, Weigel PH. *HARE*-Mediated endocytosis of hyaluronan and heparin is targeted by different subsets of three endocytic motifs. *Int J Cell Biol*. 2015;2015:524707. doi: 10.1155/2015/524707
36. Mattheolabakis G, Milane L, Singh A, Amiji MM. Hyaluronic acid targeting of *CD44* for cancer therapy: from receptor biology to nanomedicine. *J Drug Target*. 2015;23(7–8):605–618. doi: 10.3109/1061186X.2015.1052072
37. Simpson MA, de la Motte C, Sherman LS, Weigel PH. Advances in hyaluronan biology: signaling, regulation, and disease mechanisms. *Int J Cell Biol*. 2015;2015:690572. doi: 10.1155/2015/690572
38. Cyphert JM, Trempus CS, Garantziotis S. Size Matters: Molecular weight specificity of hyaluronan effects in cell biology. *Int J Cell Biol*. 2015;563818. doi: 10.1155/2015/563818
39. *CD44* molecule (Indian blood group). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/960/?report=expression> (8 November 2020)
40. *STAB2* stabilin 2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/55576> (8 November 2020)
41. *HMMR* hyaluronan mediated motility receptor. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3161> (8 November 2020)
42. Slominski AT, Zmijewski MA, Skobowiat C, Zbytek B, Slominski RM, Stekettee JD. Sensing the environment: regulation of local and global homeostasis by the skin's neuroendocrine system. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2012;212:v,vii, 1–115. doi: 10.1007/978-3-642-19683-6_1
43. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol*. 2007;211(2):241–251. doi: 10.1002/path.2098
44. Hasegawa K, Yoneda M, Kuwabara H, Miyaishi O, Itano N, Ohno A, et al. Versican, a major hyaluronan-binding component in the dermis, loses its hyaluronan-binding ability in solar elastosis. *J Invest Dermatol*. 2007;127(7):1657–1663. doi: 10.1038/sj.jid.5700754
45. Yoshida H, Nagaoka A, Komiya A, Aoki M, Nakamura S, Morikawa T, et al. Reduction of hyaluronan and increased expression of HYBID (alias CEMIP and KIAA1199) correlate with clinical symptoms in photoaged skin. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):136–144. doi: 10.1111/bjd.16335
46. Vigetti D, Passi A. Hyaluronan synthases posttranslational regulation in cancer. *Adv Cancer Res*. 2014;123:95–119. doi: 10.1016/B978-0-12-800092-2.00004-6
47. Hall CL, Turley EA. Hyaluronan: *RHAMM* mediated cell locomotion and signaling in tumorigenesis. *J Neurooncol*. 1995;26(3):221–229. doi: 10.1007/BF01052625
48. Turley EA, Naor D. *RHAMM* and *CD44* peptides-analytic tools and potential drugs. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17:1775–1794. doi: 10.2741/4018
49. Хабаров В. Н. Гиалуриновая кислота: применение в косметологии и медицине: монография / Хабаров В.Н., Михайлова Н.П. — Германия: LAP LAMBERT Acad. Publ, 2012. С. 164 [Khabarov VN. Hyaluronic acid: application in cosmetology and medicine: monograph / Khabarov VN, Mikhailova NP — Germany: LAP LAMBERT Acad. Publ, 2012. P. 164 (In Russ.)]
50. Highley CB, Prestwich GD, Burdick JA. Recent advances in hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. *Curr Opin Biotechnol*. 2016;40:35–40. doi: 10.1016/j.copbio.2016.02.008
51. Li WH, Wong HK, Serrano J, Randhawa M, Kaur S, Southall MD, et al. Topical stabilized retinol treatment induces the expression of HAS genes and HA production in human skin in vitro and in vivo. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(4):275–283. doi: 10.1007/s00403-017-1723-6
52. Эрнандес Е.И. Новая косметология. Возрастная и гендерная косметология. Издательство: Косметика и медицина. 2017. С. 456 [Hernandez EI. New cosmetology. Age and gender cosmetology. Publisher: Cosmetics and Medicine. 2017. P. 456 (In Russ.)]
53. Cowman MK, Lee HG, Schwertfeger KL, McCarthy JB, Turley EA. The Content and size of hyaluronan in biological fluids and tissues. *Front Immunol*. 2015;6:261. doi: 10.3389/fimmu.2015.00261
54. Robert L. Hyaluronan, a truly "youthful" polysaccharide. Its medical applications. *Pathol Biol*. 2015;63(1):32–34. doi: 10.1016/j.patbio.2014.05.019
55. Conrozier T, Eymard F, Afif N, Balblanc JC, Legré-Boyer V, Chevalier X; Happyvisc Study Group. Safety and efficacy of intra-articular injections of a combination of hyaluronic acid and mannitol (HANOX-M) in patients with symptomatic knee osteoarthritis: Results of a double-blind, controlled, multicenter, randomized trial. *Knee*. 2016;23(5):842–848. doi: 10.1016/j.knee.2016.05.015
56. Liang J, Jiang D, Noble PW. Hyaluronan as a therapeutic target in human diseases. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;97:186–203. doi: 10.1016/j.addr.2015.10.017
57. Zhu Y, Hu J, Yu T, Ren Y, Hu L. High molecular weight hyaluronic acid inhibits fFibrosis of endometrium. *Med Sci Monit*. 2016;22:3438–3445. doi: 10.12659/msm.896028
58. Chanmee T, Ontong P, Itano N. Hyaluronan: A modulator of the tumor microenvironment. *Cancer Lett*. 2016;375(1):20–30. doi: 10.1016/j.canlet.2016.02.031
59. Musiime M, Chang J, Hansen U, Kadler KE, Zeltz C, Gullberg D. Collagen assembly at the Cell Surface: Dogmas Revisited. *Cells*. 2021;10(3):662. doi: 10.3390/cells10030662
60. Assunção M, Yiu CHK, Wan HY, Wang D, Ker DFE, Tuan RS, et al. Hyaluronic acid drives mesenchymal stromal cell-derived extracellular matrix assembly by promoting fibronectin fibrillogenesis. *J Mater Chem B*. 2021. doi: 10.1039/d1tb00268f
61. Stern R. Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway. *Eur J Cell Biol*. 2004;83(7):317–325. doi: 10.1078/0171-9335-00392
62. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med*. 1997;242(1):27–33. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x]

Участие авторов: анализ публикаций обсуждаемой темы, обсуждение дизайна и написание статьи — Н.А. Шнайдер; поиск публикаций обсуждаемой темы, написание статьи — А.В. Дюжакова; анализ публикаций обсуждаемой темы, написание статьи — Е.Э. Вайман; анализ публикаций обсуждаемой темы, написание статьи — Е.И. Никитина; анализ публикаций обсуждаемой темы, написание статьи — О.Б. Борзых; обсуждение дизайна и одобрение статьи для публикации — Р.Ф. Насырова.

Authors' participation: analysis of publications on the topic under discussion, discussion of design and writing an article — Natalia A. Shnyder; search for publications of the topic under discussion, writing an article — Anna V. Dyuzhakova; analysis of publications on the topic under discussion, writing an article — Elena E. Vaiman; analysis of publications on the topic under discussion, writing an article — Evgenia I. Nikitina; analysis of publications on the topic under discussion, writing an article — Olga B. Borzykh; discussion of the design and approval of the article for publication — Regina F. Nasyrova.

Информация об авторах

***Елена Эдуардовна Вайман** — невролог, младший научный сотрудник; адрес: Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6836-9590>; e-mail: vaimanelenadoc@gmail.com

Наталья Алексеевна Шнайдер — невролог, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; e-mail: nataliashnyder@gmail.com

Анна Владиславовна Дюжакова — дерматолог; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8720-6172>; e-mail: hamsterzoa@gmail.com

Евгения Ивановна Никитина — гинеколог-эндокринолог; e-mail: v205408@yandex.ru

Ольга Борисовна Борзых — дерматолог, к.м.н., научный сотрудник; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3651-4703>; e-mail: kurumchina@mail.ru

Регина Фаритовна Насырова — психиатр, клинический фармаколог, д.м.н., главный научный сотрудник; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-1874-9434>; e-mail: nreginaf77@gmail.com

Information about the authors

***Elena E. Vaiman** — neurologist, junior research associate; address: 3 Bekhterev street; 192019, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-6836-9590>; e-mail: vaimanelenadoc@gmail.com

Natalia A. Shnyder — neurologist, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, leading researcher; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; e-mail: nataliashnyder@gmail.com

Anna V. Dyuzhakova — dermatologist; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8720-6172>; e-mail: hamsterzoa@gmail.com

Evgenia I. Nikitina — gynecologist-endocrinologist; e-mail: v205408@yandex.ru

Olga B. Borzykh — dermatologist, MD, Cand. Sci. (Med.), research associate; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3651-4703>; e-mail: kurumchina@mail.ru

Regina F. Nasyrova — psychiatrist, clinical pharmacologist, MD, Dr. Sci. (Med.), senior research associate; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-1874-9434>; e-mail: nreginaf77@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 27.11.2020

Принята к публикации: 23.04.2021

Дата публикации: 15.06.2021

Submitted: 27.11.2020

Accepted: 23.04.2021

Published: 15.06.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1229>

Разработка и исследование модели дифференциальной диагностики скрытого позднего сифилиса и ложноположительных серологических реакций на иммуночипах с панелью из 12 антигенов *Treponema pallidum*

© Шпилевая М.В. *, Катунин Г.Л., Кубанов А.А.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Обоснование. При применении комплекса регламентированных лабораторных методов диагностики сифилитической инфекции могут возникать проблемы, связанные с необходимостью проведения дифференциации поздних скрытых форм данной инфекции с ложноположительными или неспецифическими серологическими реакциями на сифилис, которые выявляются у лиц, не страдающих сифилитической инфекцией и не болевших сифилисом в прошлом. Диагностика сифилиса с использованием иммуночипов, дополненная методом дискриминантного анализа полученных результатов, может привести к упрощению и повышению точности такой дифференциации.

Цель исследования. Разработка решающего правила разделения пациентов со скрытым поздним сифилисом и с ложноположительными серологическими реакциями на сифилис методом дискриминантного анализа.

Материалы и методы. Сыворотки крови 34 больных поздним скрытым сифилисом и 31 пациента с ложноположительными серологическими реакциями на сифилис были исследованы на иммуночипах методом непрямого иммунофлуоресцентного анализа (ИРИФ) с детекцией антител двух классов IgG и IgM к 12 рекомбинантным антигенам *T. pallidum*.

Результаты. На основании полученных данных была создана математическая модель, позволяющая с высокой вероятностью дифференцировать пациентов указанных групп.

Заключение. Показано, что метод дискриминантного анализа позволяет создавать достоверные математические модели, которые могут быть использованы в классификации пациентов со скрытым поздним сифилисом и с ложноположительными серологическими реакциями на сифилис.

Ключевые слова: ложноположительные серологические реакции на сифилис, скрытый поздний сифилис, дискриминантный анализ.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

Источник финансирования: исследование проведено в рамках Государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00138-19-00 на 2020 год.

Для цитирования: Шпилевая М.В., Катунин Г.Л., Кубанов А.А. Разработка и исследование модели дифференциальной диагностики скрытого позднего сифилиса и ложноположительных серологических реакций на иммуночипах с панелью из 12 антигенов *Treponema pallidum*. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(3):39–46. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1229>

Developing and researching a discriminant analysis model as a tool for difference of syphilis latent stage from false positive results using 12 antigens *Treponema pallidum* immunochip

© Marina V. Shpilevaya*, Georgiy L. Katunin, Alexey A. Kubanov

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology
Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

Background. Using a set of regulated laboratory diagnostic methods for syphilitic infection, problems concerning differentiation late latent forms of this infection with false positive or nonspecific serological reactions to syphilis may be relating. The study of the spectrum of two classes antibodies (IgM, IgG) to 12 *T. pallidum* antigens in an indirect immunofluorescence reaction (nRIF) on immunochip, supplemented by the method of discriminant analysis of the results obtained, can simplify and improve accuracy of differentiation.

Aim. To find the optimal attributing rules to distinguish groups of latent stages of syphilis and false positive serological tests of using multivariate discriminant analysis.

Materials and methods. The objects of the study were serum samples from patients with late latent ($N = 34$) syphilis and false positive serological tests ($N = 31$).

The samples were studied to determine IgG and IgM levels using indirect immunofluorescent reaction with immunochip containing recombinant antigens *T. pallidum*.

Results. The mathematical model allows to differentiate with a high degree of confidence patients with late latent syphilis and with false-positive serological reactions to syphilis.

Conclusion. Multivariate discriminant analysis makes possible to create reliable mathematical models to classify patients with late latent syphilis and with false-positive serological reactions to syphilis.

Keywords: false positive results of serological test for syphilis, late latent syphilis, multivariate discriminant analysis.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Source of funding: the study was performed within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology" of the Ministry of Health of Russian Federation № 056-00138-19-00 from 2020.

For citation: Shpilevaya MV, Katunin GL, Kubanov AA. Developing and researching a discriminant analysis model as a tool for difference of syphilis latent stage from false positive results using 12 antigens *Treponema pallidum* immunochip Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(3):39–46. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1229>

Введение

По официальным статистическим данным, заболеваемость сифилисом в Российской Федерации стабильно снижается. Так, в 2018 г. показатель заболеваемости сифилисом в целом составил 16,7 на 100 тыс. населения, однако в общей структуре доля поздних форм, в том числе скрытого позднего сифилиса, сохраняется на высоком уровне [1].

Основными методами для диагностики сифилиса являются серологические лабораторные тесты, выявляющие антитела к возбудителю сифилиса (*Treponema pallidum*) в сыворотке крови [2]. В России к числу регламентированных серологических методов исследования крови относят нетрепонемные тесты (НТТ) — реакцию микропреципитации (РМП) или ее аналоги, такие как тест быстрых плазменных реагинов (РПР), тест Исследовательской лаборатории венерических заболеваний (Venereal Disease Research Laboratory test, VDRL) и трепонемные тесты (ТТ) — иммуноферментный анализ (ИФА), реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА), реакцию иммунофлюоресценции (РИФ) в модификациях РИФаБс и РИФ200, реакцию иммобилизации бледных трепонем (РИБТ), метод иммунохемилюминесценции (ИХЛ) и метод иммунохроматографии (ИХГ) [2, 3].

Скрытый поздний сифилис характеризуется отсутствием клинических проявлений, поэтому для установления этого диагноза используют анамнестические данные с указанием на вероятное заражение более 2 лет назад, когда пациент мог отмечать клинические проявления, сходные с симптомами раннего сифилиса, отсутствием указаний на лечение сифилиса в прошлом, а также отсутствием, как правило, сифилиса у половых партнеров. Однако решающее значение для установления диагноза скрытого позднего сифилиса имеют лабораторные серологические методы исследования. По литературным данным [2, 4–6] чувствительность нетрепонемных тестов недостаточно высока и при скрытых формах сифилиса варьирует от 30 до 75%, трепонемные серологические реакции, напротив, обладают более высокой чувствительностью, в зависимости от вида теста и стадии сифилиса, — от 70 до 100%. Вместе с тем на практике при применении спектра разнообразных лабораторных методов нередко возникает ряд проблем, связанных с несопадением результатов отдельных исследований, что может приводить к несвоевременному выявлению случаев скрытых и поздних форм сифилиса. Одной из причин расхождения результатов серологических реакций на сифилис могут быть различия сроков их позитивации и негативации, связанные с особенностями развития иммунного ответа при сифилисе [7]. Кроме того, при расхождении результатов лабораторных тестов: противоречивых, сомнительных, нередко слабоположительных результатах серологических реакций, а также при изолированной позитивности одного теста среди отрицательных других и колебаний результатов тестов в повторных исследованиях, возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики с ложноположительными, или неспецифическими серологическими реакциями на сифилис, выявляющимися у лиц, не страдающих сифилитической инфекцией и не болевших сифилисом в прошлом [2, 7].

Ложноположительные результаты серологических реакций на сифилис могут наблюдаться во время бе-

ременности, при многих инфекционных заболеваниях, при аутоиммунных заболеваниях, системных болезнях соединительной ткани, онкологических заболеваниях, хронической патологии печени и желчевыводящих путей, при сердечно-сосудистой и эндокринной патологиях, при заболеваниях крови, при хронических заболеваниях легких, при инъекционном применении наркотиков, в старческом возрасте [2, 7–13]. Кроме того, одной из причин ложноположительных тестов на сифилис являются технические погрешности, сопровождающие сбор, доставку, хранение образцов сыворотки крови и постановку серологических реакций, а также низкое качество применяемых диагностикумов [2, 7, 14]. Для дифференциальной диагностики различных форм сифилитической инфекции и ложноположительных серологических реакций на сифилис используют комплекс клинико-anamнестических и лабораторных критериев, а также новые технологии, основанные на применении математических алгоритмов и многофакторного дискриминантного анализа [2, 7, 15–17].

Одним из основных направлений современной медицины является мультиплексная диагностика, которая предполагает одновременное определение множества различных аналитов в одном образце. При разработке систем для комплексного выявления маркеров инфекционных заболеваний перспективным подходом представляется использование технологии микрочипов (биочипов). Относительно недавно разработан иммуночип для трепонема-специфической серологической диагностики сифилиса на основе определения антител двух классов к 10 и к 12 рекомбинантным антигенам *T. pallidum* [18–19]. Для дифференциации скрытых форм сифилиса на основе исследования уровня иммуноглобулинов классов IgG и IgM в сыворотке крови на иммуночипе с 12 антигенами *T. pallidum* описано применение метода линейного дискриминантного анализа [19].

Целью настоящего исследования была разработка решающего правила [20] разделения пациентов со скрытым поздним сифилисом и с ложноположительными серологическими реакциями на сифилис методом дискриминантного анализа на основе результатов исследования на иммуночипах уровня антител двух классов к 12 рекомбинантным антигенам *T. pallidum* в сыворотке крови.

Материалы и методы

Уровень антител классов IgG и IgM исследовали на иммуночипах с 12 рекомбинантными антигенами *T. pallidum*: Tr15, Tr17, Tr47 и TmpA (Имтек, Россия), традиционно применяемыми для трепонема-специфической диагностики сифилиса, Tr0163 и Tr0971 (Cusabio, Китай), отобранными на основе биоинформатического анализа протеома *T. pallidum* [21], а также Tr0453, Tr0319, Tr1038, Tr0965, Tr0277, Tr0684, полученными путем клонирования и гетерологической экспрессии в клетках *E. coli* [18].

Иммуночипы были изготовлены с использованием технологии сополимеризационной иммобилизации в ООО «Биочип ИМБ» на базе Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН. Каждый рекомбинантный белок в смеси гель-образующих полимеров наносили на активированную (bind-silane) поверхность стеклянного слайда в четырех повторах. Кроме белков *T. pallidum* на поверхность слайда наносили контрольные элементы: смесь гель-образующих полимеров

как контроль фоновой реакции; раствор бычьего сывороточного альбумина (БСА) (Диаэм, Россия) для контроля неспецифического связывания; IgG и IgM человека (Thermo, США) для контроля связывания вторичных антител; антитела козы против иммуноглобулинов человека (анти-IgG и анти-IgM) (KPL, США) для контроля внесения исследуемого образца сыворотки. Границы печати маркировали флуоресцентными красителями Су5 и Су3. После завершения процесса печати иммуночипы промывали в фосфатно-солевом буфере с 0,05% Tween-20, реакционную область блокировали 1% раствором поливинилового спирта в том же буфере и высушивали в потоке воздуха. Область печати закрывали пластиковой реакционной камерой.

Образцы сыворотки крови в разведении 1:10 вносили в реакционную камеру иммуночипа в фосфатно-солевом буфере (1x PBS) с 0,05% Tween-20 и инкубировали 12 ч при 37 °С. Несвязавшийся материал отмывали 1xPBS с 0,05% Tween 20. С иммуночипа удаляли реакционную камеру и на поверхность наносили вторичные антитела к иммуноглобулину IgG человека, меченые флуоресцентным красителем Су5, и антитела к иммуноглобулину IgM человека, меченые флуоресцентным красителем Су3. Чипы инкубировали в течение 1 ч при 37 °С, промывали деионизированной водой и высушивали в потоке воздуха. Визуализацию результатов исследования проводили на аппаратно-программном комплексе для анализа биочипов (ООО «Биочип ИМБ», Россия), регистрирующего интенсивность флуоресцентного сигнала флуорохромов Су5 и Су3. Интенсивность флуоресценции для каждого антигена рассчитывали как средний сигнал от 4 повторных ячеек с данным антигеном за вычетом среднего фонового значения данного иммуночипа (ячейки контроля фона). Интенсивность флуоресценции выражают в условных единицах.

Объектом исследования были образцы сывороток крови больных поздним скрытым сифилисом ($n = 34$) и пациентов с ложноположительными реакциями (ЛПР) на сифилис ($n = 31$). Диагноз устанавливался на основании клинико-anamnestических данных и результатов лабораторного исследования сыворотки крови в соответствии с клиническими рекомендациями «Сифилис» Министерства здравоохранения РФ [2]. Регистрация и кодирование вновь выявленных случаев позднего скрытого сифилиса и ложноположительных результатов серологических реакций на сифилис проводилась

согласно Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) [22]. У пациентов, представленных в выборках, помимо результатов стандартных серологических тестов исследования сыворотки крови также имелись данные исследования сыворотки крови с использованием иммуночипа.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программного пакета Statistica 13.0. Для дифференциальной диагностики больных поздним скрытым сифилисом (ПСС) и пациентов с ложноположительными реакциями (ЛПР) применяли метод линейного дискриминантного анализа, цель которого состоит в построении решающего правила, позволяющего наилучшим образом отделить одну группу исследуемых от другой, а также в идентификации новых пациентов и отнесении их к уже имеющимся группам.

Для проведения дискриминантного анализа использовали результаты, полученные методом непрямой реакции иммунофлуоресценции (ИРИФ) на иммуночипе, а именно значения флуоресценции антител классов IgG и IgM при взаимодействии исследованных сывороток с 12 рекомбинантными антигенами *T. pallidum* (всего 24 показателя).

Результаты исследования

Исходные данные для дискриминантного анализа представляют собой совокупность объектов, разделенных на группы. Все признаки являются количественными. Критерии к числу объектов наблюдения также соблюдены [23, 24].

Для построения диагностической модели из сывороток крови пациентов с ПСС и ЛПР на сифилис были сформированы две выборки — обучающая ($n = 59$) и тестовая ($n = 6$). Обучающая выборка содержала 30 образцов сывороток больных с диагнозом ПСС и 28 — пациентов с ЛПР. В состав тестовой выборки входили по 3 образца сывороток пациентов каждой группы. Поиск решающего правила проводили по элементам обучающей выборки. Уровень значимости (p), при котором результаты объявляются статистически значимыми, установлен равным 0,05.

В результате процедуры пошагового включения на основе обучающей выборки в оптимальное множество наиболее информативных признаков были включены 8 дискриминантных переменных из 24, информативность признаков которых указана в табл. 1.

Таблица 1. Итоги анализа дискриминантных функций для двух групп
Table 1. Discriminant function analysis results for two groups

| $n = 59$ | Лямбда Уилкса: ,13098 прил. F (8,50) = 41,468 $p < 0,0000$ | | | |
|----------|--|------------------|----------------|----------|
| | Лямбда Уилкса | Частичная лямбда | F-искл. (1,50) | p-уров. |
| Тр17G | 0,242756 | 0,539545 | 42,67072 | 0,000000 |
| Тр0453G | 0,179758 | 0,728635 | 18,62144 | 0,000075 |
| Тр1038M | 0,187491 | 0,698581 | 21,57365 | 0,000025 |
| Тр0971G | 0,196688 | 0,665918 | 25,08434 | 0,000007 |
| Тр0319G | 0,147593 | 0,887428 | 6,34260 | 0,015033 |
| Тр0163G | 0,160056 | 0,818327 | 11,10028 | 0,001629 |
| ТрпAG | 0,146914 | 0,891525 | 6,08367 | 0,017115 |

На следующем этапе дискриминантного анализа наиболее информативные переменные, отобранные на основании обучающей выборки, были использованы для вычисления функций классификации. Функции классификации рассчитываются для каждой группы пациентов и используются для их дифференциации. В табл. 2 приведены коэффициенты и константы классификационных уравнений к 8 переменным, вошедшим в окончательную модель.

С учетом данных табл. 2 функции классификации (решающее правило) для отнесения пациентов к группе с ПСС или с ЛПР на основании исследования сывороток методом нРИФ на иммуночипах имеют следующий вид:

$$ПСС = 0,0138 \cdot Tr17 \text{ IgG} - 0,0097 \cdot Tr0453 \text{ IgG} + 0,1562 \cdot Tr1038 \text{ IgM} + 0,0162 \cdot Tr0971 \text{ IgG} - 0,0039 \cdot Tr0319 \text{ IgG} + 0,0061 \cdot Tr0163 \text{ IgG} - 0,0094 \cdot TmpA \text{ IgG} - 0,0291 \cdot Tr0163 \text{ IgM} - 13,8784;$$

$$ЛПР = 0,0003 \cdot Tr17 \text{ IgG} + 0,00125 \cdot Tr0453 \text{ IgG} - 0,01989 \cdot Tr1038 \text{ IgM} + 0,00026 \cdot Tr0971 \text{ IgG} + 0,00247 \cdot Tr0319 \text{ IgG} - 0,00185 \cdot Tr0163 \text{ IgG} + 0,00224 \cdot TmpA \text{ IgG} + 0,02035 \cdot Tr0163 \text{ IgM} - 1,85152.$$

Пациент должен получить тот диагноз, которому соответствует большее значение классификационного уравнения.

Качество разработанной классификации оценивалось с помощью классификационной матрицы (табл. 3). Матрица содержит информацию о количестве и проценте корректно классифицированных случаев. Строки матрицы — исходные случаи, столбцы — предсказанные. Для обучающей выборки модель показала 100% результативность.

Для определения ошибки классификации определяли квадрат расстояний Махаланобиса (D^2) (табл. 4).

Для выборки, по которой была проведена оценка дискриминирующей функции, классификация всегда

Таблица 2. Коэффициенты и константы классификационных функций для дифференциации пациентов с ПСС и ЛПР
Table 2. Coefficients and constants of classification functions for differentiation groups of latent stages of syphilis and false positive serological tests

| Переменные линейных классификационных функций | Коэффициенты классификационных уравнений | |
|---|--|----------|
| | ПСС | ЛПР |
| Tr17 IgG | 0,0138 | 0,00030 |
| Tr0453 IgG | -0,0097 | 0,00125 |
| Tr1038 IgM | 0,1562 | -0,01989 |
| Tr0971 IgG | 0,0162 | 0,00026 |
| Tr0319 IgG | -0,0039 | 0,00247 |
| Tr0163 IgG | 0,0061 | -0,00185 |
| TmpA IgG | -0,0094 | 0,00224 |
| Tr0163 IgM | -0,0291 | 0,02035 |
| Константа | -13,8784 | -1,85152 |

Таблица 3. Классификационная матрица для обучающей выборки
Table 3. Training sample classification matrix

| | ПСС | ЛПР | Корректно классифицировано (%) |
|------------------|-----|-----|--------------------------------|
| ПСС | 31 | 0 | 100 |
| ЛПР | 0 | 28 | 100 |
| Результативность | | | 100 |

Таблица 4. Квадрат расстояний Махаланобиса между группами
Table 4. Squared Mahalanobis distance between groups

| Группа | Квадрат расстояний (D^2) | |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Поздний скрытый сифилис | Ложноположительные результаты |
| Поздний скрытый сифилис | 0,0000 | 25,70635 |
| Ложноположительные результаты | 25,70635 | 0,0000 |

Таблица 5. Классификационная матрица для тестовой выборки
Table 5. Test sample classification matrix

| | ПСС | ЛПР | Корректно классифицировано (%) |
|------------------|-----|-----|--------------------------------|
| ПСС | 2 | 1* | 67 |
| ЛПР | 0 | 3 | 100 |
| Результативность | | | 86,8 |

Примечание: звездочкой отмечены неправильно классифицированные образцы.
Note: incorrect classification are marked with *.

действует лучшим образом. Поэтому качество работы решающего правила было испытано на тестовой выборке. Для этого к 59 пациентам обучающей выборки было добавлено 6 пациентов тестовой без указания группы. В результате классификации один из образцов сыворотки больного с ПСС был ошибочно отнесен к группе пациентов с ЛПР. Коэффициент результативности для тестовой выборки составил более 86% (табл. 5). Эти данные говорят о том, что получена хорошая дискриминантная модель.

Таким образом, в работе был выполнен дискриминантный анализ результатов исследования на иммуночипах уровней антител двух классов к 12 рекомбинантным антигенам *T. pallidum* в сыворотках пациентов с ПСС и ЛПР; было определено оптимальное число переменных, которые вносят наибольший вклад в различение двух выборок, построено решающее правило классификации изучаемых групп, проведена оценка информативности переменных в модели и качества разработанной процедуры классификации.

Обсуждение

Использованный при выполнении анализа метод пошагового включения переменных является одним из известных способов оценить сложность модели, перспективность дискриминантного анализа и, возможно, получить линейные дифференциальные функции с приемлемой специфичностью и чувствительностью [25]. При этом методе добавление каждой следующей переменной из 24 исходных меняет качество различения по разным критериям. Поиск прекращается, когда качество различения перестает улучшаться. При этом число отобранных переменных дает оценку сложности модели, такие значения, как общая статистика лямбда Уилкса = 0,13, критерий Фишера $F = 41,468$ и уровень статистической значимости $p\text{-level} < 0,00001$ с учетом задействованных переменных (верхняя строка табл. 1), свидетельствуют о высокой чувствительности выбранной модели. Вклад каждой переменной в общую дискриминацию характеризуют значения статистик лямбда Уилкса и $F\text{-искл.}$ (чем больше эти значения, тем больше вклад). Ценность признака характеризует также значение частной лямбды — чем меньшим оказывается данное значение, тем ценнее признак. Согласно данным табл. 1 наибольший вклад вносит переменная Tr17 IgG — уровень флуоресценции антител класса IgG при взаимодействии с антигеном Tr17 на иммуночипе. Следующая по значимости — переменная Tr0971 IgG и так далее.

В результате дискриминантного анализа были получены линейные дискриминационные функции

(табл. 2) для различения пациентов с ПСС и ЛПР со способностью дифференцировать новые наблюдения. Качество разработанной с использованием обучающей выборки классификации было оценено с помощью классификационной матрицы (табл. 3) и определяется как 100%.

Проверку различимости групп (ошибку классификации) можно оценить при помощи квадрата расстояния Махаланобиса (D^2) (табл. 4), то есть расстояния между любым отдельным наблюдением и центром распределения случайной величины (центроидом) каждой группы. Чем ближе наблюдение к центроиду группы, тем в большей степени можно быть уверенным, что оно принадлежит этой группе. Если квадрат расстояния Махаланобиса между центроидами $D^2 > 6$, то вероятность ошибки менее 0,14% [26]. В нашем случае $D^2 > 25$, то есть вероятность ошибки классификации обучающей выборки точно меньше 0,14%.

Оценка качества работы решающего правила на тестовой выборке составила 86,8% (табл. 5). Полученная модель хуже классифицирует больных с ПСС (67% корректно классифицированных), чем пациентов с ЛПР (100% корректно классифицированных). Следует учитывать, что теоретические оценки качества дискриминации и классификации новых наблюдений в реальных условиях достаточно приблизительны, т. к. на точность вычислений могут влиять объем выборки, метод обучения, ошибки измерений, артефакты. В связи с этим, безусловно, больший объем генеральной выборки очень желателен.

Заключение

Разработана модель дифференциальной диагностики скрытого позднего сифилиса и ложноположительных серологических реакций на основе данных о взаимодействии антител двух классов с 12 рекомбинантными антигенами *T. pallidum* на иммуночипах. Для вычисления функций классификации было отобрано 8 переменных, наилучшим образом разделяющих обучающие выборки. В программе дискриминантного анализа по этим переменным были построены дискриминантные уравнения и проведена дифференциация пациентов обеих выборок, точность которой составила 100%. Точность классификации тестовой выборки оказалась равной 86,8%.

Таким образом показано, что метод дискриминантного анализа позволяет создавать достаточно достоверные математические модели, которые могут иметь практическое значение. В качестве основного направления дальнейшего совершенствования модели и диагностической системы в целом представляется

целесообразным как увеличение выборки пациентов, так и использование дополнительных методов оценки классификации тестовой выборки.

Ожидаемый эффект от использования разработанной модели — более точная дифференциация пациен-

тов с ПСС и ЛПР на основе данных о взаимодействии антител двух классов с 12 рекомбинантными антигенами *T. pallidum* на иммуночипах. Использование предложенного способа в клинической практике может привести к упрощению и повышению точности диагноза. ■

Литература/References

1. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года. Вестник дерматологии и венерологии 2019;95(4):8–23. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Dermatovenereologic health care delivery management in the Russian Federation. Results of 2018. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2019;95(4):8–23 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Сифилис» 2020 г. [Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Klinicheskie rekomendacii "Sifilis" 2020. (In Russ.)] <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-sifilis-utv-minzdravom-rossii>
3. Приказ Минздрава РФ № 87 от 26.03.2001 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса». Приложение № 1 «Постановка отборочных и диагностических тестов на сифилис» [Prikaz Minzdrava RF № 87 ot 26.03.2001 "O sovershenstvovanii serologicheskoi diagnostiki sifilisa". Prilozhenie № 1 "Postanovka otborochnyh i diagnosticheskikh testov na sifilis" (In Russ.)]
4. Centers for disease control and prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines; MMWR Recomm Rep 2015; 64 (No. RR-3)
5. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočnik M. 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(12):1581–1593. doi: 10.1111/jdv.12734
6. Ballard R, Hook EW. Syphilis. In: Unemo M, Ballard R, Ison C, Lewis D, Ndowa F, Peeling R, editors. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. World Health Organization (WHO). 2013; P. 107–131.
7. Фриго Н.В., Жукова О.В., Пташинский Р.И., Негашева Е.С. Проблемы серологической диагностики сифилиса. Интерпретация результатов серологических исследований. Клиническая дерматология и венерология. 2016;15(1):60–68. [Frigo NV, Zhukova OV, Ptashinskiy RI, Negasheva ES. Issues of serological diagnosis of syphilis. Interpretation of the results of serological tests. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2016;15(1):60–68 (In Russ.)] doi: 10.17116/klnderma 201615160-68
8. Хамаганова И.В., Пивень Н.П., Нажмутдинова Д.К. Биологически ложноположительные серологические реакции на сифилис в амбулаторной практике. Вестник последипломного образования. 2009;2:55. [Hamaganova IV, Piven' NP, Nazhmutdinova DK. Biologicheski lozhnopolozhitel'nye serologicheskie reakcii na sifilis v ambulatornoj praktike. Vestnik posle diplomnogo obrazovaniya 2009;2:55 (In Russ.)]
9. Болдина Т.В., Решетникова Т.Б. Острые биологически ложноположительные реакции на сифилис как предвестники родов. Journal of Siberian Medical Sciences 2012;2:17. [Boldina TV, Reshetnikova TB. Acute biological false-positive reactions to syphilis as the warning of delivery. Journal of Siberian Medical Sciences 2012;2:17 (In Russ.)]
10. Nandwani R, Evans DT. Are you sure it's syphilis? A review of false positive serology. Int J STD & AIDS. 1995;6(4):241–248. doi:10.1177/095646249500600404
11. Griemberg G, Ravelli MR, Etcheves PC, Orfius G, Pizzimenti MC. Syphilis and pregnancy. Prenatal control, seroprevalence and false biological positives. Medicina — Buenos Aires. 2000;60(3):343–347.
12. Zhu WF, Lei SY, Li LJ. Hepatitis C virus infection and biological false-positive syphilis test: a single-center experience. Hepatobiliary & Pancreat Dis Int. 2011;10(4):399–402. doi: 10.1016/s1499-3872(11)60067-2
13. Liu F, Liu LL, Guo XJ, Xi Y, Lin LR, Zhang HL, et al. Characterization of the classical biological false-positive reaction in the serological test for syphilis in the modern era. Int Immunopharmacol. 2014;20(2):331–336. doi: 10.1016/j.intimp.2014.03.011
14. Дмитриев Г.А. Лабораторная диагностика сифилиса. В кн.: Сифилис: феномен, эволюция, новации. Под ред. Г.А. Дмитриева, Т.И. Василенко, О.В. Доля. М: Бином, 2010;127–207. [Dmitriev GA. Laboratornaya diagnostika sifilisa. In: Dmitriev GA, Vasilenko TI, Dolya OV, editors. Sifilis: fenomen, evolyuciya, novacii. Moscow: Binom 2010;127–207 (in Russ.)]
15. Фриго Н.В., Китаева Н.В., Ротанов С.В. Современные аспекты дифференциальной диагностики ложноположительных результатов серологических реакций на сифилис. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005;4:16–20. [Frigo NV, Kitayeva NV, Rotanov SV. Current aspects of differential diagnosis of false-positive serological reactions to syphilis russian journal of skin and venereal diseases. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej 2005;4:16–20 (In Russ.)]
16. Потекаев Н.Н., Негашева Е.С., Жукова О.В., Фриго Н.В., Негашева М.А., Дмитриев Г.А. и др. Использование многомерного дискриминантного анализа в диагностике нейросифилиса. Клиническая дерматология и венерология. 2019;18(1):18–26. [Potekaev NN, Negasheva ES, Zhukova OV, Frigo NV, Negasheva MA, Dmitriev GA, et al. The use of multidimensional discriminant analysis in the diagnosis of neurosyphilis. Russian journal of clinical dermatology and venerology 2019;18(1):18–26 (In Russ.)] doi: 10.17116/klnderma 2019180118
17. Болдина Т.В., Решетникова Т.Б. Метод корреляционного анализа в дифференциации раннего скрытого сифилиса и ложноположительных серологических реакций на сифилис. Journal of Siberian Medical Sciences. 2014;(4):8. [Boldina TV, Reshetnikova TB. Method of correlation analysis in differentiation of early latent syphilis and false positive serological tests on syphilis. Journal of Siberian Medical Sciences. 2014;(4):8 (In Russ.)]
18. Рунина А.В., Катунин Г.Л., Филиппова М.А., Затевалов А.М., Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Иммуночип для серологической диагностики сифилиса с использованием расширенной панели рекомбинантных антигенов *Treponema pallidum*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2018;165(6):726–731. [Runina AV, Katunin GL, Filippova MA, Zatevalov AM, Kubanov AA, Derjabin DG. Immunochip for syphilis serodiagnosics with the use of extended array of *Treponema pallidum* recombinant antigens. Bulletin of experimental biology and medicine 2018;165(6):726–731 (In Russ.)] doi: 10.1007/s10517-018-4261-0
19. Рунина А.В., Шпилевая М.В., Катунин Г.Л., Кубанов А.А. Дифференциальная серодиагностика скрытых форм сифилиса на основе определения иммуноглобулинов классов IgG и IgM к расширенной панели рекомбинантных антигенов *T. pallidum*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2020;169(4):452–456. [Runina AV, Shpilevaya MV, Katunin GL, Kubanov AA. Differential serodiagnosics of latent stages of syphilis based on measuring IgG and IgM levels

towards extended panel of recombinant antigens of *T. pallidum*. Bulletin of experimental biology and medicine 2020;169(4):452–456 (In Russ.)

doi: 10.1007/s10517-020-04911-9

20. Ульянычев Н.В., Ульянычева В.Ф., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Использование дискриминантного анализа при разработке диагностических (прогностических) решающих правил. Информатика и системы управления 2009;(4):13–15. [Ul'yanuchev NV, Ul'yanucheva VF, Kolosov VP, Perelman UM. Ispol'zovanie diskriminantnogo analiza pri razrabotke diagnosticheskikh (prognosticheskikh) reshayushchih pravil. Informatika i sistemy upravleniya 2009;(4):13–15 (In Russ.)]

21. Хайруллин Р.Ф., Ротанов С.В., Фриго Н.В., Белоусова А.В. Биоинформатический анализ специфических антигенов *T. pallidum*. Вестник дерматологии и венерологии 2012;(5):56–64. [Khairullin RF, Rotanov SV, Frigo NV, Belousova AV. Bioinformatic analysis of *T. pallidum* specific antigens Vestnik Dermatologii i Venerologii 2012;(5):56–64 (In Russ.)]

22. Приказ Минздрава Российской Федерации № 170 от 27.05.1997 «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на Международную статистическую классификацию

болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра» (ред. 12.01.1998) [Приказ Минздрава Российской Федерации № 170 от 27.05.1997 «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра» (ред. 12.01.1998) (In Russ.)]

23. Тюрин В.В., Щеглов С.Н. Дискриминантный анализ в биологии. Краснодар, Кубанский государственный университет. 2015;1–126. [Tyurin VV, Shcheglov SN. Diskriminantnyy analiz v biologii. Krasnodar, Kubanskiy gosudarstvennyy universitet. 2015;1–126 (In Russ.)]

24. Драницына М.А., Захарова Т.В. Дискриминантный анализ для классификации и прогнозирования результатов лечения. Системы и средства информатики. 2013;23(2):89–95. [Dranicyna MA, Zaharova TV. Diskriminantnyy analiz dlya klassifikatsii i prognozirovaniya rezul'tatov lecheniya. Sistemy i sredstva informatiki. 2013;23(2):89–95 (In Russ.)]

25. Klecka WR. Discriminant Analysis. London: Sage Publications; 1980. doi: 10.4135/9781412983938

26. Ledermann W, Lloyd E. Handbook of applicable mathematics. Statistics. Wiley: University of Lancaster; 1984. P. 1102.

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — М.В. Шпилевая, Г.Л. Катунин; сбор материала — Г.Л. Катунин; статистическая обработка материала и написание текста — М.В. Шпилевая; редактирование — А.А. Кубанов.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Marina V. Shpilevaya, Georgy L. Katunin; collection of material — Georgy L. Katunin; statistical processing of material and text writing Marina V. Shpilevaya; editing — Alexey A. Kubanov.

Информация об авторах

***Марина Валентиновна Шпилевая** — к.б.н., старший научный сотрудник; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9957-4009>; eLibrary SPIN: 6600-3311; e-mail: aniram1970@list.ru

Георгий Леонидович Катунин — врач-дерматовенеролог, к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0599-6305>; e-mail: g.katunin@rambler.ru

Алексей Алексеевич Кубанов — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 9771-4990; e-mail: kubanov@list.ru

Information about the authors

***Marina V. Shpilevaya** — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher associate; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9957-4009>; eLibrary SPIN: 6600-3311; e-mail: aniram1970@list.ru

Georgiy L. Katunin — dermatovenerologist, MD, Cand. Sci. (Med); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0599-6305>; e-mail: g.katunin@rambler.ru

Alexey A. Kubanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 9771-4990; e-mail: kubanov@list.ru

Статья поступила в редакцию: 02.04.2021

Принята к публикации: 13.04.2021

Дата публикации: 15.06.2021

Submitted: 02.04.2021

Accepted: 13.04.2021

Published: 15.06.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1219>

Новый наружный препарат для лечения псориаза на основе ингибирования сериновых протеаз

© Жуков А.С.^{1*}, Жарун Е.Р.¹, Хайрутдинов В.Р.¹, Самцов А.В.¹, Красавин М.Ю.², Гарабджигу А.В.³

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Санкт-Петербургский государственный университет
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

³ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)
190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский пр-т, д. 26

Обоснование. Псориаз является хроническим воспалительным иммуноопосредованным заболеванием, характеризующимся повышенной скоростью деления кератиноцитов. Результаты последних исследований позволили установить, что цитокины семейства IL-36 занимают значимое место в инициации и регуляции воспалительного процесса при псориазе. IL-36 находится в неактивной форме, и для его активации в коже необходим протеолитический процессинг, который возможен при участии нейтрофильных сериновых протеаз. Локализация данных ферментов в верхних слоях эпидермиса позволяет предположить клиническую эффективность топического таргетного препарата, ингибирующего сериновые протеазы, — сивелестата. На основании этого действующего вещества нами создан препарат в наружной лекарственной форме и проведено экспериментальное исследование его эффективности на лабораторной модели псориаза.

Цель исследования. Оценить терапевтическую эффективность сивелестата на лабораторной модели имиквимод-индуцированного псориаза.

Материалы и методы. В эксперименте использовали инбредных мышей линии BALB/c в количестве 40 особей, которых рандомизировали на 4 группы по 10 штук. Применяли имиквимод-индуцированную модель псориаза. Мыши группы 1 — без терапии (контроль), группы 2 — мазь (вазелин), содержащая 1% сивелестат, группы 3 — крем (ланолин + масло оливковое + вода в равных долях), содержащий 1% сивелестат, группы 4 — крем бетаметазона дипропионат 0,05%. Проводили клиническую оценку высыпаний на коже по PASI-модифицированному методу (mPASI), а также гистологическое и иммуногистохимическое исследование кожи.

Результаты. При оценке клинических проявлений установлено, что суммарный индекс mPASI при использовании крема сивелестат снизился на 50%, а мази сивелестат — на 36%. Гистологическое исследование показало, что толщина эпидермиса в группах, где применяли терапию, была в 2,4–3,6 раза меньше, чем в контрольной группе. При иммуногистохимическом исследовании кожи установлено, что после лечения препаратом сивелестат количество CD3+ клеток в коже было меньше в 1,8–2,2 раза, а уровень пролиферативной активности (Ki-67+ клетки) в 2,3–2,9 раза ниже, чем в группе без терапии.

Заключение. На лабораторной модели имиквимод-индуцированного псориаза установлено, что ингибитор сериновых протеаз (сивелестат) обладает терапевтической эффективностью, сравнимой с сильным топическим глюкокортикостероидным препаратом (бетаметазона дипропионат 0,05%). Показано выраженное разрешение элементов кожной сыпи, сокращение толщины эпидермиса, снижение инфильтрации кожи Т-лимфоцитами и нормализация скорости деления клеток эпидермиса и дермы.

Подавление активности IL-36-опосредованного воспаления в коже посредством топических ингибиторов сериновых протеаз является новым перспективным направлением в лечении больных псориазом.

Ключевые слова: псориаз, лечение, сивелестат, сериновые протеазы, модель псориаза, IL-36.

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

Источник финансирования: работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Жуков А.С., Жарун Е.Р., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В., Красавин М.Ю., Гарабджигу А.В. Новый наружный препарат для лечения псориаза на основе ингибирования сериновых протеаз. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(3):47–55. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1219>

A new topical medication for the treatment of psoriasis based on inhibition of serine proteases

© Alexander S. Zhukov^{1*}, Evgeny R. Zharun¹, Vladislav R. Khairutdinov¹, Alexey V. Samtsov¹, Mihail Yu. Krasavin², Alexander V. Garabadzhiu³

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy
Akademika Lebedeva str., 6, 194044, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg University
Universitetskaya Emb., 7–9, 199034, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State Technological Institute
Moskovsky prosp., 26, 190013, Saint-Petersburg, Russia

Background. Psoriasis is a chronic inflammatory immune-mediated disease characterized by an increased rate of keratinocyte division. The results of recent studies have made it possible to establish that the cytokines of the IL-36 family occupy a significant place in the initiation and regulation of the inflammatory process in psoriasis. IL-36 is in an inactive form and proteolytic processing is required for its activation in the skin, which is possible with the participation of neutrophilic serine proteases. Localization of these enzymes in the upper layers of the epidermis suggests the clinical efficacy of a topical targeted drug that inhibits serine proteases, sivelestat. On the basis of this active substance, we have created a drug in an external dosage form and conducted an experimental study of its effectiveness on a laboratory model of psoriasis.

Aim. To evaluate the therapeutic efficacy of sivelestat in a laboratory model of imiquimod-induced psoriasis.

Materials and methods. In the experiment, 40 inbred BALB/c mice were used, which were randomized into 4 groups of 10 each. An imiquimod-induced model of psoriasis was used. Mice of group 1 — without therapy (control), group 2 — ointment (vaseline) containing 1% sivelestat, group 3 — cream (lanolin + olive oil + water in equal proportions) containing 1% sivelestat, group 4 — betamethasone cream dipropionate 0.05%. Clinical assessment of skin rashes was performed using the PASI-modified method (mPASI), as well as histological and immunohistochemical examination of the skin.

Results. When evaluating clinical manifestations, it was found that the total mPASI index when using sivelestat cream decreased by 50%, and sivelestat ointment — by 36%. The histological examination showed that the thickness of the epidermis in the groups where the therapy was applied was 2.4–3.6 times less than in the control group. An immunohistochemical study of the skin found that after treatment with sivelestat, the number of CD3 + cells in the skin was 1.8–2.2 times less, and the level of proliferative activity (Ki-67 + cells) was 2.3–2.9 times less. lower than in the group without therapy.

Conclusion. On a laboratory model of imiquimod-induced psoriasis, it was found that a serine protease inhibitor (sivelestat) has a therapeutic efficacy comparable to a strong topical glucocorticosteroid drug (betamethasone dipropionate 0.05%). A pronounced resolution of the elements of the skin rash, a reduction in the thickness of the epidermis, a decrease in skin infiltration with T-lymphocytes and a normalization of the rate of cell division of the epidermis and dermis are shown. Suppression of the activity of IL-36-mediated inflammation in the skin by means of topical inhibitors of serine proteases is a promising new direction in the treatment of patients with psoriasis.

Keywords: psoriasis, treatment, sivelestat, serine proteases, psoriasis model, IL-36.

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

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

For citation: Zhukov AS, Zharun ER, Khairutdinov VR, Samtsov AV, Krasavin MYu, Garabadzhiu AV. A new topical medication for the treatment of psoriasis based on inhibition of serine proteases. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(3):47–55. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1219>

Обоснование

Псориаз — хроническое мультифакториальное иммуноопосредованное воспалительное заболевание, характеризующееся повышенной скоростью деления кератиноцитов.

Одним из ключевых цитокинов в патогенезе псориаза является IL-36. Генетические вариации рецептора этого цитокина ассоциированы с развитием пустулезных форм заболевания, но в последние годы появились исследования о роли IL-36 в патогенезе и бляшечного псориаза [1, 2].

По данным зарубежных авторов и наших исследований установлено, что в коже больных псориазом цитокины семейства IL-36 (α , β , γ) экспрессируются в повышенном количестве [3, 4]. Обнаружена ассоциация уровня IL-36 γ со степенью тяжести заболевания, а также значение данного маркера для дифференциальной диагностики с другими хроническими дерматозами [3].

На лабораторной модели псориаза выявлена ключевая роль IL-36 в развитии воспалительной реакции. Установлено, что у генетически модифицированных мышей с повышенным синтезом IL-36 α формируется псориазический фенотип: утолщение кожи, появление эритемы и шелушения. В то же время при инактивации рецептора IL-36 (IL-36R) высыпания разрешаются [4].

Примечательно, что IL-36 в коже находится в неактивной форме. Для его активации необходим протеолитический процессинг, который возможен при участии нейтрофильных сериновых протеаз (нейтрофильная

эластаза, катепсин G, протеиназа-3), содержащихся в нейтрофильных гранулоцитах (рис. 1).

Микроабсцессы Мунро, состоящие из нейтрофилов, являются одним из ключевых гистологических признаков псориаза. Попадая в эпидермис из крови, нейтрофилы выбрасывают сетеподобные структуры, в состав которых входят и сериновые протеазы. Последние взаимодействуют с IL-36, повышая его активность до 500 раз, а также вызывают деградацию ряда структурных белков внеклеточного матрикса: эластина, протеогликана, коллагена и фибронектина [5]. Перечисленные факторы могут способствовать формированию аутоиммунного ответа при псориазе.

Повышенная концентрация сериновых протеаз нейтрофилов в верхних слоях эпидермиса позволяет предположить возможность использования топических таргетных препаратов, ингибирующих их активность. Такое избирательное действие в наружной форме препарата снизит частоту развития нежелательных явлений.

В нашем исследовании была поставлена задача создания топического лекарственного препарата, подавляющего активность IL-36-опосредованного псориазического воспаления в коже путем ингибирования сериновых протеаз. В качестве действующего вещества выбран селективный ингибитор сериновых протеаз — сивелестат. В настоящее время данный препарат в некоторых странах применяется для системной терапии легочного дистресс-синдрома, где в патогенезе ведущую роль играет повышенный уровень протеаз нейтрофилов [6].

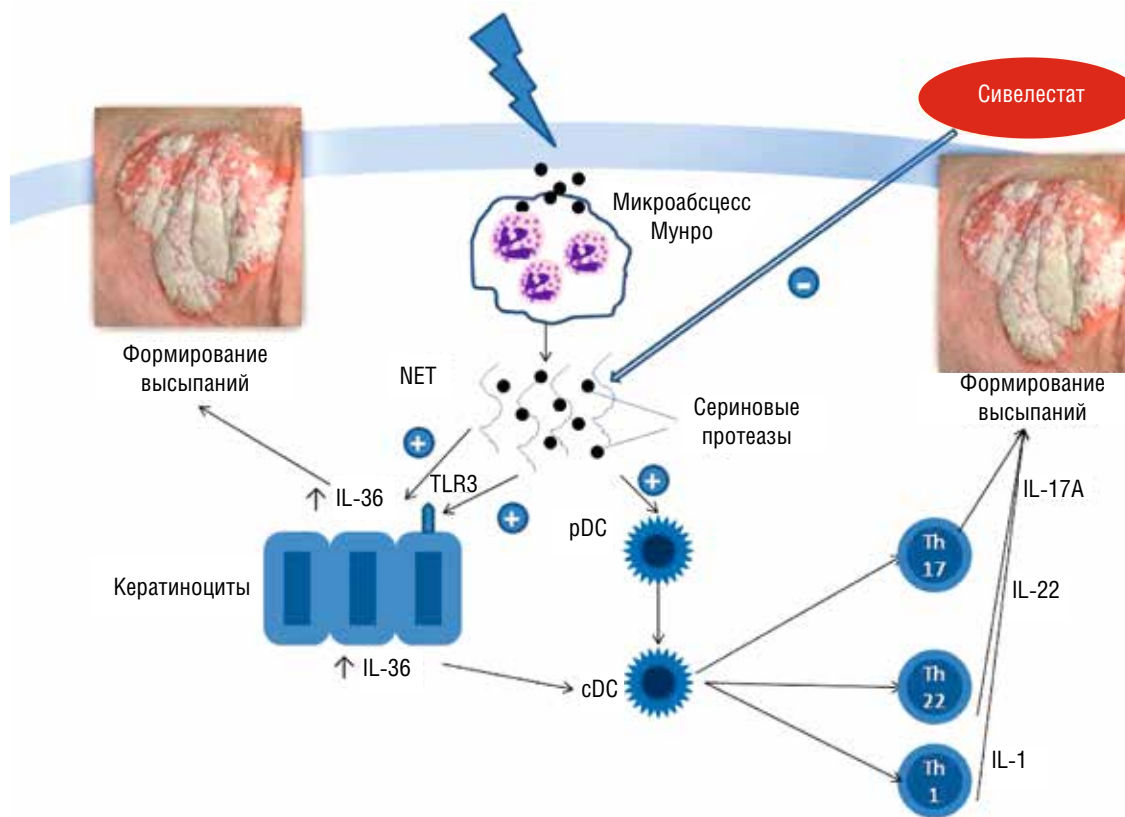


Рис. 1. Схема формирования IL-36-опосредованного воспаления у больных псориазом. NET — нейтрофильные внеклеточные ловушки, TLR — толл-подобные рецепторы, pDC — плазмацитоидные дендритные клетки, cDC — миелоидные дендритные клетки, Th17, Th22, Th1 — Т-клетки 17-, 22-, 1-го типа; IL-1, -17A, -22, -36 — интерлейкины 1, 17A, 22, 36

Fig. 1. Scheme of the formation of IL-36-mediated inflammation in patients with psoriasis. NET — neutrophilic extracellular traps, TLR — toll-like receptors, pDC — plasmacytoid dendritic cells, cDC — myeloid dendritic cells, Th17, Th22, Th1 — T cells 17-, 22-, 1 type; IL-1, -17A, -22, -36 — interleukins 1, 17A, 22, 36

Цель исследования: изучение клинической эффективности препарата сивелестат на лабораторной модели имиквимод-индуцированного псориаза.

Методы

Дизайн исследования

В эксперименте использовали инбредных мышей линии BALB/c в количестве 40 особей, которых рандомизировали на 4 группы по 10 штук. Формирование псориазiformного воспаления кожи проводили путем ежедневного нанесения на выбритую кожу спины препарата имиквимод (Альдара) 1 раз в день — 10 дней — индукционная модель воспаления «Имиквимод-индуцированный псориаз у мышей» [патент №2736000 С1 от 03.04.2020] (рис. 2).

Мышам группы 1 терапия не проводилась (контроль). Начиная с 6-го дня формирования модели через 1 час после нанесения имиквимода мышам группы 2 наносили мазь (вазелин), содержащую 1% сивелестат 1 р/д — 5 дней; группы 3 — крем (ланолин + масло оливковое + вода в равных долях), содержащий 1% сивелестат 1 р/д — 5 дней; группы 4 — крем бетаметазона дипропионат 0,05 (Акридерм) 1 р/д — 5 дней. Ежедневно проводили клиническую оценку высыпаний на коже по PASI-модифицированному методу (mPASI). Определяли показатели: эритема, индукция, шелушение по 5-балльной шкале от 0 до 4. На 11-й день исследования всем мышам проводили эвтаназию с биопсией кожи. С полученными биоптатами кожи выполняли гистологическое (оценка толщины эпидермиса, выраженности акантоза, гиперкератоза и воспалительного инфильтрата) и иммуногистохимическое (определение пролиферативной активности клеток эпидермиса — маркер Ki-67, содержания лимфоцитов — маркер CD3) исследование. Выраженность акантоза,

гиперкератоза и воспалительного инфильтрата оценивали по 4-балльной шкале («—» — отсутствие признака, «+» — слабо выраженный, «++» — средней выраженности, «+++» — выраженный признак). Подсчет количества меченых клеток проводили при увеличении $\times 200$ на поле площадью 0,34 мм².

Критерии соответствия

Все исследования проводились на лабораторных животных: инбредных мышах линии BALB/c, поставляемых питомником (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово»; Рапполово, Ленинградская область). Распределение животных на группы после окончания карантинного периода выполнялось с помощью метода рандомизации.

Условия проведения

Экспериментальное исследование выполнено в виварии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ и общепринятыми методикам и правилам, принятым Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986).

Продолжительность исследования

Запланированное время проведения экспериментального исследования — 10 дней.

Основной исход исследования

В качестве основного исхода принимали разрешение высыпаний на коже в исследуемой группе, достоверно более значимое, чем в группе плацебо по индексу mPASI.

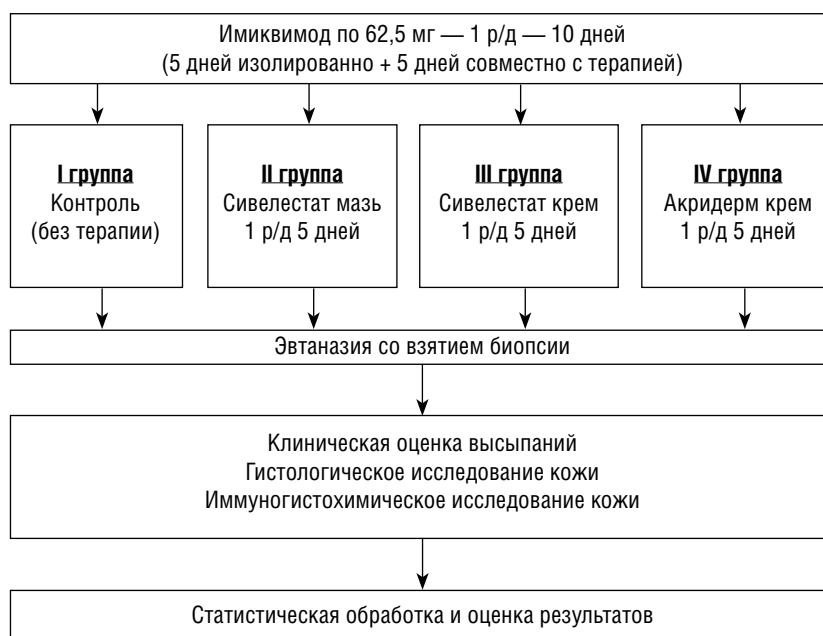


Рис. 2. Дизайн исследования

Fig. 2. Study design

Дополнительные исходы исследования: в качестве дополнительных исходов принимали снижение толщины эпидермиса, уровня экспрессии маркеров CD3+ и Ki-67+, достоверно более значимое, чем в группе плацебо.

Анализ в подгруппах

Не проводился.

Методы регистрации исходов

Для регистрации исходов использовали PASI-модифицированный метод оценки высыпаний на коже (mPASI), гистологический и иммуногистохимический метод исследования кожи.

Этическая экспертиза

На работу получено заключение этического комитета на проведение исследования №245 от 24.11.2020 НЭК Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки:

Количество лабораторных животных определялось рассчитанным числом, необходимым для проверки статистической гипотезы.

Методы статистического анализа данных:

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc). Для сравнения данных между группами применяли U-критерий Манна — Уитни. Данные представлены в виде M [IQR], где M — медиана, IQR — межквартильный интервал. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Все используемые лабораторные животные относились к одной линии инбредных мышей BALB/c, имели одинаковый пол (самки), сходный возраст (40 ± 15 сут) и вес (18–20 г).

Основные результаты исследования

В ходе индукции модели псориаза на 5-й день у лабораторных животных сформировался псориазиформный фенотип: эритема, шелушение, утолщение кожи. На 10-й день исследования в группе 1 (без терапии) клинические изменения были ярко выражены (рис. 3).

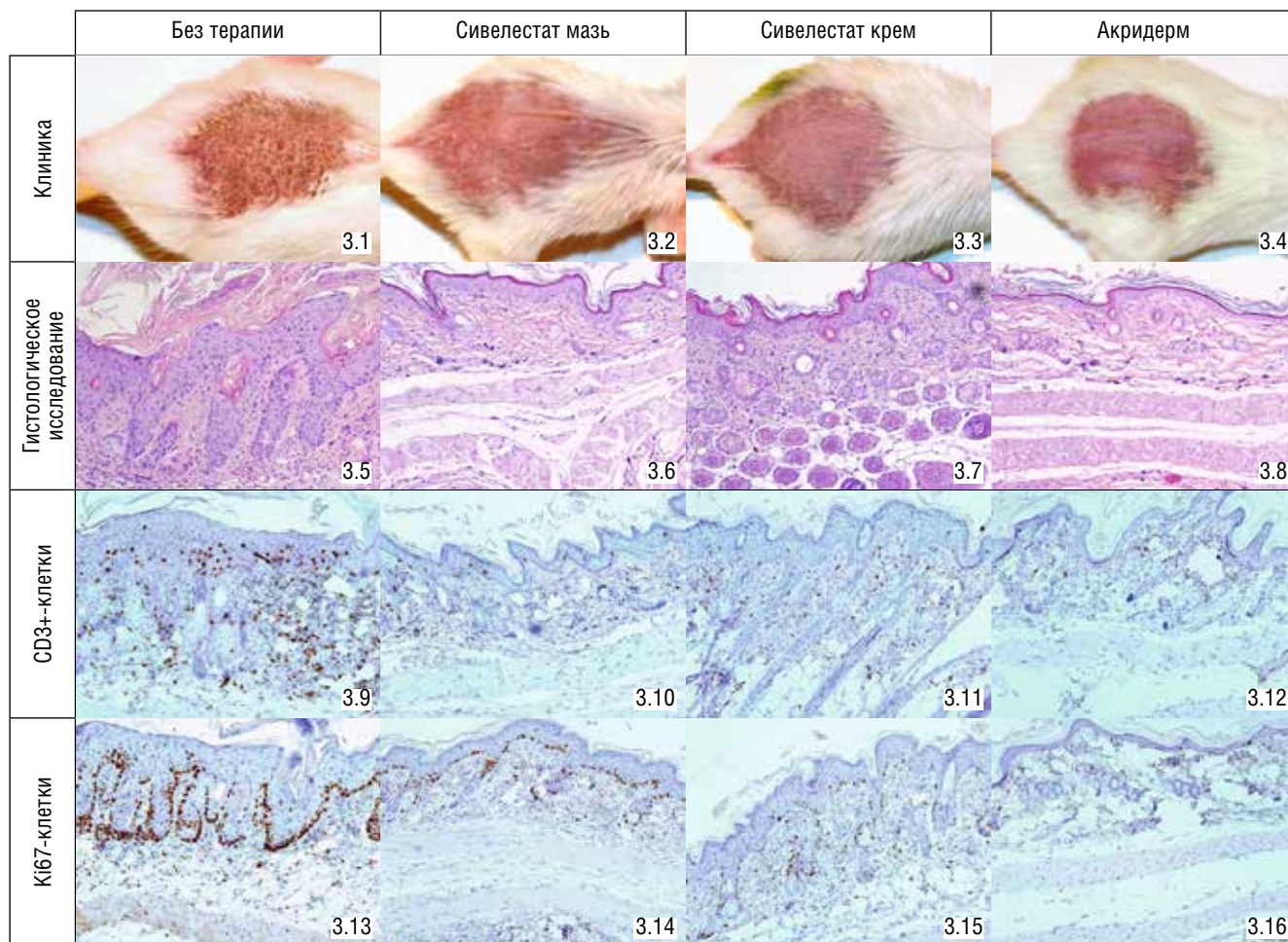


Рис. 3. Результаты клинической оценки высыпаний (3.1–3.4); гистологическое исследование кожи (3.5–3.8); иммуногистохимическое исследование CD3+-клеток (3.9–3.12); Ki-67+-клеток (3.13–3.16) в исследуемых группах

Примечание. При гистологическом исследовании кожи окраска: гем-эозин. Увеличение $\times 100$; иммуногистохимическое исследование. Увеличение $\times 100$.

Fig. 3. Results of clinical assessment of rashes (3.1–3.4); histological examination of the skin (3.5–3.8); immunohistochemical study of CD3+ cells (3.9–3.12); Ki-67+ cells (3.13–3.16) in the study groups

Note. On histological examination of the skin, the color: heme-eosin. Magnification $\times 100$; immunohistochemical study. Magnification $\times 100$.

При сравнении результатов оценки mPASI установлено, что значение данного показателя в группах животных, получающих сивелестат крем/мазь и Акридерм, достоверно ниже, чем в группе без лечения ($p < 0,05$). Наименьшие значения наблюдались в группе, получающей глюкокортикостероидный препарат (снижение mPASI на 83%), и в группе, где использовали сивелестат крем (снижение mPASI на 50%) (табл. 1).

При оценке гистологических изменений в группе 1 (без терапии) выявлены характерные для псориаза признаки: в эпидермисе — выраженный акантоз и паракаротоз, в дерме — лимфогистиоцитарный инфильтрат и расширенные сосуды (рис. 3). В группе 4 (Акридерм) патоморфологические изменения практически отсутствовали. В группах 2 (сивелестат мазь) и 3 (сивелестат крем) отмечались невыраженные гистопатологические изменения кожи: умеренный акантоз, фокальный гиперкератоз и скудный лимфогистиоцитарный инфильтрат вокруг слабо расширенных сосудов сосочковой дермы (табл. 2).

Установлено, что толщина эпидермиса группы животных 1 (без терапии) была в 2,4–3,6 раза больше, чем в группах, где применяли терапию ($p < 0,05$).

При попарном сравнении групп, получающих различную терапию, значимых различий толщины эпидермиса не выявлено.

При иммуногистохимическом исследовании кожи установлено высокое содержание CD3+-клеток в группе контроля. После лечения препаратом сивелестат количество CD3+-клеток в коже было меньше в 1,8–2,2 раза, чем в группе без терапии ($p < 0,05$).

Оценка уровня пролиферативной активности (Ki-67+ клетки) кожи показала, что в группах, где применяли препарат сивелестат, данный показатель ниже в 2,3–2,9 раза, чем в группе без терапии ($p < 0,05$).

В группе бетаметазона дипропионата наблюдались наименьшие значения уровней экспрессии маркеров CD3 и Ki67 по сравнению с группой контроля и группами сивелестатом крем/мазь ($p < 0,05$ при попарных сравнениях).

Дополнительные результаты исследования. Нежелательные явления

За время проведения исследования не обнаружено токсического действия или непереносимости препарата.

Таблица 1. Клиническая оценка тяжести изменения кожи животных в исследуемых группах на 10-й день эксперимента
Table 1. Clinical assessment of the severity of changes in the skin of animals in the study groups on the 10th day of the experiment

| № | Группа | Эритема | Индурация | Шелушение | mPASI |
|---|-----------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 1 | Контроль | 2,5 [1,9–2,8] | 2,9 [2,1–3,2] | 2,7 [2,2–3,1] | 8,1 [7,4–8,7] |
| 2 | Сивелестат мазь | 2,1 [0,5–1,3] | 2,4 [0,6–1,2] | 0,7 [0,7–1,2] | 5,2 [2,2–3,2]* |
| 3 | Сивелестат крем | 1,5 [0,9–1,9] | 1,6 [1,0–2,1] | 0,9 [0,4–1,2] | 4,0 [0,7–1,4]* |
| 4 | Акридерм | 0,4 [0,1–0,7] | 0,7 [0,2–1,0] | 0,1 [0,0–0,2] | 1,3 [1,0–1,8]* |

Примечание. Данные представлены в виде M [IQR], где M — медиана, IQR — межквартильный интервал, * — $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля.

Note. Data are presented as M [IQR], where M is the median, IQR is the interquartile range, * — $p < 0.05$ when compared with the control group.

Таблица 2. Гистологические изменения кожи животных в исследуемых группах на 10-й день эксперимента
Table 2. Histological changes in the skin of animals in the study groups on the 10th day of the experiment

| № | Группа | Толщина эпидермиса, мкм | Акантоз | Гиперкератоз | Лимфогистиоцитарный инфильтрат |
|---|-----------------|-------------------------|---------|--------------|--------------------------------|
| 1 | Контроль | 97 [84–98] | +++ | +++ | +++ |
| 2 | Сивелестат мазь | 40 [37–47]* | ++ | ++ | + |
| 3 | Сивелестат крем | 32 [31–44]* | + | + | + |
| 4 | Акридерм | 27 [23–29]* | - | + | - |

Примечание. Данные представлены в виде M [IQR], где M — медиана, IQR — межквартильный интервал, * — $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля.

Note. Data are presented as M [IQR], where M is the median, IQR is the interquartile range, * — $p < 0.05$ when compared with the control group.

Таблица 3. Уровень экспрессии иммуногистохимических маркеров кожи животных в исследуемых группах на 10-й день эксперимента
Table 3. Expression level of immunohistochemical markers of animal skin in the study groups on the 10th day of the experiment

| № | Группа | CD3+-клетки | Ki67+-клетки |
|---|-----------------|--------------|----------------|
| 1 | Контроль | 101 [79–135] | 316 [292–334] |
| 2 | Сивелестат мазь | 54 [48–55]* | 109 [105–115]* |
| 3 | Сивелестат крем | 45 [43–52]* | 140 [81–143]* |
| 4 | Акридерм | 7 [6–11]* | 52 [50–56]* |

Примечание. Данные представлены в виде M [IQR], где M — медиана, IQR — межквартильный интервал, * — $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля.

Note. Data are presented as M [IQR], where M is the median, IQR is the interquartile range, * — $p < 0.05$ when compared with the control group.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Результаты проведенного исследования продемонстрировали антипролиферативное, противовоспалительное и разрешающее действие препарата сивелестат, что позволяет рекомендовать его дальнейшее изучение для лечения больных псориазом.

Обсуждение основного результата исследования

Арсенал дерматовенеролога при выборе наружных средств включает несколько групп препаратов: глюкокортикостероидные, содержащие синтетический аналог витамина Д, салициловую кислоту, деготь и некоторые другие. Основным их недостатком является неспецифичность действия на ключевые звенья развития воспалительного процесса при псориазе, что может проявляться как появлением нежелательных явлений, так и недостаточной активностью.

Препараты, ингибирующие $TNF\alpha$, IL-17A и IL-23, показали наибольшую клиническую эффективность в лечении больных псориазом, но системное иммуносупрессивное влияние, необходимость регулярного введения и высокая стоимость ограничивают их использование.

Принципиальным отличием в реализации эффектов IL-36 от других провоспалительных цитокинов является его активация в коже непосредственно в очаге воспаления при участии сериновых протеаз (рис. 1). Кроме того, продукция IL-36 при травматизации позволяет объяснить формирование феномена Кебнера и характерную локализацию высыпаний. При повреждении кожи происходит активация Toll-подобных рецепторов 3-го типа (TLR3) на кератиноцитах, что приводит к выбросу IL-36 [7]. Активированный IL-36, с одной стороны, индуцирует синтез IL-23 дендритными клетками, запуская IL-17-опосредованное воспаление, с другой — инициирует синтез в кератиноцитах антимикробных регенеративных белков (REG3A) и сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A). Активации этих факторов способствуют пролиферации кератиноцитов, гиперплазии эпидермиса и разрастанию клеток эндотелия, что приводит к неоваскуляризации [7].

IL-36 в коже синтезируют преимущественно кератиноциты, в отличие от IL-17A и IL-23, экспрессируемых

в основном иммунокомпетентными клетками. Таким образом, ожидается, что локальное ингибирование IL-36 будет в значительно меньшей степени влиять на системные иммунные процессы и улучшит профиль безопасности.

В данной работе нами впервые было проведено исследование топического таргетного препарата — ингибитора сериновых протеаз, терапевтический эффект которого направлен на подавление активности IL-36. Преимуществом выбора данной точки воздействия является возможность контролировать воспалительный процесс при псориазе на ранних этапах его развития. Стоит отметить высокую селективность, топическую форму препарата, относительную дешевизну и простоту производства химического соединения [8].

В работе на классической лабораторной модели «имиквимод-индуцированный псориаз» показано выраженное клиническое улучшение состояния кожи при использовании препарата сивелестат, что проявилось в снижении интенсивности эритемы, шелушения и толщины кожи. При гистологическом исследовании установлено, что толщина эпидермиса уменьшилась до 3 раз. Выраженность акантоза, гиперкератоза и лимфогистиоцитарного инфильтрата также сократилась. Объективным критерием эффективности сивелестата являются результаты непрямого иммуногистохимического исследования. Показано, что количество Т-лимфоцитов (CD3+-клетки) в коже при лечении препаратом сивелестат уменьшилось в 1,8–2,2 раза, а пролиферативная активность клеток эпидермиса (число Ki-67+-клеток) снизилась в 2,3–2,9 раза. Более выраженная клиническая эффективность крема сивелестат по сравнению с мазью требует проведения дальнейшего изучения.

При сравнении клинических и гистологических изменений не обнаружено достоверных отличий между группами Акридерм и сивелестат крем. В то же время результаты непрямого иммуногистохимического исследования (маркеры CD3 и Ki67) показали более выраженное снижение уровня Т-лимфоцитов и пролиферативной активности клеток кожи в группе топического глюкокортикостероидного препарата, что можно объяснить его сильным вазоконстрикторным эффектом.

Подавление активности IL-36-опосредованного воспаления в коже посредством топических ингибиторов сериновых протеаз является новым перспективным направлением в лечении больных псориазом. Это позволяет усовершенствовать подходы к лечению как ограниченных, так и распространенных форм заболевания.

Ограничения исследования

Ограничения исследования могут быть связаны с формированием модели имиквимод-индуцированного псориаза, оценкой клинических, гистологических и иммуногистохимических характеристик. Необходимо проведение клинических исследований для оценки эффективности действия и безопасности препарата у больных псориазом.

Заключение

На лабораторной модели имиквимод-индуцированного псориаза установлено, что ингибитор сериновых протеаз (сивелестат) обладает клинической эффективностью, сравнимой с сильным топическим глюкокортикостероидным препаратом. Показано выраженное разрешение элементов кожной сыпи: эритемы, индурации и шелушения, а также их суммарного показателя — индекса mPASI; значительное снижение воспалительных изменений в коже (сокращение толщины эпидермиса и численности лимфогистиоцитарного инфильтрата); снижение инфильтрации кожи Т-лимфоцитами и нормализация скорости деления клеток эпидермиса и дермы. ■

Литература/References

1. Пашкин А.Ю., Воробьева Е.И., Хайрутдинов В.П., Белоусова И.Э., Самцов А.В., Гарабаджиу А.В. Роль цитокинов семейства интерлейкина-36 в иммунопатогенезе псориаза. Медицинская иммунология. 2018;20(2):163–170. [Pashkin AY, Vorobyeva EI, Khairutdinov VR, Belousova IE, Samtsov AV, Garabadzhiu AV. The role of cytokines of interleukin 36 family in immunopathogenesis of psoriasis. Medical Immunology (Russia). 2018;20(2):163–170 (In Russ.)]
2. D'Erme AM, Wilsmann-Theis D, Wagenpfeil J, Hölzel M, Ferring-Schmitt S, Sternberg S, et al. IL-36*γ* (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. *J Invest Dermatol*. 2015;135(4):1025–1032. doi: 10.1038/jid.2014.532
3. Пашкин А.Ю., Жуков А.С., Хайрутдинов В.П., Белоусова И.Э., Самцов А.В., Гарабаджиу А.В. Исследование уровня экспрессии интерлейкина-36*γ* в коже больных бляшечным псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):25–33. [Pashkin AY, Zhukov AS, Khairutdinov VR, Belousova IE, Samtsov AV, Garabadzhiu AV. Studying of the interleukin-36*γ* expression level in the skin of patients with plaque psoriasis. Vestnik dermatologii i Venerologii. 2019;95(4):25–33 (In Russ.)]
4. Blumberg H, Dinh H, Trueblood ES, Pretorius J, Kugler D, Weng N, et al. Opposing activities of two novel members of the IL-1 ligand family regulate skin inflammation. *J Exp Med*, 2007;204(11):2603–2614. doi: 10.1084/jem.20070157
5. Nunes A, Marto J, Gonçalves LM, Simões S, Félix R, Ascenso A, et al. Novel and modified neutrophil elastase inhibitor loaded in topical formulations for psoriasis management. *pharmaceutics*. 2020;12(4):358. doi: 10.3390/pharmaceutics12040358
6. Aikawa N, Kawasaki Y. Clinical utility of the neutrophil elastase inhibitor sivelestat for the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:621–629. doi: 10.2147/TCRM.S65066
7. Ni X, Lai Y. Keratinocyte: A trigger or an executor of psoriasis? *J LeukocBiol*. 2020;108(2):485–491. doi: 10.1002/JLB.5MR0120-439R
8. Красавин М.Ю., Гуреев М.А., Гарабаджиу А.В., Пашкин А.Ю., Жуков А.С., Хайрутдинов В.П. и др. Ингибирование нейтрофильной эластазы и катепсина G как новый подход к лечению псориаза: от фундаментальной биологии к разработке мишень-специфичных препаратов. Доклады Академии наук. 2019;487(4):455–459. [Krasavin MY, Gureev MA, Garabadzhiu AV, Pashkin AY, Zhukov AS, Hajrutdinov VR, et al. Inhibition of neutrophil elastase and cathepsin G as a new approach to the treatment of psoriasis: From fundamental biology to development of New Target-Specific Drugs. Doklady Biochemistry and Biophysics. 2019;487(4):455–459 (In Russ.)]

Участие авторов: написание текста — А.С. Жуков; статистическая обработка данных — В.П. Хайрутдинов; проведение экспериментального исследования и обзора литературы — Е.П. Жарун; концепция исследования — А.В. Самцов; редактирование — М.Ю. Красавин; дизайн исследования — А.В. Гарабаджиу.

Authors' participation: writing the text — Alexander S. Zhukov; statistical data processing — Vladislav R. Khairutdinov; conducting experimental research and literature review — Evgeny E. Zharun; research concept — Alexey V. Samtsov; editing — Mikhail Yu. Krasavin; study design — Alexander V. Garabadzhiu.

Информация об авторах

***Александр Сергеевич Жуков** — к.м.н., адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4915-9157>; eLibrary SPIN: 4570-3470; e-mail: doctor-vma@mail.ru

Евгений Русланович Жарун — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6668-2230>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: dkkillq@mail.ru

Владислав Ринатович Хайрутдинов — д.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: haric@mail.ru

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

Михаил Юрьевич Красавин — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0200-4772>; eLibrary SPIN: 3022-9223; e-mail: krasavintm@gmail.com

Александр Васильевич Гарабаджи — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9972-8517>; eLibrary SPIN: 2999-6177; e-mail: gar-54@mail.ru

Information about the authors

***Alexander S. Zhukov** — MD, Cand. (Sci.) Med.; address: 6 Akademika Lebedeva street, 194044, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4915-9157>; eLibrary SPIN: 4570-3470; e-mail: doctor-vma@mail.ru

Evgeny R. Zharun — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6668-2230>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: dkkillq@mail.ru

Vladislav R. Khairutdinov — MD, Dr. (Sci.) Med., assistant professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: haric@mail.ru

Alexey V. Samtsov — MD, Dr. (Sci.) Med, Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Mihail Yu. Krasavin — MD, Dr. (Sci.) Med, Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0200-4772>; eLibrary SPIN: 3022-9223; e-mail: krasavintm@gmail.com

Alexander V. Garabadzhiu — MD, Dr. (Sci.) Med, Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9972-8517>; eLibrary SPIN: 2999-6177; e-mail: gar-54@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 11.03.2021

Принята к публикации: 18.03.2021

Дата публикации: 15.06.2021

Submitted: 11.03.2021

Accepted: 18.03.2021

Published: 15.06.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1213>

Качество жизни у больных псориазическим артритом

© Корешкова К.М.*, Хисматуллина З.Р.

Башкирский государственный медицинский университет
450008, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Обоснование. В настоящее время распространенность ПА в популяции составляет 0,05–1,6%. По скорости прогрессирования, ухудшению качества жизни и инвалидизации больных ПА сравним с ревматоидным артритом и болезнью Бехтерева.

Цель исследования. Изучение влияния ПА на качество жизни больных.

Материал и методы. Было проведено исследование с участием 75 больных. Для проведения исследования использовались стандартизированные опросники, разработанные для оценки качества жизни больных ПА, выполнено анкетирование пациентов по стандартизированным опросникам.

Результаты. Наиболее важными областями влияния ПА на качество жизни с точки зрения пациентов являются боль (78%), кожные проблемы (72%), снижение функциональных возможностей (60%), дискомфорт (51%) и усталость (44%). У больных ПА отмечаются выраженные функциональные нарушения. Индекс HAQ составил в среднем $1,88 \pm 0,6$ балла. Болевой синдром по ВАШ в среднем составил у мужчин $74,34 \pm 6,22$ мм, у женщин — $55,77 \pm 6,19$ мм ($p < 0,05$). Пациенты отмечали наибольшие нарушения в таких видах деятельности, как ходьба (44%), вставание (37%), гигиенические процедуры (21%), пользование транспортом (36%), работа по дому (47%). Почти 40% больных пользуются различными приспособлениями или помощью других лиц. У женщин чаще, чем у мужчин, выявлялись субклинические расстройства, как по шкале тревоги (61,9% против 42,2%, $p < 0,05$), так и по шкале депрессии (71,4% против 39,4%, $p < 0,05$).

Заключение. Псориазический артрит значительно снижает качество жизни, затрагивая наиболее важные его аспекты — физический, эмоциональный и социальный. Использование различных опросников позволяет всесторонне оценить влияние ПА на качество жизни и изучить приоритеты пациентов. Оценка качества жизни при данном заболевании должна способствовать разработке превентивной тактики ведения больных, а также методов оценки контроля над заболеванием.

Ключевые слова: псориазический артрит, качество жизни, депрессия, функциональные возможности.

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

Источник финансирования: работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Корешкова К.М., Хисматуллина З.Р. Качество жизни у больных псориазическим артритом. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(3):56–65. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1213>

Quality of life in patients with psoriatic arthritis

© Ksenia M. Koreshkova*, Zarema R. Khismatullina

Bashkir State Medical University
Lenina str., 3, 450008, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

Background. Currently, the prevalence of PA in the population is 0,05–1,6%. The rate of progression, deterioration of the quality of life and disability of PA patients is comparable to rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.

Aim. To study the effect of psoriatic arthritis on the quality of life of patients.

Material and methods. A study was conducted with the participation of 75 patients. For the study, we used standardized questionnaires developed to assess the quality of life of patients with PA.

Research method: questioning patients using standardized questionnaires, analysis of the information received.

Results. The most important areas of influence of PA on quality of life from the point of view of patients are: pain (78%), skin problems (72%), decreased functionality (60%), discomfort (51%) and fatigue (44%). In patients with PA, pronounced functional disorders are noted. The HAQ index averaged $1,88 \pm 0,6$ points. The pain syndrome according to the VAS averaged $74,34 \pm 6,22$ mm in men and $55,77 \pm 6,19$ mm in women ($p < 0,05$). Patients noted the greatest disturbances in activities such as walking (44%), standing up (37%), hygiene procedures (21%), using transport (36%), housework (47%). Almost 40% of patients use various devices or help from others. Women were more likely than men to have subclinical disorders both on the anxiety scale (61,9% versus 42,2%, $p < 0,05$) and on the depression scale (71,4% versus 39,4%, $p < 0,05$).

Conclusion. Psoriatic arthritis significantly reduces quality of life, affecting the most important aspects of life — physical, emotional and social. The use of various questionnaires makes it possible to comprehensively assess the impact of PA on the quality of life and study the priorities of patients. Assessment of the quality of life in this disease should contribute to the development of preventive management tactics, as well as methods for assessing disease control.

Keywords: psoriatic arthritis, quality of life, depression, functional capabilities.

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

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

For citation: Koreshkova KM, Khismatullina ZR. Quality of life in patients with psoriatic arthritis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(3):56–65. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1213>

Обоснование

Псориазический артрит (ПА) входит в группу серонегативных спондилоартритов, характеризуется хроническим воспалением суставов и энтезисов. В настоящее время распространенность ПА в популяции составляет 0,05–1,6% [1]. По скорости прогрессирования, ухудшения качества жизни и инвалидизации больных ПА сравним с ревматоидным артритом и болезнью Бехтерева [2]. Это многогранное заболевание, при котором происходит поражение как суставов и энтезисов, так и внесуставных тканей. Известно, что ПА оказывает большое влияние на качество жизни, при оценке последнего опираются на изучение многих показателей — физическая активность, боль, эмоциональные нарушения, усталость и т. д. Наиболее важные аспекты, подверженные изменениям под влиянием ПА, были включены в набор основных областей влияния ПА на качество жизни на пленарном заседании Core Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT, 2016). Согласно данным R. Queiro и соавт. (2017), положительное влияние на различные аспекты качества жизни оказывает терапия ПА — улучшение параметров по физической и психоэмоциональной сфере наблюдается уже в течение первого года от начала лечения [3]. С.Ф. Rosen и соавт. (2012) также отмечают, что более выраженное снижение качества жизни у больных ПА по сравнению с больными псориазом наблюдается не только из-за деструктивного процесса в суставах и соединительной ткани, но и более частой коморбидности [4]. Оценка качества жизни при ПА представляется актуальным вопросом, изучение которого должно способствовать разработке превентивной тактики ведения больных ПА, а также методов оценки контроля над заболеванием. В данной статье были описаны результаты изучения влияния ПА на качество жизни больных.

Цель исследования: изучить влияние ПА на качество жизни пациентов.

Методы

Дизайн исследования

Нами было проведено открытое проспективное сравнительное исследование в параллельных группах. Исследование проводилось с октября 2020 по февраль 2021 г. Исследуемые параметры оценивались с помощью опросников PsAID, HAQ, HAID и результаты сравнивались между группами. Гипотеза исследования: при ПА имеется негативное влияние на различные сферы качества жизни больных — физическую, социальную, эмоциональную. Проверка гипотезы проводилась посредством сравнительного анализа результатов проведенного анкетирования.

Критерии соответствия

1. Подтвержденный диагноз «псориазический артрит».
2. Давность заболевания более 1 года.
3. ИМТ менее 30,0.
4. Отсутствие заболеваний и состояний, могущих повлиять на результаты исследования (другие системные заболевания в стадии декомпенсации, органная недостаточность, беременность, лактация, острые инфекционные заболевания, обострение других хронических заболеваний, онкологические заболевания).
5. ПА средней или высокой активности.
6. Подписание пациентом информированного согласия.

Условия проведения

Исследование проводилось проспективно в условиях ГБУЗ РКВД № 1 г. Уфа. Каждый пациент был осмотрен дерматовенерологом и прошел анкетирование по опросникам PsAID-12, HAQ, HAID. В последующем был проведен сравнительный анализ полученных данных.

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования составила 5 месяцев.

Этическая экспертиза: исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 3 от 18.03.2020).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 75 пациентов с псориазическим артритом, находящиеся под наблюдением в ГБУЗ РКВД №1 г. Уфа и получающие базисную противовоспалительную терапию (метотрексат в дозе 10–15 мг/нед. перорально), а также стандартную терапию псориаза (топические глюкокортикостероиды, салициловую мазь). Активность ПА оценивалась по числу болезненных (ЧБС) или припухших (ЧПС) суставов, где низкая активность устанавливалась при ЧБС или ЧПС < 5, отсутствии рентгенологической деструкции и функциональных нарушений, средняя активность устанавливалась при ЧБС или ЧПС ≥ 5, единичных рентгенологических деструкциях, умеренных функциональных нарушениях; высокая — при ЧБС или ЧПС ≥ 5, отсутствии ответа на стандартную терапию, распространенных рентгенологических деструкциях и выраженных функциональных нарушениях. Группу контроля составили 45 больных псориазом без ПА, получающие стандартную терапию псориаза (топические глюкокортикостероиды, салициловую мазь), по показаниям — метотрексат (10–15 мг/нед. перорально). Для проведения исследования использовались стандартизированные опросники, разработанные для оценки качества жизни больных ПА — Psoriatic Arthritis Impact of Disease (Псориазический артрит: влияние болезни/PsAID), Health Assessment Questionnaire (Анкета оценки здоровья/HAQ), The hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии/HAID). Метод исследования — анкетирование пациентов по стандартизированным опросникам, анализ полученной информации. Все участники подписали добровольное информированное согласие на проведение исследования. Критерии невключения в исследование: отсутствие информированного добровольного согласия, возраст менее 18 или более 70 лет, участие в других клинических исследованиях.

Анализ в подгруппах

Больные первой группы были поделены на две подгруппы — мужчины ($n = 33$), женщины ($n = 42$) с целью дополнительного анализа зависимости результатов исследования от пола пациента.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения Microsoft Excel (Microsoft Office Excel, Microsoft Corporation, Redmond, Washington). Нормальность переменных проверялась с помощью классического критерия согласия Колмогорова. Непрерывные переменные были даны как средние значения или медианы. Категориальные переменные были вы-

ражены в виде частот и процентов. Для определения статистической значимости различия дисперсий выборок использовался точный критерий Фишера (двусторонний), различия считались статистически значимыми при уровне менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Объекты (участники) исследования

Всего в исследовании приняли участие 120 пациентов — в группе больных ПА было 75 участников, в группе контроля (больные псориазом без ПА) — 45 участников. В первой группе наблюдалось преобладание женщин — 56% ($n = 42$) над мужчинами — 44% ($n = 33$). Средний возраст больных составил $42,97 \pm 12,20$ года, средний возраст начала ПА составил $39,67 \pm 10,98$ года, средняя продолжительность ПА — 3,32 года. Среднее значение индекса PASI составило 20,48 баллов (табл. 1).

Основные результаты исследования

Влияние псориатического артрита на физические аспекты жизни

Пациенты с ПА сообщают о значительном влиянии заболевания на физический аспект качества жизни, связанном с ограничением физической активности и утратой трудоспособности [5]. Для изучения данного вопроса мы использовали широко распространенный стандартизированный опросник состояния здоровья HAQ (Health Assessment Questionnaire), который ориентирован на функциональный индекс нарушения жизне-

деятельности. Опросник включает 20 вопросов, сгруппированных в 8 шкал и ориентированных на выявление функциональных нарушений пациентов [6]. В ходе подсчета были получены следующие результаты (табл. 2). Индекс HAQ составил в среднем $1,88 \pm 0,6$ баллов. Болевой синдром по ВАШ составил у мужчин в среднем $74,34 \pm 6,22$ мм, у женщин — $55,77 \pm 6,19$ мм ($p < 0,05$). Пациенты отмечали наибольшие нарушения в таких видах деятельности, как ходьба (58,6%), вставание (49,3%), гигиенические процедуры (28,0%), пользование транспортом (48,0%), работа по дому (62,6%). Почти 54% больных пользуются различными приспособлениями или помощью других лиц. В группе контроля пациентами были отмечены нарушения в таких видах жизнедеятельности, как работа по дому (24,4%) и гигиенические процедуры (20,0%), однако нарушения этих и других видов деятельности были менее выраженными, чем в группе ПА (рис. 1). Таким образом, у больных ПА отмечаются значительные нарушения жизнедеятельности, связанные с заболеванием, которые являются более выраженными, чем у пациентов с псориазом.

Области жизни, на которые оказывает наибольшее влияние ПА с точки зрения пациентов

Для изучения качества жизни у больных ПА нами был использован утвержденный опросник Psoriatic Arthritis Impact of Disease 12-item questionnaire (PsAID-12) — «Псориатический артрит: влияние болезни», разработанный

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов в выборке
Table 1. Clinical characteristics of patients in the sample

| Параметр | Всего ($n = 75$) | Женщины ($n = 42$) | Мужчины ($n = 33$) |
|--|--------------------|----------------------|----------------------|
| Возраст (год, $M \pm m$) | $42,97 \pm 12,20$ | $41,33 \pm 12,04$ | $44,62 \pm 12,34$ |
| Пол | 75 (100%) | 43 (56%) | 33 (44%) |
| ИМТ ($кг/м^2$; $M \pm m$) | $25,17 \pm 3,88$ | $24,13 \pm 4,10$ | $26,16 \pm 3,67$ |
| Возраст начала ПА (год, $M \pm m$) | $39,67 \pm 10,98$ | $38,67 \pm 10,11$ | $40,64 \pm 11,79$ |
| Продолжительность ПА (год, $M \pm m$) | $3,32 \pm 2,21$ | $2,67 \pm 2,18$ | $3,97 \pm 2,21$ |
| PASI | $20,48 \pm 10,38$ | $19,83 \pm 9,21$ | $21,12 \pm 11,56$ |

Примечание. ПА — псориатический артрит, ИМТ — индекс массы тела, PASI (Psoriasis Area and Severity Index) — индекс площади и тяжести поражения псориазом.

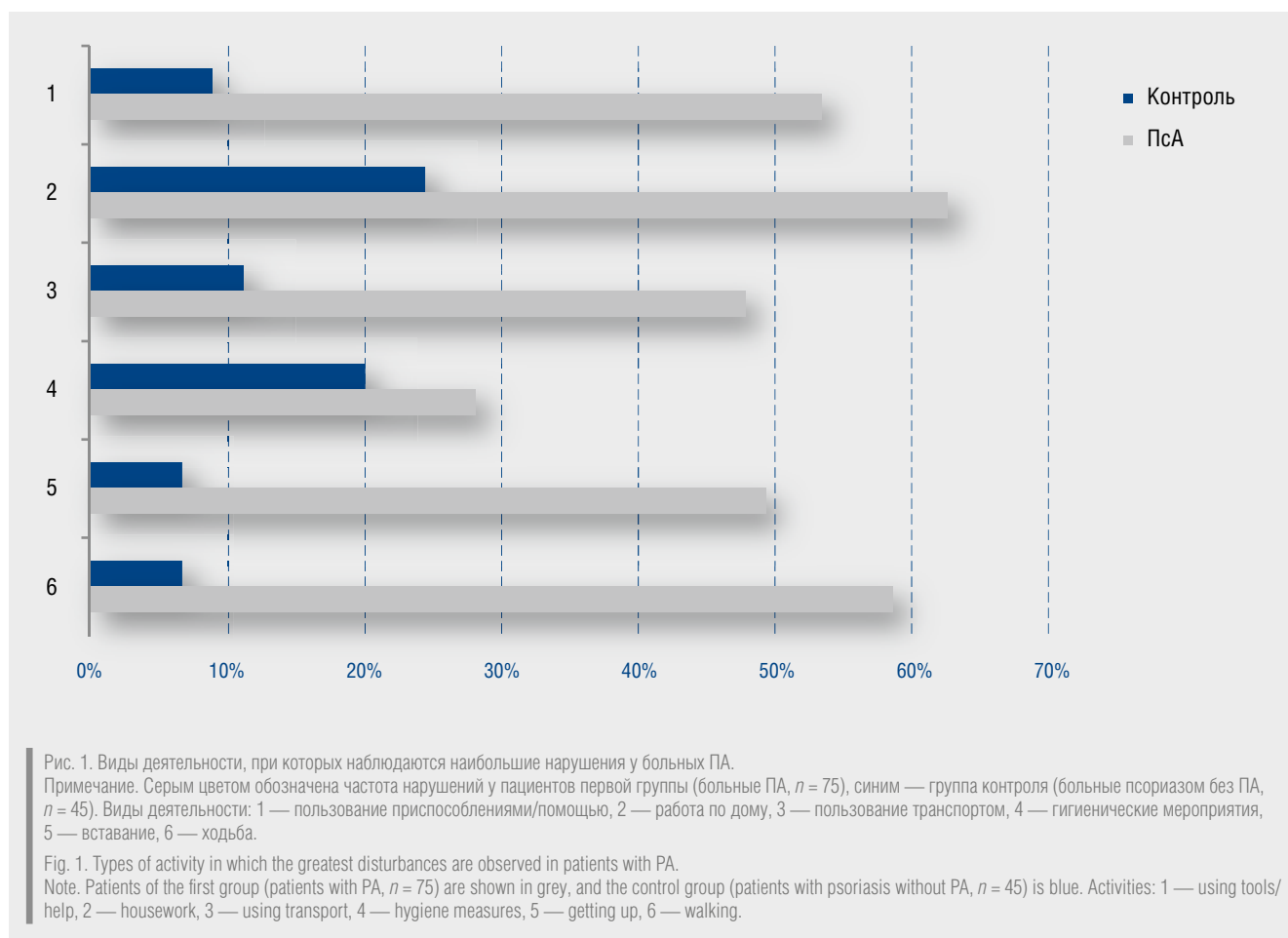
Note. PA — psoriatic arthritis, BMI — body mass index, PASI (Psoriasis Area and Severity Index) — psoriasis area and severity index.

Таблица 2. Результаты опроса пациентов с ПА с помощью опросника HAQ
Table 2. Results of a survey of patients with PA using the HAQ questionnaire

| Показатель | Всего ($n = 75$) | Мужчины ($n = 33$) | Женщины ($n = 42$) |
|-------------------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|
| Количество баллов HAQ ($M \pm m$) | $1,88 \pm 0,6$ | $1,98 \pm 0,86$ | $1,77 \pm 0,34$ |
| ВАШ, мм ($M \pm m$) | $66,06 \pm 6,21$ | $74,34 \pm 6,22$ | $55,77 \pm 6,19^*$ |

Примечание. HAQ — Health Assessment Questionnaire (Анкета оценки здоровья), ВАШ — визуальная аналоговая шкала боли, измеряемая пациентом, * — различия в группах мужчин и женщин статистически значимы.

Note. HAQ — Health Assessment Questionnaire, VAS — visual analogue pain scale measured by the patient, * — differences in the groups of men and women are statistically significant.



Европейской противоревматической лигой (European League Against Rheumatism—EULAR), позволяющий оценить точку зрения пациентов на 12 областей здоровья, которые считаются наиболее значимыми со стороны больных. По сравнению с другими инструментами оценки качества жизни опросник PsAID-12 полностью основан на взглядах пациента на болезнь, поэтому его использование позволяет добиться всесторонней оценки влияния ПА [7, 8]. По проведению анкетирования нами были получены следующие результаты. Среди наиболее важных областей влияния ПА пациентами были выделены боль (78,6%), кожные проблемы (76,0%), снижение функциональных возможностей (60,0%), а также трудности с установлением контроля над заболеванием (29,3%) (табл. 3). В группе контроля пациенты выделяли как наиболее значимые проблемы с кожей (91,1%), установлением контроля над заболеванием (75,5%), а боль и снижение функциональных возможностей были отмечены небольшим количеством больных (6,7 и 11,1% соответственно). В группе больных ПА мужчины чаще выделяли проблемы с установлением контроля над заболеванием (54,5% против 21,4% у женщин, $p < 0,05$), т. е. отмечали более значимым физический аспект влияния ПА, а женщины чаще, чем мужчины, указывали жалобы на усталость (57,1% против 27,3%, $p < 0,05$), а также тревожность, страх и неуверенность в себе (45,2% против 18,2%, $p < 0,05$), т. е. чаще отмечали влияние ПА на эмоциональный и психический аспекты жизни (табл. 3). Эти данные согласуются

с результатами исследования Michelsen В. и соавт. (2017), в котором авторы выявили у больных причинно-следственные связи между ПА и тревожностью и/или депрессией [9]. Опросник PsAID-12 уникален тем, что учитывает как физические, так и эмоциональные и психические расстройства и позволяет сделать вывод о всестороннем влиянии ПА на качество жизни. По данным Gossec L. и соавт. (2014), которые исследовали 474 больных ПА по опроснику PsAID-12, боль, кожные проблемы и функциональные расстройства являются не только важными симптомами, но и основными аспектами влияния ПА [10]. В другом исследовании 59 пациентов с ПА наиболее важным аспектом воздействия болезни считалась физическая активность [11]. Вероятно, некоторые из наблюдаемых различий можно объяснить культурными особенностями и/или активностью заболевания [12].

Эмоциональные аспекты

Долгое время эмоциональным и психическим расстройствам при ПА уделялось недостаточное внимание [13]. Изучение данного вопроса требует активного участия пациентов и высокого уровня комплаентности [14]. В нашем исследовании было проведено анкетирование больных с целью подробного изучения психологических проблем при ПА, где пациентам было предложено указать эмоциональные расстройства, связанные с болезнью. По результатам анкетирования были получены следующие данные (табл. 4). Наиболее часто

Таблица 3. Наиболее важные области влияния ПА (по мнению пациентов) по данным опросника PsAID-12 (EULAR)
Table 3. The most important areas of influence of PA (according to patients) according to the PsAID-12 questionnaire (EULAR)

| Показатель воздействия | Больные псориазом | | Группа контроля | | Критерий <i>p</i> | Больные ПА | | | | Критерий <i>p</i> |
|--|-------------------|------|-----------------|------|-------------------|---------------|------|---------------|------|-------------------|
| | <i>n</i> = 75 | % | <i>n</i> = 45 | % | | Женщины | | Мужчины | | |
| | | | | | | <i>n</i> = 42 | % | <i>n</i> = 33 | % | |
| 1. Боль | 59 | 78,6 | 3 | 6,7 | < 0,05 | 31 | 73,8 | 28 | 84,8 | > 0,05 |
| 2. Усталость | 33 | 44,0 | 18 | 40,0 | > 0,05 | 24 | 57,1 | 9 | 27,3 | < 0,05 |
| 3. Проблемы с кожей | 54 | 76,0 | 41 | 91,1 | < 0,05 | 28 | 66,7 | 26 | 78,8 | > 0,05 |
| 4. Работа и/или досуг | 13 | 17,4 | 11 | 24,4 | > 0,05 | 7 | 16,6 | 6 | 18,2 | > 0,05 |
| 5. Функциональные возможности | 45 | 60,0 | 5 | 11,1 | < 0,05 | 25 | 59,5 | 20 | 61,0 | > 0,05 |
| 6. Дискомфорт | 38 | 50,6 | 26 | 57,7 | > 0,05 | 24 | 57,1 | 14 | 42,4 | > 0,05 |
| 7. Нарушения сна | 21 | 28,0 | 14 | 31,1 | > 0,05 | 11 | 26,2 | 10 | 30,3 | > 0,05 |
| 8. Контроль над заболеванием | 22 | 29,3 | 34 | 75,5 | < 0,05 | 9 | 21,4 | 18 | 54,5 | < 0,05 |
| 9. Тревожность, страх и неуверенность | 12 | 16,0 | 5 | 11,1 | > 0,05 | 19 | 45,2 | 6 | 18,2 | < 0,05 |
| 10. Смущение/стыд из-за своего внешнего вида | 9 | 12,0 | 11 | 24,4 | > 0,05 | 6 | 14,3 | 3 | 9,0 | > 0,05 |
| 11. Участие в социальной жизни | 6 | 8,0 | 3 | 6,7 | > 0,05 | 3 | 7,1 | 3 | 9,0 | > 0,05 |
| 12. Депрессия | 3 | 4,0 | 1 | 2,2 | > 0,05 | 2 | 4,7 | 1 | 3,0 | > 0,05 |

Примечание. ПА — псориатический артрит, PsAID-12 — Psoriatic Arthritis Impact of Disease 12-item questionnaire.

Note. PA — psoriatic arthritis, PsAID-12 — Psoriatic Arthritis Impact of Disease 12-item questionnaire, European League Against Rheumatism (EULAR).

Таблица 4. Наиболее значимые эмоциональные расстройства (по мнению пациентов) при ПА
Table 4. The most significant emotional disorders (according to patients) in PA

| Отметьте ощущения, которые вы испытывали за последнюю неделю: | Первая группа | | Вторая группа | | Критерий <i>p</i> |
|---|---------------|------|---------------|------|-------------------|
| | <i>n</i> = 75 | % | <i>n</i> = 45 | % | |
| 1. Чувство усталости в покое или после сна | 44 | 58,6 | 12 | 26,6 | < 0,05 |
| 2. Чувство безрадостности | 8 | 10,6 | 8 | 17,8 | > 0,05 |
| 3. Ощущение зависимости от других людей | 27 | 36,0 | 3 | 6,6 | < 0,05 |
| 4. Ощущение беспомощности | 31 | 41,3 | 10 | 22,2 | < 0,05 |
| 5. Ощущение себя старше своих лет | 40 | 53,3 | 18 | 40,0 | > 0,05 |
| 6. Чувство стыда при нахождении среди людей | 25 | 33,3 | 29 | 64,4 | < 0,05 |
| 7. Нежелание идти куда-либо в связи с заболеванием | 36 | 48,0 | 12 | 26,6 | < 0,05 |
| 8. Чувство обременения других людей в связи с моим заболеванием | 20 | 26,7 | 3 | 6,6 | < 0,05 |
| 9. Раздражительность по отношению к другим людям | 29 | 38,6 | 4 | 8,9 | < 0,05 |
| 10. Апатия, нежелание что-либо делать | 41 | 54,6 | 6 | 13,3 | < 0,05 |
| 11. Вспыльчивость | 14 | 18,6 | 9 | 20,0 | > 0,05 |
| 12. Ощущение безысходности | 35 | 46,7 | 11 | 24,4 | < 0,05 |
| 13. Ожидание беды | 22 | 29,3 | 3 | 6,6 | < 0,05 |
| 14. Чувство замкнутости, отвергнутости другими | 46 | 61,3 | 17 | 37,7 | < 0,05 |
| 15. Трудности в личных отношениях | 18 | 24,0 | 6 | 13,3 | > 0,05 |

Примечание. ПА — псориатический артрит, первая группа — пациенты с псориатическим артритом (*n* = 75), вторая группа — группа контроля (*n* = 45).

Note. PA — psoriatic arthritis, the first group — patients with psoriatic arthritis (*n* = 75), the second group — the control group (*n* = 45).

Таблица 5. Изучение уровня тревоги и депрессии у больных ПА с помощью шкалы HADS
Table 5. Study of the level of anxiety and depression in patients with PA using the HADS scale

| Тревога, баллы | Мужчины с ПА | | Женщины с ПА | | Критерий <i>p</i> | Всего | | Группа контроля | | Критерий <i>p</i> |
|------------------|---------------|------|---------------|------|----------------------|---------------|------|-----------------|------|----------------------|
| | <i>n</i> = 33 | % | <i>n</i> = 42 | % | | <i>n</i> = 75 | % | <i>n</i> = 45 | % | |
| 0–7 | 15 | 45,4 | 9 | 21,4 | > 0,05 | 24 | 32,0 | 26 | 57,7 | < 0,05 |
| 8–10 | 14 | 42,4 | 26 | 61,9 | < 0,05 | 40 | 53,3 | 17 | 37,7 | > 0,05 |
| 11 и более | 4 | 12,1 | 7 | 16,7 | > 0,05 | 11 | 14,6 | 2 | 4,4 | > 0,05 |
| Депрессия, баллы | <i>n</i> = 33 | | <i>n</i> = 42 | | Критерий <i>p</i> | <i>n</i> = 75 | | <i>n</i> = 45 | | Критерий <i>p</i> |
| | % | % | % | % | | % | % | % | % | |
| 0–7 | 16 | 48,5 | 7 | 16,7 | > 0,05 | 23 | 30,6 | 28 | 62,2 | < 0,05 |
| 8–10 | 13 | 39,4 | 30 | 71,4 | < 0,05 | 43 | 57,3 | 15 | 33,4 | < 0,05 |
| 11 и более | 4 | 12,1 | 5 | 11,9 | > 0,05 | 9 | 12,0 | 2 | 4,4 | > 0,05 |

Примечание. HADS — The hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревожности и депрессии). Подсчет баллов проводится отдельно по каждой шкале, оценка результатов проводится как по отдельности, так и в совокупности: 0–7 баллов — норма, 8–10 баллов — субклинические проявления тревоги или депрессии, 11 и более баллов — клинически выраженные симптомы тревоги или депрессии.

Note. HADS — The hospital Anxiety and Depression Scale. Scoring is carried out separately for each scale, the results are assessed both separately and in aggregate: 0–7 points — normal, 8–10 points — subclinical manifestations of anxiety or depression, 11 or more points — clinically expressed symptoms of anxiety or depression.

пациенты выделяли такие эмоциональные расстройства, как чувство отвергнутости другими (61,3%), усталость (58,6%), апатия (54,6%), чувство обременения других людей в связи со своим заболеванием (48,0%) и нежелание куда-либо идти в связи с заболеванием (48,0%). В группе контроля преобладающими оказались чувство стыда при нахождении среди других (64,4%), чувство обременения других людей в связи со своим заболеванием (26,6%), усталость (26,6%) и нежелание куда-либо идти в связи с заболеванием (26,6%), однако последние три значения были ниже, чем в группе больных ПА. В исследовании McDonough E. и соавт. (2014), распространенность эмоциональных расстройств у людей с ПА достигает 37% и выше по сравнению с пациентами с псориазом [15]. Считается, что депрессия и беспокойство у данных больных преимущественно связаны с увеличением числа воспаленных суставов, инвалидностью, болью и усталостью [15]. Более подробное изучение данного вопроса позволяет выявить расстройства в эмоциональной, социальной сфере, которые ранее считались не важными при ПА, например, страх перед будущим, повышенная эмоциональность, ожидание несчастья, навязчивые ритуалы, разочарование в себе и т. д. (рис. 2).

Тревожность и депрессия у больных ПА

Пациенты с ПА указывают на наличие тревоги (часто — беспричинной) и страха перед будущим [16]. Те же данные были продемонстрированы нашим исследованием. Для оценки тревожности и депрессии была использована госпитальная шкала депрессии HADS (Anxiety and Depression Scale), состоящая из 14 пунктов для определения уровня тревоги и депрессии, которые оцениваются как по отдельности, так и в совокупности. Шкала HADS успешно используется для выявления тревожно-депрессивного расстройства у пациентов с различными соматическими заболева-

ниями, в частности, ее преимущества демонстрирует исследование Emily McD. и соавт. (2014), в котором симптомы тревоги были выявлены у 36,6% пациентов с ПА, а симптомы депрессии — 17,7% больных [17]. По результатам нашего исследования у пациентов с ПА нормальные значения по шкале тревоги (0–7 баллов) наблюдались у 32,0% (в группе контроля — 57,7%, ($p < 0,05$)), по шкале депрессии — 30,6% (в группе контроля — 62,2%, ($p < 0,05$)), в то время как субклинические расстройства (8–10 баллов) у пациентов с ПА оказались преобладающими по шкале депрессии — 57,3% против 33,4% в группе контроля ($p < 0,05$). Таким образом, по частоте субклинических и клинических расстройств по шкале тревоги, а также по частоте клинических расстройств по шкале депрессии (11 и более баллов) не было статистически значимых различий между исследуемой и контрольной группами. В исследуемой группе у женщин чаще выявлялись субклинические расстройства как по шкале тревоги (61,9% против 42,2% у мужчин, $p < 0,05$), так и по шкале депрессии (71,4% против 39,4% у мужчин, $p < 0,05$). В группе контроля преобладали нормальные значения в обеих шкалах (по шкале тревоги — 57,7%, депрессии — 62,2%), а субклинические проявления депрессии были значительно ниже, чем в группе ПА (33,4% против 57,3%, $p < 0,05$).

Депрессия и тревога при ПА связаны с различными факторами: болью, потерей работы или необходимостью перехода на менее квалифицированную работу, женским полом, активностью артрита, стойкой утратой трудоспособности, усталостью [18].

Нежелательные явления

В ходе исследования не были зарегистрированы нежелательные явления (случаи болезни, травмы, незапланированные оперативные вмешательства и др.), связанные с проводимым исследованием.

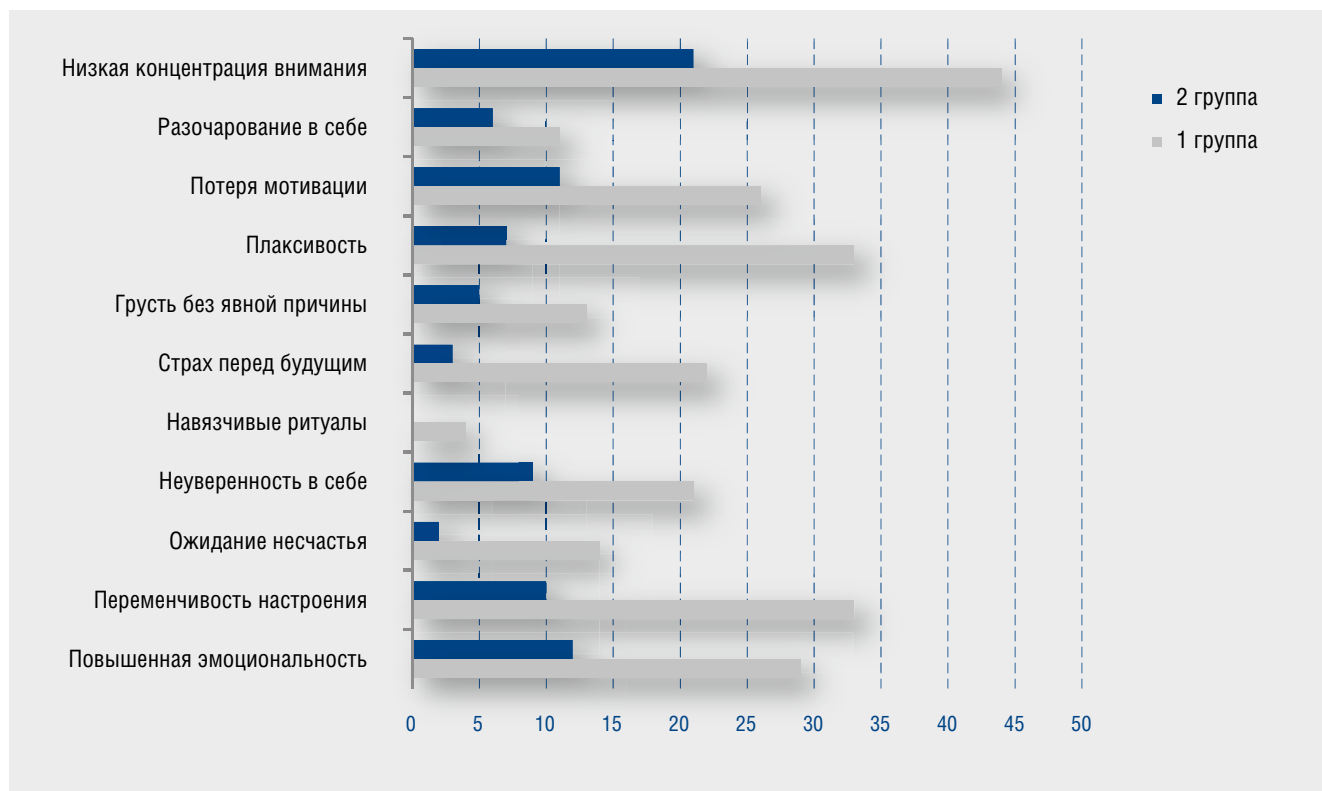


Рис. 2. Эмоциональные расстройства, наиболее важные с точки зрения пациентов с ПА.

Примечание. ПА — псориатический артрит, 1 группа (обозначена серым цветом) — пациенты с ПА (n = 75), 2 группа (обозначена синим цветом) — группа контроля (n = 45)

Fig. 2. Emotional disorders most important from the point of view of patients with psoriatic arthritis.

Note. PA — psoriatic arthritis, group 1 (marked in grey) — patients with PA (n = 75), group 2 (marked in blue) — control group (n = 45)

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В группе больных ПА было 75 участников, в группе контроля — 45 участников. Средний возраст больных составил 42,97 ± 12,20 года, средний возраст начала ПА — 39,67 ± 10,98 лет. Средняя продолжительность ПА составила 3,32 ± 2,21 года. Среднее значение индекса PASI составило 20,48 ± 10,38 баллов. Индекс HAQ составил в среднем 1,88 ± 0,6 баллов. Выраженность боли по ВАШ составила у мужчин в среднем 74,34 ± 6,22 мм, у женщин — 55,77 ± 6,19 мм. Пациенты отмечали наибольшие нарушения в таких видах деятельности, как ходьба (58,6%), вставание (49,3%), гигиенические процедуры (28,0%), пользование транспортом (48,0%), работа по дому (62,6%). Среди наиболее важных областей влияния ПА пациентами были выделены: боль — 78,6%, кожные проблемы — 76,0%, снижение функциональных возможностей — 60,0%, а также трудности с установлением контроля над заболеванием — 29,3%. В группе контроля боль и функциональные нарушения были отмечены меньшим количеством больных (6,7% и 11,1% соответственно), однако преобладающими оказались проблемы с кожей (91,1%) и трудности с установлением контроля над заболеванием (75,5%). В группе больных ПА мужчины чаще выделяли проблемы с установлением контроля над заболеванием (54,5% против 21,4% у женщин, p < 0,05), т.е. отмечали более значимым физический аспект влияния ПА, а женщины чаще, чем мужчины, указывали жалобы на усталость

(57,1% против 27,3%, p < 0,05), а также тревожность, страх и неуверенность в себе (45,2% против 18,2%, p < 0,05), т.е. чаще отмечали влияние ПА на эмоциональный и психический аспекты жизни. В группе контроля эти значения оказались значительно ниже, чем в группе больных ПА (37,7, 26,6, 13,3 и 40% соответственно). Между исследуемой и контрольной группами не было статистически значимых различий по частоте клинических проявлений (11 и более баллов по шкале HADS) тревожных и депрессивных расстройств, однако в группе ПА у женщин чаще выявлялись субклинические расстройства (8–10 баллов) как по шкале тревоги (61,9% против 42,2% у мужчин, p < 0,05), так и по шкале депрессии (71,4% против 39,4% у мужчин, p < 0,05).

Обсуждение основного результата исследования

ПА оказывает выраженное влияние на качество жизни больных, затрагивая физическую, социальную и эмоциональную сферы. У больных ПА отмечаются нарушения жизнедеятельности. Индекс HAQ составил в среднем 1,88 ± 0,6 баллов. Болевой синдром по ВАШ в среднем составил у мужчин 74,34 ± 6,22 мм, у женщин — 55,77 ± 6,19 мм (p < 0,05). Согласно Филимоновой О.Г. и соавт. (2011), на болевой синдром оказывает существенное влияние рациональная терапия — по результатам их исследования лечение способно уменьшать болевой синдром по ВАШ до 30% (с 64,4 ± 19,0 до 44,6 ± 18,9 мм) [19]. При изучении влияния ПА на физическую активность пациенты отметили наибольшие

нарушения в таких видах деятельности, как ходьба (58,6%), вставание (49,3%), гигиенические процедуры (28,0%), пользование транспортом (48,0%), работа по дому (62,6%), 54% больных пользуются различными приспособлениями или помощью других лиц. В группе контроля нарушения были менее выраженными — трудности во время работы по дому отметили 24,4% больных, гигиенических мероприятий — 20,0%, пользования транспортом — 11,1%, трудности при ходьбе и вставании — 6,6%, а пользуются помощью и/или приспособлениями 8,8% больных. Среди наиболее важных областей влияния ПА пациентами были выделены: боль (78,6%), кожные проблемы (76,0%), снижение функциональных возможностей (60,0%), дискомфорт (51,6%) и усталость (44,0%). Это согласуется с данными исследования Mease P.J. (2011), где пациенты отметили боль, усталость, кожные проблемы, а также снижение функциональных возможностей как наиболее важные области влияния ПА [20]. Мужчины преимущественно отмечали более значимыми физические аспекты влияния ПА, а женщины делали упор на эмоциональный аспект. В то же время у женщин чаще выявлялись субклинические расстройства как по шкале тревоги (61,9% против 42,2% у мужчин, $p < 0,05$), так и по шкале депрессии (71,4% против 39,4% у мужчин, $p < 0,05$).

По данным Максимчука Н.С. и Шаклеина Д.Л. (2016), имеется корреляция между снижением физической активности и степенью активности ПА, на последнюю, в свою очередь, оказывает выраженное влияние своевременная и правильно подобранная терапия [21]. В их исследовании продолжительное и рациональное лечение улучшает не только физическое состояние больных ПА, но и другие параметры качества жизни — психологическую сферу и социальную адаптацию. В другом исследовании также продемонстрировано влияние ПА на эмоциональный аспект жизни пациен-

тов — до начала лечения у больных имелись выраженные эмоциональные расстройства, в т. ч. тревожность и депрессия, доля которых уменьшилась через 6 месяцев базисной терапии (в контрольной группе, получавшей только нестероидные противовоспалительные препараты, не было тенденции к положительной динамике) [22]. Мы можем сделать вывод, что физический, социальный и эмоциональный аспекты жизни одинаково важны для пациентов с ПА и поддержание высокого качества жизни входит в круг интересов не только специалистов, но и самих больных. Кроме того, эмоциональное благополучие при ПА, вероятно, находится в зависимости от восстановления и поддержания двигательной функции. Результаты нашего исследования подтверждают ранее продемонстрированное влияние ПА на жизнь.

Ограничения исследования

У нашего исследования были определенные ограничения. Одним из них было отсутствие информации о подтипах ПА, фенотипе псориаза. Кроме того, не учитывались эффекты терапии, которые могли повлиять на результаты анкетирования.

Заключение

Влияние ПА на качество жизни очень широко и охватывает не только физическую сферу (связанные с передвижением и трудом), но и социальную (общение, участие в мероприятиях), а также эмоциональную (тревога, стыд, эмоциональная лабильность и т. д.). Между данными изменениями можно предположить причинно-следственную связь. Учитывая многосторонний характер влияния ПА, высокую частоту осложнений, в том числе раннюю инвалидизацию, целесообразно более глубокое изучение влияния данного заболевания на качество жизни. ■

Литература/References

1. Strand V, Sharp V, Koenig AS, Park G, Shi Y, Wang B. Comparison of health-related quality of life in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis and effects of etanercept treatment. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1143–1150. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200387
2. Taylor WJ. Impact of psoriatic arthritis on the patient: through the lens of the WHO International classification of functioning, health, and disability. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(4):369–374. doi: 10.1007/s11926-012-0263-5
3. Queiro R, Cañete JD, Montilla C, Abad M, Montoro M, Gómez S. Minimal disease activity and impact of disease in psoriatic arthritis: a Spanish cross-sectional multicenter study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):72. doi: 10.1186/s13075-017-1277-1
4. Rosen CF, Mussani F, Chandran V, Eder L, Thavaneswaran A, Gladman DD. Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(3):571–576. doi: 10.1093/rheumatology/ker365
5. Orbai AM, de Wit M, Mease P, Shea JA, Gossec L, Leung YY. A. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):673–680. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210242
6. Mease PJ, Woolley JM, Bitman B, Wang BC, Globe DR, Singh A. Minimally important difference of health assessment questionnaire in psoriatic arthritis: relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. *J Rheumatol.* 2011;38(11):2461–2465. doi: 10.3899/jrheum.110546
7. De Wit M, Kvien T, Gossec L. Patient participation as an integral part of patient reported outcomes development guarantees the representativeness of the patient voice — a case-study from the field of rheumatology. *RMD Open.* 2015;1(1):e000129. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000129
8. Castrejón I, Gossec L, Carmona L. The EULAR outcome measures library: an evolutionary database of validated patient-reported instruments. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:475–476. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.2377
9. Michelsen B, Kristianslund EK, Sexton J, Hammer HB, Fagerli KM. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1906–1910. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211284
10. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, Braun J, Kalyoncu U, Scrivero R. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic

arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1012–1019. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205207

11. Hu SW, Holt EW, Husni ME, Qureshi AA. Willingness-to-pay stated preferences for 8 health-related quality-of-life domains in psoriatic arthritis: a pilot study. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(5):384–397. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.10.005

12. Gudu T, Kiltz U, de Wit M, Kvien TK, Gossec L. Mapping the effect of psoriatic arthritis using the international classification of functioning, disability and health. *J Rheumatol.* 2017;44(2):193–200. doi: 10.3899/jrheum.160180

13. Tillett W, de-Vries C, McHugh NJ. Work disability in psoriatic arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(2):275–283. doi: 10.1093/rheumatology/ker216

14. Palominos PE, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, Dougados M, Gossec L. Clinical outcomes in psoriatic arthritis: A systematic literature review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(3):397–406. doi: 10.1002/acr.21552

15. McDonough E, Ayearst R, Eder L, Chandran V, Rosen CF, Thavaneswaran A. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol.* 2014;41(5):887–896. doi: 10.3899/jrheum.130797

16. Putrik P, Ramiro S, Hifinger M, Keszei AP, Hmamouchi I, Dougados M. In wealthier countries, patients perceive worse impact of the disease although they have lower objectively assessed disease activity: results from the cross-sectional COMORA study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):715–720. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207738

17. Emily McD, Renise A, Lih E, Vinod Ch, Cheryl FR. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol.* 2014;41(5):887–896. doi: 10.3899/jrheum.130797

18. Freire M, Rodríguez J, Möller I, Valcárcel A, Tornero C, Díaz G. Prevalencia de síntomas de ansiedad y de depresión en pacientes con artritis psoriásica en consultas de reumatología [Prevalence of symptoms

of anxiety and depression in patients with psoriatic arthritis attending rheumatology clinics]. *Reumatol Clin.* 2011;7(1):20–26. Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2010.03.003

19. Филимонова О.Г., Симонова О.В., Леушина Е.А., Чупраков П.Г. Влияние базисной терапии на качество жизни и психоземotionalный статус у больных псориазом. *Сибирский медицинский журнал.* 2011(1)64 [Filimonova OG, Simonova OA, Leushina EV, Chuprakov PG. Estimate of basic therapy for quality of life and the psychoemotional status in patients with psoriatic arthritis. *Siberian Medical Journal.* 2011(1)64 (In Russ.)]

20. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: tender and swollen joint assessment, psoriasis area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S64-85. doi: 10.1002/acr.20577

21. Максимчук Н.С., Шаклеин Д.Л. Оценка качества жизни у больных псориазом. *Вятский медицинский вестник.* 2007(1)9. [Maksimchuk NS, Shaklein DL. Assessment of the quality of life in patients with psoriatic arthritis. *Medical Vestnik of Vyatka.* 2007(1)9 (In Russ.)]

22. Филимонова О.Г., Симонова О.В. Влияние базисной терапии на психоземotionalный статус больных псориазом. *Научно-практическая ревматология.* 2016;129 [Filimonova OG, Simonova OV. Influence of basic therapy on the psychoemotional status of patients with psoriatic arthritis. *Scientific and practical rheumatology.* 2016;129 (In Russ.)]

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — З.Р. Хисматуллина; сбор и обработка материала — К.М. Корешкова; написание текста — К.М. Корешкова; редактирование, направление на публикацию — З.Р. Хисматуллина.

Authors' participation: research concept and design — Zarema R. Khismatullina; collection and processing of material — Ksenia M. Koreshkova; text writing — Ksenia M. Koreshkova; editing, direction for publication — Zarema R. Khismatullina.

Информация об авторах

***Ксения Михайловна Корешкова** — ассистент; адрес: Россия, Республика Башкортостан, 450000, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, д. 13, кв. 65; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6039-8311>; eLibrary SPIN: 4427-1594; e-mail: saitik16@yandex.ru

Зарема Римовна Хисматуллина — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>; eLibrary SPIN: 6602-4060; e-mail: hzr07@mail.ru

Information about the authors

***Ksenia M. Koreshkova** — assistant lecturer; address: 13 street 50 years of the USSR, apt. 65, 450000, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6039-8311>; eLibrary SPIN: 4427-1594; e-mail: saitik16@yandex.ru

Zarema R. Khismatullina — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>; eLibrary SPIN: 6602-4060; e-mail: hzr07@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 14.02.2021

Принята к публикации: 25.05.2021

Дата публикации: 15.06.2021

Submitted: 14.02.2021

Accepted: 25.05.2021

Published: 15.06.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1237>

Длительно недиагностированный туберозный склероз

© Варенова Т.Н.*, Гошадзе В.А., Акутина Д.И., Померанцев О.Н.

Нижегородский филиал Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии
603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Ковалихинская, д. 49г

В статье раскрыты вопросы истории, этиологии, патогенеза, вариабельности клинической картины, редкого генетического заболевания — туберозного склероза. Описаны клинические и лабораторные критерии, на основании которых ставится данный диагноз. Под нашим наблюдением в Нижегородском филиале ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России находился пациент К. 1997 г. р., который неоднократно обращался к дерматологам в разных городах России с жалобами на образования в области лица, кистей, стоп и пятна на коже туловища, появившихся еще в раннем детском возрасте. Диагноз не был верифицирован. Врачами консультативно-диагностического центра был установлен диагноз «туберозный склероз» на основании четырех больших и двух малых диагностических критериев. Проведено лечение кожных проявлений методом лазерной деструкции с хорошим косметическим эффектом. Рекомендовано дальнейшее обследование у врачей смежных специальностей для выявления поражения других органов. Данный клинический случай представляет интерес для дерматологов, так как описанный дерматоз редко встречается в повседневной практике.

Ключевые слова: туберозный склероз, клинический случай, ангиофибромы лица, диагностические критерии.

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

Источник финансирования: работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Для цитирования: Варенова Т.Н., Гошадзе В.А., Акутина Д.И., Померанцев О.Н. Длительно недиагностированный туберозный склероз. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(3):66–72. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1237>

Long-term undiagnosed tuberous sclerosis

© Tatyana N. Varenova*, Venera A. Goshadze, Daria I. Akutina, Oleg N. Pomerantsev

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology
Kovalikhinskaya str., 49g, 603950, Nizhniy Novgorod, Russia

The article presents the history, etiology, pathogenesis and variability of the clinical picture of a rare genetic disease — tuberous sclerosis. The clinical and laboratory criteria on the basis of which this diagnosis is made are described. Specialists of the Nizhny Novgorod Branch of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation carried out treatment and observation of the patient K. Patient was born in 1997, repeatedly turned to dermatologists in different cities of Russia with complaints about formations on the face, hands, legs and spots on the skin of the trunk that appeared in early childhood. The diagnosis was not confirmed. The doctors of the consultative and diagnostic center diagnosed with tuberous sclerosis based of four large and two small diagnostic criteria. Treatment of skin manifestations was carried out by laser destruction, it gave a good cosmetic effect. We recommended further examination by doctors of related specialties for identify lesions of other organs. This clinical case is of interest for dermatologists, because the described dermatosis is rarely found in everyday practice.

Keywords: tuberous sclerosis, case report, angiofibroma, diagnostic criteria.

Conflict of interest: the authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

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

For citation: Varenova TN, Goshadze VA, Akutina DI, Pomerantsev ON. Long-term undiagnosed tuberous sclerosis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(3):66–72. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1237>

■ Туберозный склероз (ТС) (от лат. *tuber* — нарост, опухоль) — это редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся поражением кожи, центральной нервной системы, а также многих других органов. Происходит формирование доброкачественных опухолей (гамартом), связанных с нарушением пролиферации, миграции и дифференцировки клеток нейроглии [1–5]. Поражения кожи встречаются почти у всех пациентов и крайне важны для диагностики данного заболевания.

Первое документальное описание заболевания представлено в 1862 г. Ф.Д. Реклингхаузен обнаружил множественные опухоли сердца и головного мозга при патологоанатомическом исследовании ребенка, умершего вскоре после рождения [1–4, 6]. Первое подробное описание неврологических симптомов и общей патологии в центральной нервной системе предоставил французский невропатолог Désiré-Magloire Bourneville в 1880 г. Он использовал термин «туберозный склероз мозговых извилин» для описания патологии ЦНС у ребенка с судорогами и неспособностью к обучению [6]. В 1890 г. Д.Д. Прингл описал поражения лица, назвав их врожденными аденомами сальных желез. С тех пор заболевание носит название «болезнь Бурневилля — Прингла» [1]. В течение многих лет для диагностики ТС использовалась триада Фогта (*tuberous sclerosis complex*): аденомы сальных желез, эпилептические приступы и задержка умственного развития [1, 2, 6]. Однако классическая триада отмечается лишь у небольшой части пациентов с ТС. В 1920 г. Ян ван дер Хувен описал доброкачественные опухоли глазного дна (симптом «тутовой ягоды») [1, 2].

Примерно в 1/3 случаев прослеживается аутосомно-доминантное наследование, однако у части больных ТС возникает спорадически, в результате *de novo* мутации генов *TSC1* (кодирующего белок гамартин) и *TSC2* (кодирующего белок туберин). Оба эти белка являются супрессорами опухолевого роста, которые регулируют рост и дифференцировку клеток. Мутации белков приводят к клеточной пролиферации и развитию различного типа опухолей во многих органах [4, 7].

Наиболее ярким признаком ТС являются ангиофибромы лица (симметричные аденомы сальных желез Прингла). Элементы появляются в раннем детстве, в подростковом возрасте их количество увеличивается. Эти доброкачественные гамартромы представляют собой гладкие и твердые розовые папулы размером 1–5 мм, иногда с телеангиэктазиями. Они располагаются на коже центральной области лица и часто сконцентрированы на щеках и носу (по типу «крыльев бабочки»). Латеральные части лица, как правило, поражены незначительно [1–4, 7].

Наиболее ранним проявлением ТС являются гипопигментированные пятна, часто обнаруживаемые в грудном и раннем детском возрасте. По данным ретроспективных анализов, если у младенцев их регистрируют в 39% случаев и чаще, то к пубертату их выявляемость достигает 92–98%. Пятна имеют различную конфигурацию и размеры. Наиболее крупные из них (0,5–12 см) овальной или удлинненной формы с заостренными концами (симптом «ясеневого листа»), диаметр мелких конфеттиподобных элементов не превышает 1–3 мм. Количество пятен варьирует от нескольких до 100 и более, преимущественное расположение на коже туловища и конечностей. Для их лучшей

визуализации, особенно у лиц со светлой кожей, прибегают к облучению лампой Вуда [2, 3, 7].

Шагреновая бляшка представляет собой соединительнотканый невус, который наблюдается примерно у 80% пациентов с туберозным склерозом. Он типично расположен в пояснично-крестцовой области. Бляшки обычно солитарные, слегка элевирующие, размером от нескольких миллиметров до 10 см и более, с неровной поверхностью, телесного или желтовато-коричневого цвета, мягкой или эластической консистенции [3, 7].

Другим кожным маркером ТС являются околоногтевые фибромы Кенена, возникающие в пубертатном или постпубертатном периоде, чаще у женщин (50–80% случаев). Преобладает поражение пальцев стоп в виде папул розово-красного цвета размером 1–10 мм, куполообразной, иногда конической формы [2, 3, 7].

Частыми признаками поражения центральной нервной системы являются эпилепсия, когнитивные и поведенческие нарушения (синдром дефицита внимания и аутизм) [5]. Психоневрологические нарушения обусловлены поражением ткани мозга, прежде всего узловатым разрастанием нейроглии (туберы) в коре, которые располагаются преимущественно субтенториально в лобных долях. Размер туберов (единичные или множественные) варьирует от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Следует отметить, что изменения ЭЭГ иногда выявляют даже в отсутствие неврологической патологии [3].

Поражения глаз при ТС включают гамартомы сетчатки, атрофию и колобомы зрительного нерва, хориоидеи и радужки, ангиофибромы век [1–3].

Опухоли сердца (прежде всего рабдомиомы) — самые частые опухоли у новорожденных с ТС. Хотя они часто протекают бессимптомно — как в пренатальном, так и в послеродовом периоде, они могут приводить к аритмиям и сердечной недостаточности, вплоть до остановки сердца [1–3, 6].

У 15% больных выявляются гамартомы в почках. С возрастом у таких пациентов развиваются множественные билатеральные кисты, приводящие к поликистозу почек [8].

В некоторых случаях обнаруживаются кисты в легких, которые могут привести к спонтанному пневмотораксу [8].

Диагностические критерии туберозного склероза были рассмотрены в 2012 г. на второй Международной конференции по комплексному консенсусу по туберозному склерозу после встречи с 79 экспертами из 14 стран с целью выработки рекомендаций по диагностике, наблюдению и ведению пациентов с ТС. Некоторые изменения были внесены по сравнению с предыдущими критериями (1998 г.), наиболее важными из которых являются включение генетического тестирования и уточнение клинических критериев [9, 10].

Согласно новому генетическому критерию, идентификации патогенной мутации в ДНК *TSC1* или *TSC2* достаточно, чтобы установить окончательный диагноз ТС. Молекулярное тестирование дает положительный результат у 75–90% пациентов с ТС; в значительной части (от 10 до 25%) генетическое тестирование не выявило патогенную мутацию. Следовательно, результат молекулярного тестирования не исключает ТС. Однако этот новый критерий облегчает диагностику, особенно у грудных детей, когда еще не выявили клинические

признаки [9, 10]. Клинические критерии подразделяются на большие и малые. Для постановки диагноза необходимо наличие 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев (при наличии 1 большого и 1 малого критерия диагноз туберозного склероза вероятен; 1 большого или 2 и более малых — не исключен) [10, 11]. Диагностические критерии представлены в таблице.

Лечение заболевания носит симптоматический характер и зависит от степени распространенности и тяжести поражения внутренних органов. При дерматологических проявлениях используются следующие методы — дермабразия, радиоволновая деструкция, фотодинамическая терапия и лазерные технологии [1–4, 6]. Отмечается положительный опыт в лечении ингибиторами mTOR, обладающими иммуносупрессивным и противоопухолевым действием (Эверолимус и Сиролимус) [4, 10].

Прогноз определяется степенью тяжести и локализацией висцеральной патологии.

Туберозный склероз оказывает значительное влияние на социальное благополучие и семейную жизнь как молодых, так и взрослых людей. Высокая зависимость пациентов от окружающей среды может приводить к ощущению дезориентации, одиночества и клинически значимого уровня стресса как у пациентов, так и у членов их семей [10].

Описание случая

Со слов пациента первые признаки заболевания появились в раннем детском возрасте в виде полушаровидных образований на коже лица и белых пятен на коже туловища. Постепенно количество и размеры высыпаний увеличились, появились аналогичные элементы в области околоногтевых валиков на кистях и стопах. Пациент несколько раз обращался к дерматологам в г. Астрахани и г. Волгограде, диагноз не был верифицирован. Лечение не проводилось.

В анамнезе отмечались судороги. Находится на учете у офтальмолога с диагнозом «гемералопия».

Объективный осмотр. Сознание ясное, состояние удовлетворительное, однако отмечается некоторая заторможенность и рассеянность в общении. Телосложение астеническое. Периферические лимфатические узлы не увеличены. АД = 123/70 мм рт. ст.

Status localis. Патологический процесс представлен на коже лица (в области щек, нососщечных складок, подбородка) в виде множества мелких (диаметром от 1 до 10 мм), округлых, мягких узелков ярко-розового цвета с гладкой поверхностью, с единичными телеангиэктазиями на поверхности, которые местами сливаются между собой (ангиофибром; аденомы салъных желез Прингла) (рис. 1, 2). В области околоногтевых валиков V и II пальцев кистей, V и III пальцев стоп плотные, конические узелки розового цвета, надвигающиеся на ногтевую пластину (опухоли Кенена) (рис. 3). На коже туловища и верхних конечностей крупные полигональные гипопигментированные пятна (симптом «ясеневого листа»), а также пятна по типу конфетти (рис. 4, 5). На коже спины в пояснично-крестцовой области бляшка телесно-желтого цвета с бугристой поверхностью мягкой консистенции (шагреновая бляшка).

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи без особенностей.

При ультразвуковом исследовании брюшной полости и почек обнаружены множественные кисты почек.

Поставлен диагноз туберозного склероза на основании анамнеза (дебют в раннем детском возрасте, судороги в анамнезе), 4 больших критериев (ангиофибромы лица, околоногтевые фибромы, более 3 гипопигментированных пятен, шагреновая бляшка) и 2 малых критериев (множественные кисты почек, мелкие гипопигментированные пятна по типу конфетти).

Таблица. Диагностические критерии [11]
Table. Diagnostic criteria [11]

| Большие критерии | Малые критерии |
|---|--|
| 1 Ангиофибромы лица или фиброзные бляшки на лбу | Множественные участки гипоплазии эмали зубов |
| 2 Околоногтевая фиброма, не связанная с травмой | Гамартомные полипы прямой кишки |
| 3 3 гипопигментированных пятна или более | Кисты костей |
| 4 Участок «шагреновой кожи» (соединительнотканнный невус) | Очаги поражения белого вещества головного мозга, сгруппированные вдоль радиальных линий, соответствующих путям миграции нейронов во время эмбриогенеза |
| 5 Множественные узелковые гамартумы сетчатки | Фибромы десен |
| 6 Корковый бугорок | Гамартома любой локализации, кроме печечной |
| 7 Субэпендимальный узел | Очаг депигментации сетчатки |
| 8 Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома | Гипопигментированные пятна в виде конфетти |
| 9 Рабдомиома сердца | Множественные кисты почек |
| 10 Лимфангиомиоматоз | — |
| 11 Ангиолипома почки | — |



Рис. 1. Ангиофибромы лица (профиль)
Fig. 1. Angiofibromas of the face (profile)



Рис. 2. Ангиофибромы лица (анфас)
Fig. 2. Angiofibromas of the face (full face)



Рис. 3. Околоногтевые фибромы Кенена
Fig. 3. Kelen's periungual fibromas



Рис. 4. Гипопигментированные пятна на туловище
Fig. 4. Hypopigmented spots on the trunk

Пациенту неоднократно была проведена лазерная деструкция элементов (на аппарате DEKA Smartxide DOT) на лице (рис. 6, 7), кистях и стопах.

Рекомендовано дообследование: консультация смежных специалистов — офтальмолога и невролога, МРТ головного мозга, КТ грудной клетки, ЭКГ и Эхо-КГ.

Обсуждение

Представленный клинический случай интересен яркими дерматологическими проявлениями в сочетании



Рис. 5. Гипопигментированные пятна на левой верхней конечности
Fig. 5. Hypopigmented spots on the left upper limb

с поражением внутренних органов. В статье представлены фотографии результатов лечения ангиофибром на лице у молодого человека. С помощью лазерной деструкции элементов мы добились хорошего косметического результата, что, в свою очередь, способствует лучшей социально-психологической адаптации пациента.

Заключение

Болезнь Бурневилля — Прингла является редким генетически обусловленным заболеванием. При рассмотрении схожих клинических случаев, представленных в литературе, обращает на себя внимание тот факт, что часто диагноз «туберозный склероз» выставляется уже в зрелом возрасте, что может свидетельствовать о недостаточной осведомленности практикующих врачей о данной патологии [1, 2, 12]. Так как кожные проявления наблюдаются почти у 100% больных и часто являются презентирующими признаками, лидирующая роль



Рис. 6. Результаты лечения: лазерная деструкция образований (анфас)
Fig. 6. Treatment results: laser destruction of formations (full face)



Рис. 7. Результаты лечения: лазерная деструкция образований (профиль)
Fig. 7. Treatment results: laser destruction of formations (profile)

в диагностике ТС принадлежит дерматологам. Пациенты с этим диагнозом должны регулярно наблюдаться врачами различных специальностей в связи с полисистемным характером заболевания. ■

Литература/References

1. Монахов К.Н., Романова О.Л., Амелина П.О., Молодых К.Ю., Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А., и др. Туберозный склероз. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(5):82–88 [Monahov KN, Romanova OL, Amelina PO, Molodykh KYu, Astahov YuS, Nechiporenko PA, et al. Tuberous Sclerosis. Vestnik dermatologii i venerologii. 2017;(5):82–88 (In Russ.)]
doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-82-88

2. Романенко К.В., Романенко В.Н., Налетов С.В., Ермилова Н.В., Кондратьев Н.Б., Мухина Е.В. Комплекс туберозного склероза (болезнь Бурневилля-Прингла). Архив клинической и экспериментальной медицины 2020;(3):289–295. [Romanenko KV, Romanenko VN, Naletov SV, Ermilova NV, Kondratyuk NB, Muhina EV. Kompleks tuberoznogo skleroza (bolezn' Burnevillja-Pringla). Archive klinicheskoy i jeksperimental'noj mediciny 2020;(3):289–295 (In Russ.)]

3. Седова Т.Г., Елькин В.Д., Коберник М.Ю., Жукова А.А. Туберозный склероз: обзор литературы и описание клинического случая (ретроспективный анализ 15-летнего наблюдения). Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(1):136–144 [Sedova TG, El'kin VD, Kobernik MJ, Zhukova AA. Tuberos sclerosi: literature review and clinical case description (retrospective analysis of 15-year follow-up). Russian journal of clinical dermatology and Venereology. 2021;20(1):136–144 (In Russ.)]
doi: 10.17116/klinderma202120011136
4. Randle SC. Tuberos sclerosi complex: A Review. *Pediatr Ann.* 2017;46(4):166–171. doi: 10.3928/19382359-20170320-01
5. Троицкая Л.А., Малахова Н.Е., Родионова А.А. Профиль психического развития у детей с туберозным склерозом. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2019;(3):78–85 [Troickaja LA, Malahova NE, Rodionova AA. Profil' psihicheskogo razvitija u detej s tuberozным sklerozom. Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M.Behtereva. 2019;(3):78–85 (In Russ.)]
doi: 10.31363/2313-7053-2019-3-78-85
6. Tuberos sclerosi complex: genes, clinical features, and therapeutics. David J. Kwiatkowski, Vicky Hoiets Whittemore, and Elizabeth A, editors. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010. 211. P. 432.
doi: 10.1002/9783527630073 ISBN: 9783527322015
7. Хабиф Т.П. Кожные болезни: Диагностика и лечение. 4. М.: МЕДпресс-информ; 2016. С. 622–625 [Habif TP Skin Disease Diagnosis and Treatment. 4. Moscow: MEDpress-inform; 2016. P. 622–625 (In Russ.)] ISBN: 978-5-00030-287-3
8. Горланов И.А., Леина Л.М., Мильявская И.Р., Заславский Д.В. Болезни кожи новорожденных и грудных детей. М.: Издательство Фолиант; 2016. С. 156–158. [Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR, Zaslavsky DV. Diseases of the skin of newborns and infants. Moscow: Foliant Publishing House; 2016. P. 156–158 (In Russ.)]
9. Northrup H, Krueger DA Tuberos sclerosi complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberos sclerosi complex consensus conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):243–254.
doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001
10. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, et al. Tuberos sclerosi complex: review based on new diagnostic criteria. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2018;93(3):323–331. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186972.
11. Манчини А.Дж., Кровчук Д.П. Детская дерматология. Справочник. 2. М.: Практическая медицина; 2018. С. 471–476. [Mancini AJ, Krowchuk DP. Pediatric dermatology. a quick reference guide. 2. Moscow: Prakticheskaja medicina; 2018. P. 471–476 (In Russ.)] ISBN: 978-598811-501-4
12. Куклин И.А., Кениксфест Ю.В., Волкова Н.В., Толстая А.И., Бочкарев Ю.М., Глазкова Л.К., и др. Болезнь Прингла — Бурневилля: диагностика на стыке дисциплин. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010;4(4):55–62 [Kuklin IA, Kenixfest UV, Volkova NV, Tolstaja AI, Bochkarev JuM, Glazkova LK, et al. Bolezn Pringla — Burnevillya: diagnostika na styke distsiplin. Sovremennyye problemy dermatovenerologii. immunologii i vrachebnoy kosmetologii. 2010;4(4):55–62 (In Russ.)]

Участие авторов: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных — Т.Н. Варенова, Д.И. Акутина; обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение на представление рукописи — В.А. Гошадзе, О.Н. Померанцев.

Authors' participation: concept and design development, data analysis and interpretation — Tatyana N. Varenova, Daria I. Akutina, justification of the manuscript, verification of critical intellectual content, final approval for the submission of the manuscript — Venera A. Goshadze, Oleg N. Pomerantsev.

Информация об авторах

*Татьяна Николаевна Варенова — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 603950, г. Нижний Новгород, улица Ковалихинская, д. 49г; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5307-3885>; e-mail: tnvarenova@mail.ru

Венера Автандиловна Гошадзе — врач-дерматовенеролог; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2025-1782>; e-mail: goshadze.v@mail.ru

Дарья Игоревна Акутина — врач-дерматовенеролог; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7117-5743>; e-mail: litwinckow.nikita@yandex.ru

Олег Николаевич Померанцев — к.м.н.; e-mail: skin-netoleg@mail.ru

Information about the authors

*Tatyana N. Varenova — dermatovenerologist; address: 49g Kovalikhinskaya street, 603950, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5307-3885>; e-mail: tnvarenova@mail.ru

Venera A. Goshadze — dermatovenerologist; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2025-1782>; e-mail: goshadze.v@mail.ru

Daria I. Akutina — dermatovenerologist; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7117-5743>; e-mail: litwinckow.nikita@yandex.ru

Oleg N. Pomerantsev — MD, Cand. Sci. (Med.); e-mail: skin-netoleg@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 21.04.2021

Принята к публикации: 15.05.2021

Дата публикации: 15.06.2021

Submitted: 21.04.2021

Accepted: 15.05.2021

Published: 15.06.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1228>

Клинический случай папуло-пустулезной розацеа

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

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

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

В статье представлен клинический случай папуло-пустулезной розацеа из собственной практики. В первую очередь интересен семейный анамнез пациента (у родного брата — эпизоды покраснения лица), дебют розацеа на фоне стрессовой ситуации, наличие заболевания желудка, связь с алиментарными факторами, в силу рода занятий отмечается периодическое употребление красного крепленого вина в небольших количествах. Одно из первых упоминаний о розовых угрях принадлежит Авиценне, который в своих трудах описывал клиническую картину ринофимы (“badschenan”, позже переименованный в “abedsamen”). Шишковидный нос, испещренный «змеевидными» сосуздами, традиционно ассоциировался с неумеренным пьянством. В настоящее время роль алкоголя в качестве этиологического фактора первостепенной не является, но доказано его усугубляющее влияние.

Несмотря на типичную картину розацеа наш пациент в течение нескольких лет неоднократно получал терапию по поводу себорейного дерматита и других заболеваний. Вероятно, у специалистов возникали сомнения о возможном диагнозе «розацеа» у пациента мужского пола в возрасте до 30 лет.

Ключевые слова: розацеа, папуло-пустулезная розацеа, триггерные факторы, изотретиноин.

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

Источник финансирования: работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Согласие пациента: все пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Для цитирования: Евсеева А.Л., Рябова В.В., Кошкин С.В. Клинический случай папуло-пустулезной розацеа. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(3):73–79. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1228>

A clinical case of papulo-postulous rosacea

© Anna L. Evseeva¹, Vera V. Ryabova¹, Sergei V. Koshkin^{1,2*}

¹ Kirov State Medical Academy
K. Marx str., 112, 610027, Kirov, Russia

² Kirov Regional Clinical Skin-Venereologic Dispensary
Semashko str., 2a, 61030, Kirov, Russia

The article presents a clinical case of papulopustular rosacea from our own practice. First of all, the patient's anamnesis is extremely interesting: family history (his brother has episodes of reddening of the face), the onset of rosacea against the background of a stressful situation, the presence of gastric diseases, the connection with nutritional factors. One of the first mentions of rosacea belongs to Avicenna, who in his writings described the clinical picture of rhinophyma ("badschenan", later renamed "abedsamen"). The pineal nose, dotted with "serpentine" vessels, has traditionally been associated with excessive drinking. Currently, the role of alcohol as an etiological factor is not paramount, but its aggravating effect has been proven.

Despite the typical picture of rosacea, our patient has been receiving therapy for seborrheic dermatitis and other diseases several times over the course of several years. Probably, the specialists had doubts about the possible diagnosis of rosacea in a male patient under the age of 30.

Keywords: rosacea, papulopustular rosacea, trigger factors, isotretinoin.

Conflict of interest: the authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

Patient consent: all patients voluntarily signed an informed consent for the publication of personal medical information in anonymized form.

For citation: Evseeva AL, Ryabova VV, Koshkin SV. A clinical case of papulo-postulous rosacea. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(3):73–79. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1228>

■ Розацеа является хроническим рецидивирующим мультифакториальным воспалительным заболеванием, которое характеризуется поражением кожи лица в виде эритемы, преимущественно в зоне иннервации тройничного нерва, последующим появлением папуло-пустулезных элементов и развитием фим. При этом у каждого пятого пациента отмечаются проявления офтальморозацеа (окулярный подтип розацеа) с явлениями блефарита и конъюнктивита [1, 2].

Людей с «красными носами» описывали поэты и писатели с древних времен. “Pompilio est nasus ubertis tres longus et unum / Latus, et hunc murus cingit utergut triplex / Absunt et turres, Bacchus quas condidit ipse / Et minio tinctas usque rubere dedit” («У Помпилия нос длиной в три локтя и в один локоть шириной / И две тройные стены обрамляют его / Есть и башни, которые сам Вахх построил / И окрасил их вдоль красной киноварью» (перевод А.С. Смирновой). Эта эпиграмма опубликована в юмористическом сборнике, датированном 1819 г., а позже процитирована F. Hebra в книге «Руководство к изучению болезней кожи» [3–5]. В знаменитом сатирическом романе французского писателя XVI Франсуа Рабле «Гаргантюа и Пантагрюэль», посвященному в том числе человеческим порокам, краснеющий нос — есть расплата за неумеренное пьянство: «Смотрите за своей рукой: ее так и тянет к вину, оттого у вас нос краснеет». W. Saliceto называл красный нос *buzicagua* или *aura cervina*, что переводится как «винная бочка» и «вьючная лошадь для бурдюков» соответственно [3]. Английский священнослужитель, писатель и ученый R. Burton в своем труде «Анатомия меланхолии» также указывал на связь «красноты лица» с алиментарными факторами, в особенности у людей, склонных к меланхолии [6]. Отражение клиники розацеа можно также найти в произведениях Уильяма Шекспира, в работах великих живописцев (Рембрандта, Доменико Гирландайо) [3].

В истории розацеа можно встретить не только красочные иллюстрации, но и описания с точки зрения медицины, варианты классификаций, многочисленные попытки лечения. Считается, что первым клинику розацеа описал Gue de Chauliac, поэтично называя заболевание *gutterose* («розовая капля»), также использовался термин *Pustule de vin* («винные прыщи»), он же советовал кровопускание, применение пиявок и нарывных средств в качестве лечения [2, 3, 5].

N. Florentinus, A. Pare, Astruc различали виды этого страдания: красноту кожи лица, расширение сосудов, наличие воспалительных элементов, в том числе пустулезных, что в той или иной степени является прообразом современных классификаций розацеа [3, 6].

J. Darier в первой половине XX в. предположил в патогенезе розацеа сочетание первичного сосудистого расстройства кожи (эритроз) и заболевания эпидермиса, сопровождаемого себореей (*kerosis*), предложил термин *couperose*, который до сих пор широко используется в медицине [3].

«...Это уже не живопись, а пластика, уродующая нос, который под влиянием извращенного творчества принимает вид груши», — так F. Hebra описывал ринофиму. A. Senertus упоминал о господине, решившем отрезать часть своего носа, мешающую ему при чтении [3, 5].

Покровительницей больных розацеа считают Деву Марию, согласно описанию ее жития в гробу вместо ее тела лежал букет алых роз [5].

Согласно статистике, наибольшая заболеваемость розацеа наблюдается среди представителей индоевропейских народов. Самая высокая фиксируется в США (более 16 млн больных) и странах Европы. Наибольший риск развития розацеа имеют лица с I и II фототипом кожи по Фицпатрику, в то время как лица азиатского и африканского происхождения реже подвержены данному заболеванию [2, 7–9]. Таким образом, отмечается корреляция между риском заболевания и степенью «меланиновой» защиты кожи. Самая высокая заболеваемость розацеа отмечается в Северной Европе (Швеция, Дания, Финляндия, Эстония), недаром исторически заболевание именовалось «приливами кельтов» [2, 7, 9]. Кроме употребления алкоголя в качестве триггерного фактора стоит рассматривать характер пищевого поведения любителей острого и пряностей («синдром китайских ресторанов»).

В развитии воспалительной реакции при розацеа ключевое значение имеют TLR2-рецепторы (компонент врожденного иммунитета кожи), благодаря которым запускается синтез молекул кателицидина, калликреина, матриксных металлопротеиназ, активных форм кислорода, окиси азота, цитокинов и хемокинов. В свою очередь, вазоактивные пептиды пищеварительного тракта (VIP; пентагастрин), простагландин E2, медиаторные вещества (эндорфины, брадикинин, серотонин, гистамин, субстанция P), компоненты калликреин-кининовой системы и токсины влияют на тонус сосудов, повышая проницаемость капилляров и вызывая приливы [2, 10–12].

На современном этапе принято считать, что *Demodex folliculorum* первостепенного значения в патогенезе розацеа не имеет, однако антигенные белки *Bacillus oleronius*, которые были выделены у пациентов в ассоциации с клещами *Demodex*, стимулируют воспалительный ответ у пациентов с папуло-пустулезной розацеа [2, 3, 7].

По данным многих авторов, женщины страдают розацеа в 1,5–2 раза чаще мужчин, однако фиматозную форму заболевания, как правило, регистрируют у последних [2, 7]. Возможно, высокая частота обращений к врачу у женщин связана с более трепетным их отношением к собственному внешнему виду.

Описание клинического случая

Больной Д. 1990 г. рождения обратился на амбулаторный прием с жалобами на зудящие высыпания. Болен в течение 3 лет, когда впервые отметил периодическое появление высыпаний на коже носа и лба, покраснение кожи лица на фоне психоэмоционального напряжения, занятий спортом. Позднее стал отмечать «приливы» крови к лицу после употребления в пищу острого, сладкого и приема алкоголя (в его служебные обязанности диакон входит «потребление Святых Даров» после литургии). На данном этапе к врачу не обращался, самостоятельно использовал топический стероид с антибиотиком с временным эффектом. Через полгода от начала заболевания обратился к дерматологу по поводу диагноза «демодекоз», назначен метронидазол системно и наружно, эффект незначительный. Через 2 месяца к лечению уже другим специалистом добавлен доксициклин и витамин А, назначен косметический уход и диета с исклю-

чением молочных продуктов и сладкого. Значительного улучшения не отметил. Спустя месяц после данного лечения обратился к гомеопату, которым было рекомендовано сыроедение, периодическое лечебное голодание и всевозможные «чистки кишечника, сосудов, печени», дегельминтизация без конкретного диагноза. Во время соблюдения данных рекомендаций за 3 недели похудел на 10 кг, улучшения клинической картины были неясные. Обследован у гастроэнтеролога, по данным фиброгастроэноскопии (ФГДС): недостаточность кардии 1-й степени, хронический неатрофический гастрит. Рекомендована диета и консультация ревматолога для исключения системной красной волчанки. Неоднократно обращался за помощью к косметологам с диагнозами «себорейный дерматит», «вульгарные акне», «демодекоз», регулярно получал терапию: системную антибиотикотерапию (тетрациклины, макролиды, имидазолы), топические кортикостероиды, противогрибковые кремы и шампуни, средства с салициловой и азелаиновой кислотами, крем с содержанием метронидазола, УФО. На фоне терапии отмечал отсутствие положительной динамики, а иногда и ухудшение клинической картины (рис. 1, 2).

Семейный анамнез: у младшего брата наблюдается эпизодическое покраснение лица на фоне алиментарных триггеров.

Объективный осмотр: состояние удовлетворительное, температура тела 36,5 °С. Миндалины не увеличены, язык чистый, дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД — 18. Хронические заболевания и аллергические реакции отрицает. Другой патологии внутренних органов не выявлено.

Локальный статус от 15.10.2020: патологический кожный процесс ограниченный, островоспалительно-

го характера. На коже лица, преимущественно в центральной части, наблюдаются очаги яркой гиперемии, местами с шелушением и инфильтрацией, множественные перифолликулярные папуло-пустулезные элементы, телеангиэктазии. Комедонов нет (рис. 3).



Рис. 2. Ухудшение клинической картины на фоне применения топических ГКС с салициловой кислотой в комбинации с УФО (фото предоставлено пациентом)

Fig. 2. Worsening of the clinical picture against the background of the use of topical corticosteroids with salicylic acid in combination with UV (photo courtesy of the patient)



Рис. 1. Ухудшение клинической картины после использования топических ГКС (фото предоставлено пациентом)

Fig. 1. The worsening of the clinical picture after use of topical corticosteroids (photo courtesy of the patient)



Рис. 3. Очаги гиперемии, шелушение, инфильтрация, множественные перифолликулярные папуло-пустулезные элементы, телеангиэктазии

Fig. 3. Foci of hyperemia, desquamation, infiltration, multiple perifollicular papulopustular elements, telangiectasia

На основании клинических и анамнестических данных установлен диагноз «розацеа, папуло-пустулезный подтип» (L 71).

Лабораторные исследования: в общем анализе крови, биохимическом анализе крови, общем анализе мочи патологических изменений не выявлено.

Учитывая анамнез пациента, длительность заболевания и резистентность к назначенной ранее терапии, пациенту назначены системные ретиноиды: изотретиноин в суточной дозе 0,3 мг/кг (по 20 мг/сут при массе тела 67 кг) курсом на 6 месяцев с ежемесячным контролем показателей биохимии крови и профилактическим приемом гепатопротекторов (адemetионин по 400 мг/сут в течение 2 нед. каждый месяц при приеме изотретиноина). Наружно назначены эмоленты, средства с солнцезащитными фильтрами.

Для оценки степени влияния заболевания было использовано тестирование с помощью опросника «Дерматологического индекса качества жизни» (DLQI) [13]. В начале терапии результат составил 19 баллов, что интерпретируется как сильное влияние.

На фоне терапии пациент отметил улучшение в течение первого месяца, уменьшение количества воспалительных элементов на коже, снижение зуда и выраженности гиперемии (рис. 4). Из побочных эффектов отмечал незначительную сухость слизистых оболочек, что корректировалось назначением симптоматической терапии (увлажняющие назальные капли).

На момент написания статьи пациент заканчивает курс изотретиноина. При осмотре: патологический кожный процесс разрешился, отмечается умеренная сухость кожных покровов, высыпаний нет, сохраняются единичные телеангиэктазии (рис. 5). Проведено повторное тестирование DLQI, и его результат снизился до 2 баллов (незначительное влияние): у пациента отмечается только покраснение лица во время интенсивных занятий спортом и некоторый дискомфорт от терапии (сухость кожи и слизистых оболочек).

После окончания терапии пациенту рекомендован охранительный режим, по возможности — избегание ситуаций, сопровождающихся резким приливом крови к лицу, периодический прием сосудостроительных препаратов, рекомендации по питанию и дальнейшему уходу за кожей лица.

Обсуждение

Представление о розацеа как о мультифакториальном дерматозе подразумевает огромное количество триггерных факторов. В данном случае можно констатировать, что возникла комбинация триггеров (стресс, занятия спортом, алиментарные факторы, сопутствующие соматические заболевания) на фоне семейного анамнеза заболевания и была назначена терапия, которая на протяжении нескольких лет усугубляла течение заболевания. Диагнозы, по поводу которых пациент получал терапию ранее, традиционно рассматриваются в качестве дифференциальной диагностики розацеа.

Для себорейного дерматита действительно характерны эритематозные очаги с умеренным шелушением и расположением в центрофациальной области, сопровождающиеся зудом, однако следует помнить, что при этом должны наблюдаться себорея и комедоны вместо телеангиэктазий.



Рис. 4. Уменьшение количества воспалительных элементов и гиперемии (фото предоставлено пациентом)

Fig. 4. Reducing the amount of inflammatory elements and hyperemia (photo courtesy of the patient)



Рис. 5. Умеренная сухость кожи, отсутствие высыпаний, единичные телеангиэктазии

Fig. 5. Mild dry skin, absence of rash, isolated telangiectasia

Вульгарные акне, как правило, дебютируют в пубертатном возрасте, в процесс зачастую вовлекается кожа груди и спины, и также сопровождаются явлениями себореи, а сосудистые звездочки могут быть результатом местной раздражающей терапии.

Диагноз «демодекоз» в настоящее время не актуален, в современных клинических рекомендациях микроскопическое исследование кожи с целью обнаружения клещей-железниц не предусмотрено [1, 10].

Заключение

Несмотря на достигнутый успех терапии не следует забывать о возможных рецидивах и необходимости минимизировать раздражающие факторы.

В основу терапии розацеа должно входить не только медикаментозное лечение для снятия обострения кожного процесса, но и формирование ряда правил и привычек,

способствующих продлению ремиссии и повышению качества жизни, в том числе элиминация стрессовых ситуаций, чрезмерной инсоляции, ограничение алиментарных триггеров (острое, пряности, алкоголь), использование адекватных средств для ухода за кожей, а также проведение наружной противорецидивной, профилактической терапии после окончания основного курса лечения. ■

Литература/References

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология, 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс, 2016. [Federal clinical guidelines. Dermatovenereology, 2015: Diseases of the skin. Sexually transmitted infections. Moscow: Delovoy ekspress; 2016 (In Russ.)]
2. Кубанова А.А., Махакова Ю.Б. Розацеа: распространенность, патогенез, особенности клинических проявлений. Вестник дерматологии и венерологии. 2015;(3):36–45. [Kubanova AA, Makhakova YuB. Rosacea: prevalence, pathogenesis, particular features of clinical manifestations. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2015;(3):36–45 (In Russ.)]
3. Заславский Д.В., Егорова Ю.С., Оловянишников О.В., Волкова Н.С. К вопросу об истории и комплексном лечении розацеа. Клиническая дерматология и венерология. 2009;7(3):80–84. [Zaslavskiy DV, Egorova YuS, Olovianishnikov OV, Volkova NS. On the history and combined therapy of rosacea. Clinical Dermatology and Venereology. 2009;7(3):80–84 (In Russ.)]
4. Becher FL. Witzfunken und Lichtleiter, oder neue geordnete Auswahl von Gegenständen des Scherzes, der Laune, des Witzes und Scharfsinns. Spobloch. 1819. P. 216.
5. Гебра Ф. Руководство к изучению болезней кожи. Под ред. А. Полотебнова. СПб: Изд-во О.И. Бакста, 1876. с. 781. [Hebra F. A guide to the study of skin diseases. Ed. by A. Polotebnov. SPB: Publ. O.I. Bakst. 1876. P. 781 (In Russ.)]
6. Eastwood SR. Gastric secretion and other digestive factors in rosacea. The british journal of dermatology and syphilis. 1928;40:91–104.
7. Жильцова Е.Е., Межевая К.В., Исаков С.А. Современные аспекты распространенности и клиники розацеа. Лечащий врач. 2019;(9):82–82. [Zhiltsova EE, Mezhevaya KV, Isakov SA. Modern aspects of the prevalence and clinical picture of rosacea. Lechaschiy vrach. 2019;(9):80–82 (In Russ.)]
8. Two AM, Del Rosso JQ. Kallikrein 5-mediated inflammation in rosacea: clinically relevant correlations with acute and chronic manifestations in rosacea and how individual treatments may provide therapeutic benefit. J Clin Aesthet Dermatol. 2014;7(1):20–25.
9. Abram K, Silm H, Maaros HI, Oona M. Risk factors associated with rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(5):565–571. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03472.x
10. Рябова В.В., Кошкин С.В., Черных Т.В. Розацеа. Себорея. Угревая болезнь. Иллюстрированное учебное пособие для врачей. Киров: Кировская ГМА, 2011. [Ryabova VV, Koshkin SV, Tchernnykh TV. Rosacea. Seborrhea. Acne disease. Illustrated textbook for doctors. Kirov: Kirov SMA. 2011 (In Russ.)]
11. Савоськина В.А., Бильченко А.А. Розацеа: особенности патофизиологии, клиники и лечения. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2012;8(57):5–13. [Savoskina VA, Bilchenko AA. Rosacea: features of pathophysiology, clinical picture and treatment. Clinical immunology. Allergology. Infectology. 2012;8(57):5–13 (In Russ.)]
12. Чеботарев В.В., Асхаков М.С., Одинец А.В., Чеботарева Н.В. Руководство для клинических ординаторов по дерматовенерологии в двух томах (Том I). Под ред. В.В. Чеботарева. Ставрополь: СтГМУ. 2020. 393 с. [Chebotarev VV, Askhakov MS, Odinets AV, Chebotareva NV. A guide for clinical residents in dermatovenereology in two volumes (Vol. 1) Ed. by V.V. Chebotarev. Stavropol: StSMU. 2020. P. 393 (In Russ.)]
13. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) — a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — С.В. Кошкин; сбор и обработка материала, написание текста, редактирование — А.Л. Евсеева, В.В. Рябова.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Research concept and design — Sergei V. Koshkin; collection and processing of material, writing and editing text — Anna L. Evseeva, Vera V. Ryabova.

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; e-mail: koshkin_serгей@mail.ru

Анна Леонидовна Евсева — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6680-283X>; eLibrary SPIN: 2409-6034; e-mail: jls0105@icloud.com

Вера Владимировна Рябова — ассистент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6594-6652>; eLibrary SPIN: 5573-6747; e-mail: ryabova.vv@gmail.com

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; e-mail: koshkin_serгей@mail.ru

Anna L. Evseeva — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6680-283X>; eLibrary SPIN: 2409-6034; e-mail: jls0105@icloud.com

Vera V. Ryabova — assistant lecturer; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6594-6652>; eLibrary SPIN: 5573-6747; e-mail: ryabova.vv@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 07.04.2021

Принята к публикации: 12.05.2021

Дата публикации: 15.06.2021

Submitted: 07.04.2021

Accepted: 12.05.2021

Published: 15.06.2021

Для заметок
