



ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»
ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
"RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEREOLOGISTS
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, № 5
Vol. 97, 2021, No. 5

www.vestnikdv.ru/jour



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 97, № 5, 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. Красноезвездная, 7а

Индекс для подписчиков — 72082

Ответственный секретарь

Карамова А. Э., к.м.н. (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Научные редакторы

Заславский Д. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-5936-6232>
Соколовский Е. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-7610-6061>

Главный редактор

Кубанов А. А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Заместитель главного редактора

Самцов А. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

Члены редакционной коллегии

Аравийская Е. А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>
Бакулев А. Л., д.м.н., профессор (Саратов)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>
Белоусова И. Э., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4374-4435>
Дерябин Д. Г., д.б.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2495-6694>
Дубенский В. В., д.м.н., профессор (Тверь)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1671-461X>
Знаменская Л. Ф., д.м.н. (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>
Мартынов А. А., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>
Олисова О. Ю., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>
Перламутров Ю. Н., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4837-8489>
Плахова К. И., д.м.н. (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-4169-4128>
Рахматулина М. Р., д.м.н., профессор (Москва)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>
Рукша Т. Г., д.м.н., профессор (Красноярск)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-8142-4283>
Соломка В. С., д.б.н. (Москва)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6841-8599>
Хайрутдинов В. Р., д.м.н. (Санкт-Петербург)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-0387-5481>
Andris Rubins (Латвия)
Jacek Szepietowski (Польша)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0766-6342>
Jerry Tan (Канада)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9624-4530>
Torello Lotti (Италия)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0840-1936>

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. 5, 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.

Executive Editor

Karamova A. E., Cand. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Science Editors

Zaslavsky D. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-5936-6232>
Sokolovskiy E. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-7610-6061>

Editor-in-Chief

Kubanov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Deputy Editors-in-Chief

Samtsov A. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

Editorial Board

Araviyskaya E. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>
Bakulev A. L., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saratov)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>
Belousova I. E., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4374-4435>
Deryabin D. G., Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2495-6694>
Dubensky V. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Tver)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-1671-461X>
Znamenskaya L. F., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>
Martynov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>
Olisova O. Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>
Perlamutrov Yu. N., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4837-8489>
Plakhova K. I., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-4169-4128>
Rahmatulina M. R., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>
Ruksha T. G., Dr. Sci. (Med.), Professor (Krasnoyarsk)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-8142-4283>
Solomka V. S., Dr. Sci. (Biol.) (Moscow)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6841-8599>
Khairutdinov V. R., Dr. Sci. (Med.) (St. Petersburg)
ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-0387-5481>
Andris Rubins (Latvia)
Jacek Szepietowski (Poland)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0766-6342>
Jerry Tan (Canada)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9624-4530>
Torello Lotti (Italy)
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0840-1936>

The online version of VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII is published on the website www.vestnikdv.ru.

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

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

КУБАНОВ А.А., ЧИКИН В.В., КАРАМОВА А.Э., ЗНАМЕНСКАЯ Л.Ф., АРТАМОНОВА О.Г., ВЕРБЕНКО Д.А.
Генетические маркеры развития поражения суставов у больных псориазом. Часть II: Гены системы *HLA*

ОЛИСОВА О.Ю., БАКУЛЕВ А.Л., КОХАН М.М., ХАЙРУТДИНОВ В.Р., СОКОЛОВСКИЙ Е.В., ХОБЕЙШ М.М., КАРАМОВА А.Э.
К вопросу о классификации псориаза

КУБАНОВ А.А., ЧИКИН В.В., КАРАМОВА А.Э., ДАВЛЕТБАЕВА Л.Х.
Ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1-терапия) в лечении больных atopическим дерматитом

КУБАНОВ А.А., КОНДРАХИНА И.Н., ПЛАХОВА К.И., САЙТБУРХАНОВ Р.Р.
Современное представление о патогенезе базальноклеточного рака кожи

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЗАСЛАВСКИЙ Д.В., СОБОЛЕВ А.В., СКРЕК С.В., ЮНОВИДОВА А.А., ЗЕЛЯНИНА М.И., МАШУКА Д.М., СТАРОДУБЦЕВА Д.А., ШИМАНСКАЯ М.Л., ЗЯБЛОВА Д.Д., ХАМНАГДАЕВА А.С.
Нормализация эпидермального барьера как способ патогенетической терапии atopического дерматита у детей

БАГНЕНКО Е.С., АРАВИЙСКАЯ Е.Р., БОГАТЕНКОВ А.И., БАГНЕНКО С.С.
Взаимосвязь клинических и психологических характеристик женщин, обращающихся за косметологической помощью

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

МОТОРИНА А.В., РУКША Т.Г.
Синдром желтых ногтей

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

МИХЕЕВ Г.Н., МАТВЕЕВА О.В., СОКОЛОВСКИЙ Е.В.
Профессиональный дерматомикоз лица, шеи и верхней части груди, вызванный *T. mentagrophytes*

ВИСЛОБОКОВ А.В., ХМЕЛЬНИЦКИЙ Р.А.
Анемия при раннем врожденном сифилисе

АРШИНСКИЙ М.И., БАБКОВА М.И., ФРОЛОВА З.В., ЧУДИНА О.А., МИТРОФАНОВА Ю.С., БАТАЛОВА С.К.
Опыт применения устекинумаба в лечении псориаза у пациента с ВИЧ-инфекцией и аногенитальными бородавками

REVIEW

ALEXEY A. KUBANOV, VADIM V. CHIKIN, ARFENYA E. KARAMOVA, LYUDMILA F. ZNAMENSKAYA, OLGA G. ARTAMONOVA, DMITRY A. VERBENKO
Genetic markers for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. Part II: *HLA* genes

OLGA YU. OLISOVA, ANDREY L. BAKULEV, MUZA M. KOKHAN, VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, EVGENY V. SOKOLOVSKIY, MARIANNA M. KHOBEYCH, ARFENYA E. KARAMOVA
Revisiting the question of psoriasis classification

ALEXEY A. KUBANOV, VADIM V. CHIKIN, ARFENYA E. KARAMOVA, LIAISAN K. DAVLETBAEVA
Long-wavelength ultraviolet A (UVA-1) phototherapy for the treatment of patients with atopical dermatitis

ALEXEY A. KUBANOV, IRINA N. KONDRACHINA, XENIA I. PLAKHOVA, RIFAT R. SAYTBURKHANOV
Modern understanding of the pathogenesis of basal cell skin cancer

ORIGINAL STUDIES

DENIS V. ZASLAVSKY, ALEKSEJ V. SOBOLEV, SERGEY V. SKREK, ANASTASIYA A. YUNOVIDOVA, MARIA I. ZELIANINA, DANA M. MASHUKA, DARYA A. STARODUBCEVA, MARIA L. SHIMANSKAYA, DARYA D. ZYABLOVA, AYALGA S. KHAMNAGDAEVA
Normalization of the epidermal barrier as a method of pathogenetic therapy of Atopic Dermatitis in children

ELENA S. BAGNENKO, ELENA R. ARAVIISKAIA, ALEXEY I. BOGATENKOV, SERGEY S. BAGNENKO
The correlation of clinical and psychological characteristics of women seeking cosmetic help

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

ANNA V. MOTORINA, TATIANA G. RUKSHA
Yellow nail syndrome

CLINICAL CASE REPORTS

GEORGY N. MIKHEEV, OKSANA V. MATVEEVA, EVGENY V. SOKOLOVSKIY
Experience Professional dermatomycosis of the face, neck and upper part of chest caused by *T. mentagrophytes*

ANDREJ V. VISLOBOKOV, ROMAN A. KHMEL'NITSKIJ
Anemia in early congenital syphilis

MARK I. ARSHINSKY, MARIA I. BABKOVA, ZOYA V. FROLOVA, OLGA A. CHUDINA, JULIA S. MITROFANOVA, SVETLANA S. BATALOVA
Experience of using ustekinumab in the treatment of a patient with HIV-associated psoriasis and anogenital warts

6

18

26

38

52

66

76

81

88

94

<https://doi.org/10.25208/vdv1269>

Генетические маркеры развития поражения суставов у больных псориазом. Часть II: Гены системы *HLA*

© Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Артамонова О.Г.*, Вербенко Д.А.

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

Псориаз артропатический (псориатический артрит) часто приводит к развитию тяжелых исходов — анкилозов, деформаций пораженных суставов с выраженным нарушением их функций и инвалидностью. Раннее выявление больных псориазом с повышенным риском развития псориатического артрита с целью его своевременной диагностики и раннего начала терапии может предотвратить развитие тяжелых исходов болезни. Считается, что наибольший индивидуальный генетический вклад в формирование предрасположенности к наследственным заболеваниям с полигенным наследованием вносят гены системы *HLA*. В обзоре литературы рассмотрены полиморфизмы генов системы *HLA*, ассоциированные с развитием псориатического артрита у больных псориазом. Определены аллели *HLA*, способствующие развитию псориатического артрита и его отдельных форм. Выделены аллели *HLA*, которые обладают протективным эффектом в отношении развития псориатического артрита.

Ключевые слова: псориатический артрит, гены системы *HLA*, *HLA-B*27*.

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

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

Для цитирования: Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Артамонова О.Г., Вербенко Д.А. Генетические маркеры развития поражения суставов у больных псориазом. Часть II: Гены системы *HLA*. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):06–17. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1269>



Genetic markers for psoriatic arthritis among patients with psoriasis.

Part II: *HLA* genes

© Alexey A. Kubanov, Vadim V. Chikin, Arfenya E. Karamova, Lyudmila F. Znamenskaya, Olga G. Artamonova*, Dmitry A. Verbenko

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

Psoriatic arthritis often leads to the development of severe outcomes — ankylosis, deformities of the affected joints with severe impairment of their functions and disability. Early identification of patients with psoriasis with an increased risk of developing psoriatic arthritis for the purpose of its timely diagnosis and early initiation of therapy can prevent the development of severe disease outcomes. It is believed that the genes of the *HLA* system make the greatest individual genetic contribution to the formation of a predisposition to hereditary diseases with polygenic inheritance. The literature review considers the polymorphisms of the genes of the *HLA* system, associated with the development of psoriatic arthritis, in patients with psoriasis. The *HLA* alleles that contribute to the development of psoriatic arthritis and its individual forms have been identified. *HLA* alleles have been identified, which have a protective effect against the development of psoriatic arthritis.

Keywords: psoriatic arthritis, *HLA* genes, *HLA-B*27*.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

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

For citation: Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AE, Znamenskaya LF, Artamonova OG, Verbenko DA. Genetic markers for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. Part II: *HLA* genes. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(5):06–17. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1269>



Введение

Псориаз является Т-клеточно-опосредованным заболеванием, в основе которого лежит активация воспалительной оси ИЛ-23/Th17-лимфоциты [1–5]. По имеющимся оценкам, у 20–30% больных псориазом развивается псориатический артрит — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов с полигенным наследованием. Прогнозирование развития псориатического артрита у больных псориазом является актуальной проблемой, решение которой возможно путем определения генетических биомаркеров, предрасполагающих к развитию заболевания.

Считается, что наибольший индивидуальный генетический вклад в формирование предрасположенности к наследственным заболеваниям с полигенным наследованием вносят гены системы HLA, которые рассматриваются как наиболее значимые факторы риска развития большинства аутоиммунных/аутовоспалительных заболеваний [6, 7].

Основная функция белков главного комплекса гистосовместимости HLA заключается в регуляции иммунного ответа организма на чужеродные антигены и осуществлении иммунного надзора путем обнаружения Т-лимфоцитами клеток-хозяев, подвергшихся изменениям в результате воздействия инфекционных агентов или опухолевой трансформации [8–10]. Гены системы HLA представляют собой комплекс, расположенный на коротком плече хромосомы 6 (6p21.31), занимающий область размером 7,6 Mb [11]. Локус *HLA* считается наиболее полиморфным в геноме человека, насчитывая десятки тысяч аллелей [12]. Эти гены кодируют белки HLA (Human Leukocyte Antigen), или человеческие лейкоцитарные антигены, также известные как основной комплекс гистосовместимости человека (MHC).

Выделяют 3 класса генов *HLA* — I, II и III. Известно 3 локуса генов *HLA* класса I, каждый из этих локусов обозначается буквой (A, B, C) [13] и кодирует соответствующие белки HLA-A, HLA-B и HLA-C. Локусы генов *HLA* класса II обозначают как *HLA-DP*, *HLA-DQ* и *HLA-DR*, кодируют соответствующие классические белки HLA класса II. Суффиксы A и B (DRA или DRB) используются для обозначения генов *HLA* класса II, кодирующих полипептидные α - и β -цепи белков HLA класса II соответственно [13]. Дополнительные локусы, кодирующие альтернативные цепи HLA-DR β , которые присутствуют в некоторых гаплотипах, обозначаются цифрами (например, DRB4). Известны также гены, кодирующие неклассические белки HLA класса I и II, к которым относятся HLA-F, E, H, X, DN, DO и DM [14, 9]. Примером белков, которые кодируются генами *HLA* класса III, является система комплемента [9].

За обозначением локуса *HLA* I и II классов следуют знак «*» — звездочка» и несколько пар цифр, разделенных двоеточиями. Эти пары цифр в названии локусов *HLA* идентифицируют типы аллельных вариаций, которые указываются в следующем порядке: основные варианты, коррелирующие с серотипами HLA; все другие кодирующие вариации; синонимичные замены нуклеотидов в кодирующих областях; не кодирующие различия, включая полиморфизмы промоторов.

Белки — продукты экспрессии генов *HLA-A*, *HLA-B* и *HLA-C* представляют собой классические тяжелые α -цепи класса I человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA), которые после соединения инвариантной легкой цепью β -2 микроглобулина образуют

иммуноглобулиновый домен, содержащий пептидсвязывающую канавку [11, 15]. Молекула белка HLA II класса образуется соединением α - и β -цепей, каждая из которых несет один иммуноглобулиновый домен [15]. Согласно номенклатуре варианты белка, кодируемые генами *HLA*, обычно указываются без промежуточных звездочек и двоеточий, например, следует указывать, что ген *HLA-B*27:05* кодирует тяжелую цепь белка HLA-B2705.

Молекулы HLA класса I в основном презентуют пептиды, образующиеся в цитоплазме, цитотоксическим CD8+ Т-лимфоцитам [16]. Молекулы HLA класса II связывают пептиды, полученные в результате расщепления белка, обычно попавшего в клетку из внеклеточной среды, и презентуют их CD4+ Т-лимфоцитам, которые после этого начинают продуцировать цитокины, активирующие другие клетки, участвующие в развитии иммунной реакции.

Роль генов *HLA* у больных псориазом и псориатическим артритом

Распознавание HLA-связанных пептидов с помощью Т-клеточных рецепторов стимулирует тимическую селекцию и другие механизмы иммунной толерантности. Однако гены и белки HLA не только играют функциональную роль, но и могут участвовать в патогенезе различных заболеваний, способствуя развитию реакций на собственные белки.

С целью выявления аллелей генов *HLA*, способствующих развитию псориатического артрита у больных псориазом, нами проведен анализ литературных данных, в которых оценивалась частота носительства различных аллелей генов *HLA* у больных псориатическим артритом. Чтобы различать генетический риск, ассоциированный с предрасположенностью к псориатическому артриту, и риск, ассоциированный с развитием псориаза, учитывали варианты генов, носительство которых ассоциировано только с псориатическим артритом, но не с псориазом, или варианты генов, ассоциация которых с артритом значительно более выражена в сравнении с псориазом.

Роль *HLA-B*27*

Примером наиболее сильной ассоциативной связи с предрасположенностью к развитию псориатического артрита является аллельный вариант 27 локуса *HLA-B*. Повышение частоты носительства *HLA-B*27* у больных псориатическим артритом по сравнению с общей популяцией обнаружено в Великобритании, Испании, в ирландской популяции и среди этнических китайцев (ханьская этническая принадлежность) (табл. 1) [17–20]. В России также была обнаружена высокая частота встречаемости *HLA-B*27* у больных псориатическим артритом, однако этническая принадлежность больных не была охарактеризована [21]. Значение этнической характеристики обследованных больных подчеркивается результатами исследования, проведенного в Израиле среди евреев ашкеназов и сефардов и не обнаружившего ассоциации псориатического артрита и *HLA-B*27* [22]. Авторы объяснили полученные результаты низкой частотой встречаемости *HLA-B*27* в Израиле, однако следует также учитывать малый размер выборки в этом исследовании — 50 больных псориатическим артритом, которые к тому же далее подразделялись на группы ашкеназов и сефардов [22].

Таблица 1. Результаты оценки частоты встречаемости аллеля *HLA-B*27* у больных псориатическим артритом в различных странах
Table 1. The frequency of the *HLA-B*27* allele occurrence in patients with psoriatic arthritis in various countries

Страна	Частота <i>HLA-B*27</i> у больных псориатическим артритом, %	Популяционная частота <i>HLA-B*27</i> , %	Отношение шансов	Ссылка
Великобритания	20	9,5	Нет данных	Williamson L., Dockerty J.L., Dalbeth N. et al., 2004
Испания	22,1	3,7	7,4	Lopez-Larrea C., Torre Alonso J.C., Rodriguez Perez A., Coto E., 1990
Тайвань	25,27	5,33	6,01	Liao H.T., Lin K.C., Chang Y.T. et al., 2008
Россия	20,2	7,3	3,20	Бадокин В.В., Трошкина И.А., Гусева И.А., 2012
Ирландия	15,6	5,5	3,18	Winchester R., Minevich G., Steshenko V. et al., 2012

Исследование, проведенное в Ирландии, показало, что в группе больных псориатическим артритом, представляющих гомогенную популяцию, частота носительства аллеля *HLA-B*27* (*B*27:05:02*), составившая 15,6%, значительно превышала ее в группе больных псориазом — 4,7% (отношение шансов — 3,77) [20]. В Китае частота носительства *HLA-B*27* среди больных псориатическим артритом — 25,27% была значительно выше, чем среди больных псориазом — 5,0% (отношение шансов — 6,42) [19]. В группе ирландских больных псориатическим артритом была также отмечена более высокая частота носительства гаплотипов *EH27.1* (*B*27-C*01*) — 8,1% по сравнению с 1,9% носителей среди больных псориазом (отношение шансов — 4,61) и *EH27.2* (*B*27-C*02*) — 7% по сравнению с 2,8% носителей в группе больных псориазом (отношение шансов — 2,59) [20]. Поскольку гаплотипы *EH27.1* и *EH27.2* включают один и тот же аллель *B*27*, но различаются по своим аллелям локуса *HLA-C*, считается, что эта предрасположенность определяется локусом *HLA-B* [20].

Показано также, что аллель *HLA-B*27* определяет предрасположенность к развитию отдельных форм псориатического артрита (табл. 2). С ним связывают развитие аксиального псориатического артрита [23–25]. Однако в других исследованиях эти данные не были подтверждены [17, 26]. Поэтому предполагается, что невыявление ассоциации *HLA-B*27* и развития псориатического артрита было обусловлено тем, что развитию аксиального псориатического артрита способствуют только отдельные варианты аллеля *HLA-B*27*. Например, было обнаружено, что развитие симметричного сакроилеита ассоциировано с носительством *B*27:05:02* [27, 28]. Кроме того, носительство аллеля *B*27:05:02* ассоциировано с риском развития дактилита, энтезита, остеолита и эрозий суставов [18, 21, 23, 29, 30].

HLA-B39 и *-B38*

У пациентов с псориатическим артритом обнаружена повышенная частота встречаемости *HLA-B39* [31–33]. Серологическая группа аллелей *B39* содержит 57 подтипов аллелей, которые различаются своими кодирующими областями. Предрасположенность к развитию псориатического артрита связывают с носительством аллеля *B*39:01:01:01* (*B*39:01*), который значительно чаще обнаруживался при псориатическом артрите — у 6,4% больных по сравнению с псориазом

у 2,3% больных (отношение шансов — 2,86) [20]. Этот аллель находится в неравновесном сцеплении с локусом *C*12:03:01:01* (*C*12*), составившая с ним гаплотип *EH39.1* (*B*39:01-C*12*). Гаплотип *EH39.1* также ассоциируется с предрасположенностью к развитию псориатического артрита. Он был выявлен у 5,3% больных псориатическим артритом и только у 1,4% больных псориазом (отношение шансов — 3,93) [20].

Отмечено повышение частоты встречаемости у канадских больных псориатическим артритом аллеля *HLA-B38*, выявленного у 35,7% пациентов с поражением суставов, ни у одного больного псориазом и у 6,9% здоровых лиц [34]. Позднее исследователями в США этот аллель был выявлен у 23,07% пациентов с псориатическим артритом, тогда как у пациентов с псориазом он обнаружен только в 6,83% случаев, а у здоровых лиц — в 3,97% случаев [35]. В Российской Федерации также обнаружена повышенная частота носительства среди больных псориатическим артритом — 23,2% по сравнению со здоровым контролем 4,7% (отношение шансов — 6,18) [21]. Кроме того, в России была выявлена ассоциация *HLA-B38* с развитием псориатического полиартрита (отношение шансов — 5,90) и артрита дистальных межфаланговых суставов (отношение шансов — 4,54) [21]. Однако в последующем не было подтверждено, что *HLA-B38* является фактором, предрасполагающим к развитию псориатического артрита [31]. Не было выявлено различий в частоте встречаемости у больных псориатическим артритом и больных псориазом аллеля *B*38:01:01* и гаплотипа *EH38.1* (*B*38-C*12*) в ирландской популяции [20].

Гаплотип *EH38.1*, как и предрасполагающий к развитию псориатического артрита гаплотип *EH39.1*, включает аллель *C*12*, но при этом другой белок гаплотипа *EH38.1* — *B*38:01:01* отличается от белка *B*39:01* своим аминокислотным составом и, соответственно, электрическим зарядом этих аминокислот, в связи с чем предполагается, что эти молекулы связываются преимущественно с разными пептидами [27]. Считается, что если гаплотип *EH38.1* и является предрасполагающим к развитию псориатического артрита, то вклад его более слабый по сравнению с вкладом *B*39:01*. Возможно также, что влияние гаплотипа *EH38.1* на заболеваемость псориатическим артритом трудно выявить из-за значительных различий частоты его встречаемости внутри подгрупп европейской популяции [20].

Таблица 2. Ассоциация носительства гена *HLA-B*27* и гаплотипов, его включающих, с различными признаками псориатического артрита
Table 2. Association of the carriage of the *HLA-B*27* gene and its haplotypes with various signs of psoriatic arthritis

Аллель/ гаплотип	Клинический признак	Частота встречаемости, %		Отношение шансов	Ссылка
		у больных с признаком	у больных без признака		
<i>HLA-B*27</i>	Аксиальный псориатический артрит	30	10	5,75	Chandran V., Tolusso D.C., Cook R.J., Gladman D.D., 2010
<i>HLA-B*27</i>	Спондилоартрит	Нет данных	Нет данных	6,32	Бадочкин В.В., Трошкина И.А., Гусева И.А., 2012
<i>HLA-B*27</i>	Спондилоартрит	54	Нет данных	38,8	Lopez-Larrea C., Torre Alonso J.C., Rodriguez Perez A., Coto E., 1990
<i>HLA-B*27/Cw*1</i>	Спондилоартрит	11	Нет данных	13,8	Lopez-Larrea C., Torre Alonso J.C., Rodriguez Perez A., Coto E., 1990
<i>HLA-B*27</i>	Полиартрит	Нет данных	Нет данных	3,26	Бадочкин В.В., Трошкина И.А., Гусева И.А., 2012
<i>HLA-B*27:05:02</i>	Симметричный сacroилеит	61,1	12,9	10,6	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>HLA-B*27:05:02</i>	Симметричный сacroилеит	61	10†	Нет данных	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2017
<i>B*27:05:02– C*02:02:02</i>	Симметричный сacroилеит	26,3	5,3	6,3	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*27:05:02– C*01:02:01</i>	Симметричный сacroилеит	31,6	7,2	6,0	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*27:05:02</i>	Дактилит	21,3	9,8	2,5	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*27:05:02– C*01:02:01</i>	Дактилит	12,0	5,3	2,5	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*27:05:02</i>	Энтезит	28,1	9,7	3,7	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*27:05:02– C*01:02:01</i>	Энтезит	17,5	4,3	4,7	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>HLA-B*27</i>	Степень тяжести энтезита	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Polachek A., Cook R., Chandran V. et al., 2018
<i>B*27:05:02– C*01:02:01</i>	Остеолиз и эрозии суставов	64	13,0	5,7	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016

Примечание: † — частота носительства *HLA-B*27:05:02* у больных с асимметричным сacroилеитом.

Note: † — frequency of carriage of *HLA-B*27:05:02* in patients with asymmetric sacroiliitis.

R. Winchester и соавт. (2016) обнаружили ассоциацию носительства аллеля *B*38:01:01* с развитием асимметричного, но не с развитием симметричного сacroилеита, что позволяет говорить о различных механизмах развития этих патологических состояний [27]. Поэтому противоречивость результатов исследований ассоциации *HLA-B38* с развитием псориатического артрита может быть обусловлена также и тем, что его носительство способствует развитию лишь определенных клинических форм болезни.

***HLA-B*08:01* и другие**

Имеются данные, что развитию псориатического артрита может способствовать аллель *B*08:01*. Обнаружено, что носителями *HLA-B*08* (*B*08:01*) являются 37,3% больных псориатическим артритом, что значительно больше, чем больных псориазом (24,8%) (отношение шансов — 1,81). Также у больных псориатическим артритом значительно чаще выявлялся гаплотип *EN8.1* (*B*08:01–C*07*) — в 36,8% случаев, чем у больных псориазом — в 24,3% случаев (отношение шансов — 1,81) [20]. Выявлено, что аллель *B*08:01:01* является

фактором, предрасполагающим к развитию отдельных клинических форм псориатического артрита — асимметричного сacroилеита, дактилита, энтезита, анкилозов и деформаций суставов (табл. 3).

В формировании предрасположенности к развитию отдельных форм псориатического артрита может также участвовать ген *HLA-B*55:01:01*. Имеются данные, что его носительство предрасполагает к развитию асимметричного сacroилеита и энтезита [27].

В испанской популяции выявлена повышенная частота встречаемости аллеля *HLA-B*17* у больных псориатическим артритом — в 19,2% случаев по сравнению со здоровыми лицами — в 4,6% случаев (отношение шансов — 4,9) [18]. Этот аллель *HLA-B*17* был ассоциирован в испанской популяции с развитием спондилоартрита (отношение шансов — 6,6) и олигоартрита (отношение шансов — 5,9) [18].

Получены данные о влиянии на предрасположенность к развитию псориатического артрита аллеля *HLA-B*18* (*B*18:01:01*), который был выявлен у 5,8% больных псориатическим артритом и у 0,9% больных псориазом (отношение шансов — 6,59) [20]. Кроме

Таблица 3. Ассоциация носительства гена *HLA-B*08* и гаплотипов, его содержащих, с различными клиническими признаками псориатического артрита
Table 3. Association of the carriage of the *HLA-B*08* gene and its haplotypes with various signs of psoriatic arthritis

Аллель/ гаплотип	Клинический признак	Частота встречаемости, %		Отношение шансов	Ссылка
		у больных с признаком	у больных без признака		
<i>B*08:01</i>	Сакроилеит с эрозиями	50	33	2,76	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2017
<i>B*08:01:01</i>	Асимметричный сакроилеит	62,7	31,2	3,7	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*08:01:01– C*07:01:01</i>	Асимметричный сакроилеит	58,4	31	3,1	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2017; Winchester R., Giles J., Jadon D. et al., 2016
<i>B*08:01:01</i>	Дактилит	42,7	30,3	1,7	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*08:01:01– C*07:01:01</i>	Дактилит	42,0	29,3	1,8	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*08:01:01</i>	Анкилозы суставов	48,8	32,0	2	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*08:01:01</i>	Деформации суставов	43,4	25,0	2,3	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*08:01:01– C*07:01:01</i>	Деформации суставов	42,1	25,0	2	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016

того, носительство гена *HLA-B*18:01:01* может способствовать развитию энтезита [27].

В Российской Федерации была обнаружена повышенная частота носительства *HLA-B*13* у больных псориатическим артритом — 23,2% по сравнению со здоровыми лицами — 10,0% (отношение шансов — 2,72) [21]. В испанской популяции также выявлена ассоциация *HLA-B*13* с развитием олигоартрита (отношение шансов — 4,6) [18].

Вклад в развитие различных форм псориатического артрита могут вносить не только ген *HLA-B*, но и различные аллели локуса *HLA-C*. В китайской популяции

выявлено преобладание носительства *HLA-Cw*12* среди больных псориатическим артритом — 24,18% по сравнению со здоровым контролем — 3,75% (отношение шансов — 8,18) [19]. Важную роль в формировании предрасположенности к развитию различных форм псориатического артрита могут играть *HLA-C*01*, *HLA-C*02*, *HLA-C*05*, *HLA-C*07* (табл. 4). Данные о значении аллеля *C*01:02:01* как фактора, предрасполагающего к развитию различных форм псориатического поражения суставов, подтверждаются более частым выявлением этого аллеля у пациентов с симметричным сакроилеитом, энтезитом, эрозивным поражением суставов. Показано

Таблица 4. Ассоциация носительства аллелей гена *HLA-C* с различными клиническими признаками псориатического артрита [29]
Table 4. Association of *HLA-C* allele carriage with various clinical signs of psoriatic arthritis [29]

Аллель	Клинический признак	Частота встречаемости, %		Отношение шансов
		у больных с признаком	у больных без признака	
<i>C*01:02:01</i>	Симметричный сакроилеит	36,8	9,5	5,6
<i>C*01:02:01</i>	Энтезит	21,6	5,9	4,4
<i>C*01:02:01</i>	Остеолиз и эрозии суставов	16,3	7,0	2,6
<i>C*02:02:02</i>	Симметричный сакроилеит	26,3	6,4	5,1
<i>C*02:02:02</i>	Дактилит	10,7	4,5	2,5
<i>C*02:02:02</i>	Остеолиз и эрозии суставов	17,1	6,3	3,1
<i>C*05:01:01</i>	Асимметричный сакроилеит	25,5	14,2	2,1
<i>C*07:01:01</i>	Дактилит	48,7	31,6	2
<i>C*07:01:01</i>	Анкилозы суставов	53	35,5	2
<i>C*07:01:01</i>	Деформации суставов	46,4	30,0	2

значение *C*02:02:02* в развитии симметричного сакроилеита, дактилита, эрозий суставов. Аллель *C*05:01:01* оказался фактором, предрасполагающим к развитию асимметричного сакроилеита. С носительством аллеля *C*07:01:01* ассоциируется развитие у пациентов с псориатическим артритом дактилита, анкилозов и деформаций суставов [29].

В Израиле получены данные об ассоциации вариантов HLA-A и HLA класса II, хотя обследованная выборка была небольшой [22]. Обнаружена ассоциация *HLA-DRB*01:01*, *-DRB*03:01* и *-DRB*04:03* с развитием псориатического артрита. Носительство *HLA-A*3* было ассоциировано с развитием артрита дистальных межфаланговых суставов, *HLA-DRB*03:01* — с аксиальным воспалительным поражением [22].

Аллели HLA, ассоциированные с низкой частотой развития псориатического артрита

Обнаружены аллели HLA, встречающиеся у пациентов с псориатическим артритом или его отдельными формами реже, чем у пациентов без этого заболевания. Такие аллели рассматриваются как защитные, то есть препятствующие развитию псориатического артрита и его определенных форм. Как протективный в отношении развития псориатического артрита рассматривается аллель *C*06* (*C*06:02:01:01*), выявленный у 28,7% пациентов с псориатическим поражением суставов и у 57,5% больных псориазом (отношение шансов — 0,30) [20]. Одним из аллелей с протективным эффектом является *B*57:01:01*. В Ирландии аллель *B*57* (*B*57:01:01*) встречался значительно реже у пациентов с псориатическим артритом — в 18,4% случаев, чем у пациентов с псориазом — в 31,8% случаев (отношение шансов — 0,48) [20]. Обнаружено, что *B*57:01:01*, а также гаплотип *B*57:01:01-C*06:02:01* значительно реже встречались у пациентов с асимметричным сакроилеитом (в 15,8% случаев) по сравнению с больными без асимметричного сакроилеита, у которых *B*57:01:01* был выявлен в 37,5% случаев (отношение шансов — 0,31) [29]. В Китае как протективный рассматривается аллель *B*58*, который был выявлен у 6,60% больных псориатическим артритом и у 26,67% здоровых лиц (отношение шансов — 0,19) [19].

В испанской популяции среди больных псориатическим артритом значительно меньше частота носительства аллеля *HLA-B*44* — у 14,4% больных по сравнению со здоровым контролем — в 29,4% случаев (отношение шансов — 0,4), что указывает на наличие у него протективного эффекта [18]. Частота встречаемости аллеля *B*44* (*B*44:02:01:01*) в ирландской популяции также значительно ниже у пациентов с псориатическим артритом, у которых он был выявлен в 14% случаев, по сравнению с больными псориазом, у которых он был выявлен в 22,8% случаев (отношение шансов — 0,60) [20]. Получены также данные, что аллель *B*44:02:01* является протективным в отношении развития дактилита, развития неподвижности суставов, а также остеолита или эрозивного поражения суставов (табл. 5). Отмечен также защитный эффект аллеля *B*44:03:01* в отношении развития дактилита, неподвижности и деформации суставов [29].

В российской популяции выявлен защитный эффект аллеля *B*07* в отношении развития псориатического олигоартрита [21]. Получены данные о защитном эффекте аллеля *C*16:01:01* в отношении развития дактилита,

анкилозов и деформации суставов [29]. Кроме того, аллель *C*06:02:01* может оказывать протективный эффект в отношении развития дактилита и симметричного сакроилеита [27].

Результаты исследования в китайской популяции позволяют предполагать существование протективного эффекта у одного из генов HLA II класса — *HLA-DR*07*. Носителями *HLA-DR*07* среди этнических китайцев были 4,40% пациентов с псориатическим артритом, что значительно меньше числа его носителей среди больных псориазом — 27,50% (отношение шансов — 0,12) [19].

Обсуждение

Результаты анализа литературы демонстрируют ассоциацию аллелей генов HLA с предрасположенностью к развитию псориатического артрита у больных псориазом.

Наиболее выражена связь с развитием псориатического поражения суставов у аллелей генов HLA класса I, в первую очередь локуса *HLA-B*, среди которых важное значение имеют аллели *HLA-B*27*, *HLA-B*39*, *HLA-B*38*, *HLA-B*08*, *HLA-B*17*, *HLA-B*18*, *HLA-B*13*, хотя аллели локуса *HLA-C* также могут ассоциироваться с псориатическим артритом (*HLA-C*01*, *HLA-C*02*, *HLA-C*05*, *HLA-C*07*, *HLA-Cw*12*). В отдельных исследованиях показано существование ассоциации между псориатическим артритом и аллелями генов HLA класса II — *HLA-DRB*01:01*, *-DRB*03:01* и *-DRB*04:03*.

Полученные данные предполагают также существование ассоциации некоторых аллелей генов HLA с определенными формами псориатического артрита — аксиальным артритом, дактилитом, энтезитом. Выявлено также, что эффект носительства аллелей генов HLA, ассоциированных с псориатическим артритом, может иметь разную направленность. Описаны аллели генов HLA, как увеличивающие вероятность развития псориатического артрита, так и аллели с протективным эффектом, наличие которых уменьшает вероятность развития псориатического поражения суставов — *HLA-B*57:01:01*, *HLA-B*44* (*B*44:02:01:01*), *HLA-B*44:03:01*.

Различия в направленности и выраженности эффекта аллелей генов HLA в определении предрасположенности к развитию псориатического артрита обусловлены чрезвычайной вариабельностью белков, которые они кодируют. Свои функции белки HLA классов I и II осуществляют за счет наличия в их структуре пептидсвязывающей канавки, свойства которой определяются в первую очередь составом аминокислотных остатков, принимающих участие в ее формировании. В молекулах белков HLA класса I связывающая канавка по краям прикрывается консервативными остатками тирозина, что приводит к ограничению размера связываемых пептидов. Обычно пептидсвязывающую канавку белков HLA I класса занимают пептиды, содержащие 8–12 аминокислотных остатков, в большинстве случаев — 9 остатков [36–41].

Широкий спектр аллельных вариантов полиморфизма генов HLA I и II классов отражается в вариабельности белков HLA, которые они кодируют. Аллельное разнообразие в основном влияет на форму, распределение заряда и аминокислотный состав пептидсвязывающей канавки, что в свою очередь влияет на изменение функций белков HLA. Замена даже одной аминокислоты в составе канавки может привести

Таблица 5. Аллели и гаплотипы генов системы HLA, обладающие протективным эффектом в отношении развития псориатического артрита, с учетом его клинических признаков

Table 5. Alleles and haplotypes of genes of the HLA system with protective effect against the development of psoriatic arthritis and clinical signs of psoriatic arthritis

Аллель/ гаплотип	Клинический признак	Частота встречаемости, %		Отношение шансов	Ссылка
		у больных с признаком	у больных без признака		
<i>B*44:02:01</i>	Дактилит	9,3	22,0	0,37	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*44:02:01– C*05:01:01</i>	Дактилит	8,7	18,0	0,43	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*44:02:01</i>	Анкилоз суставов	4,9	19,5	0,21	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016;
<i>B*44:02:01– C*05:01:01</i>	Анкилоз суставов	4,8	16,5	0,26	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*44:02:01</i>	Остеолиз и эрозии суставов	10,7	19,0	0,51	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*44:02:01– C*05:01:01</i>	Остеолиз и эрозии суставов	8,9	16,5	0,5	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*44:03:01</i>	Дактилит	6,0	15,2	0,36	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*44:03:01– C*16:01:01</i>	Дактилит	3,3	9,8	0,3	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*44:03:01</i>	Анкилоз суставов	3,7	13,0	0,25	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*44:03:01– C*16:01:01</i>	Анкилозы суставов	1,2	8,5	0,13	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*44:03:01</i>	Деформации суставов	7,1	16,0	0,41	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>B*44:03:01– C*16:01:01</i>	Деформации суставов	3,3	12,0	0,24	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>C*16:01:01</i>	Дактилит	4,0	9,8	0,4	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>C*16:01:01</i>	Анкилозы суставов	2,4	8,5	0,3	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016
<i>C*16:01:01</i>	Деформации суставов	3,8	12,0	0,29	Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al., 2016

к значительному изменению сродства к отдельным пептидам и, соответственно, репертуара презентуемых антигенных пептидов [42].

Примером являются различные варианты *HLA-B*27* и *HLA-B*39*. Так, белки — продукты аллеля *B*39:01*, ассоциированного с развитием псориатического артрита, и *B*39:06*, ассоциация которого с псориатическим артритом не выявлена, В3901 и В3906 соответственно характеризуются лишь двумя различиями в аминокислотном составе — L95W и R97T. Предполагается, что эти различия влияют на функционирование связывающих карманов молекулы *HLA-B*39* [20, 42]. Всего одним аминокислотным остатком в положении 116 внутри пептидсвязывающей канавки различаются белки *HLA-B*2705* и *HLA-B*2709* (Asp-116 в молекуле *B*2705* и His-116 в молекуле *B*2709*), но при этом аллель *HLA-B*27:05* ассоциирован с развитием воспалительных поражений суставов, а ассоциация аллеля *HLA-B*27:09* с их развитием значительно менее выражена [43–48].

Ассоциация развития воспалительных заболеваний суставов, в том числе псориатического артрита, с носительством *HLA-B27* является наиболее значимой и наиболее изученной. В настоящее время известно

несколько гипотез, в которых рассматривается патогенетическая роль *HLA-B27* в развитии воспалительных заболеваний суставов [8].

Согласно гипотезе артритогенных пептидов, возможной причиной воспалительной реакции, вызванной *HLA-B27*, является презентация патогенных артрито-генных пептидов (то есть экзогенных пептидов, которые достаточно похожи на собственные антигены, чтобы вызвать аутоиммунную реакцию) CD8+ Т-лимфоцитам, в результате чего происходит селекция высокоспецифичных аутореактивных Т-лимфоцитов [49].

Гипотеза открытых конформаций *HLA-B27* на клеточной поверхности объясняет ассоциацию аллелей *HLA-B*27* с воспалительными заболеваниями суставов тем, что содержащийся в тяжелых цепях белка *HLA-B27* цистеин (Cys67) (и, возможно, остатки цистеина в других положениях) способствует образованию незанятых антигенными пептидами открытых конформаций тяжелых цепей *HLA-B27* (включая димеры и, возможно, другие формы), которые не образуют комплекс с $\beta 2$ -микроглобулином [50]. Белки *HLA-B27* с такими открытыми конформациями экспрессируются на поверхности клеток и участвуют в передаче патогенного сигнала [51–53].

Предложены также другие объяснения патогенетического значения *HLA-B*27* в развитии воспалительных заболеваний суставов, помимо канонической функции *HLA-B*27* как молекулы, презентующей антигенный пептид цитотоксическим CD8+ Т-лимфоцитам. Существует также гипотеза, согласно которой причиной развития воспалительной реакции у носителей *HLA-B*27* являются неправильное свертывание полипептидной цепи белка *HLA-B27*, клеточная реакция на несвернутый белок в виде стресса эндоплазматического ретикулума и аутофагия [54]. В данном случае патогенетическое значение имеют физико-химические характеристики молекулы белка *HLA-B*27* [55]. Медленная сборка комплексов «антигенный пептид–*HLA-B27*» предрасполагает клетку к повышению уровня ассоциированной с эндоплазматическим ретикулумом деградации накапливающегося несвернутого белка, индукции реакции на несвернутый белок и аутофагии, особенно когда продукция *HLA-B27* повышается во время воспаления [54]. Ассоциированные с заболеванием варианты *HLA-B27* олигомеризуются, легче накапливаются в эндоплазматическом ретикулуме и более восприимчивы к деградации, чем не ассоциированные с заболеванием подтипы *HLA-B27* [56–58].

Неправильное свертывание *HLA-B27* в эндоплазматическом ретикулуме связывают с наличием в его составе аминокислотного остатка цистеина Cys67 и, как предполагается, с другими молекулярными свойствами тяжелых цепей *HLA-B27* [54]. К замедлению свертывания и гомодимеризации полипептидной цепи белка *HLA-B27* может также привести неправильное функционирование аминокислотного остатка цистеина Cys67 и тапазина [59, 60]. Неправильно свернутые белки в эндоплазматическом ретикулуме должны удаляться путем ассоциированной с эндоплазматическим ретикулумом деградации (ERAD). Неэффективная внутриклеточная утилизация неправильно свернутых молекул белка *HLA-B27* вызывает стресс эндоплазматического ретикулума, реакцию на несвернутый белок, что способствует выработке медиаторов воспаления [54, 61].

Вследствие более медленного сворачивания вновь синтезированной альфа-цепи *B*27* в эндоплазматическом ретикулуме и запуска реакции на несвернутые белки, а также склонности молекулы *HLA-B*27* к разрыванию на поверхности клетки с высвобождением альфа-цепей, которые могут быть распознаны представленным на естественных киллерах и Т-лимфоцитах рецептором KIR3DL2, носительство *HLA-B*27* ассоциируется с более интенсивной продукцией ИЛ-23 и активацией Th17-лимфоцитов [27]. В итоге происходит отбор клона Т-лимфоцитов, реагирующих на собственный пептид, презентуемый Т-лимфоцитам вариантом белка *HLA-B*27*, ассоциированным с развитием псориатического артрита, с последующей активацией и экспансией этого клона [27].

Кроме того, несмотря на консервативность мотива связывания антигенного пептида для каждого аллеля *HLA* в некоторых условиях, например, в воспалительной среде или при воздействии некоторых лекарственных препаратов при наличии определенных гаплотипов аминокислотного остатка цистеина Cys67 и тапазина ERAP1 и ERAP2, пептидсвязывающая канавка может принять конформацию, которая позволяет связывать нетрадиционные пептиды [59].

Поскольку ассоциацию *HLA-B*27* и псориатического артрита не всегда удавалось выявить, был необходим

анализ частоты носительства различных вариантов этого аллеля у больных псориатическим артритом. Различные варианты белка *HLA-B*27* отличаются аминокислотным составом, что приводит к их структурным различиям, имеющим особое значение, если они затрагивают пептид-связывающие карманы. Было показано, что развитию псориатического артрита наиболее способствует аллель *B*27:05:02*. Известно, что этот аллель отличается от других аллелей *B*27*, не ассоциированных с заболеваниями суставов, структурными различиями пептид-связывающего кармана P9, в результате чего у этих аллелей *B*27* различается состав преимущественно связываемых пептидов [27].

Проведенные исследования позволили оценить вероятность развития псориатического артрита у больных псориазом, которую рассчитывали как произведение отношения распространенности псориатического артрита к псориазу и соответствующих соотношений конкретных аллелей предрасположенности *HLA* в когортах больных псориатическим артритом и псориазом без артрита. На примере ирландской популяции было рассчитано, что наиболее высока вероятность развития псориатического артрита у больных псориазом при наличии *HLA-B*27*. В таком случае развитие воспалительного поражения суставов ожидается в 33% случаев. При носительстве *HLA-B*39:01* развитие псориатического артрита ожидается в 28% случаев, а при носительстве *HLA-C*06* — в 5% случаев [20].

Заключение

К настоящему времени определены аллели генов *HLA*, ассоциированные с развитием псориатического артрита, при этом в исследованиях не выявлено, что эти аллели вносят значимый вклад в развитие псориатического поражения кожи. Механизм проявления патологического эффекта белков *HLA*, которые кодируются аллельными вариантами генов *HLA*, предрасполагающими к развитию псориатического артрита, состоит в том, что они презентуют Т-лимфоцитам собственные пептиды организма человека или подобные им. Это формирует репертуар Т-лимфоцитов, которые приводят к аутоиммунному ответу, ориентированному на антигены, расположенные в тканях сустава [20].

Данные о вкладе генов *HLA* в формирование предрасположенности к развитию псориатического артрита могут быть использованы для прогнозирования развития псориатического поражения суставов у больных псориазом. Известны также аллели генов *HLA*, носительство которых ассоциировано с определенными формами псориатического артрита — аксиальным артритом, дактилитом, энтезитом, развитием эрозивного поражения, анкилозов, деформаций суставов. В то же время ассоциация аллельных вариантов генов *HLA* с определенными формами псориатического артрита снижает вероятность ее выявления при обследовании больных псориатическим артритом без проведения анализа клинических характеристик болезни, что делает необходимой точную клиническую характеристику воспалительного поражения суставов. Имеющиеся данные о различной частоте встречаемости аллелей *HLA* в генетически различных популяциях требуют определения частоты носительства аллелей генов *HLA*, участвующих в формировании предрасположенности к развитию псориатического артрита, с учетом этнического происхождения изучаемой популяции.

Следует также подчеркнуть, что псориатический артрит является полигенным заболеванием, и наличие аллелей предрасположенности к его развитию, локализующихся в геноме за пределами *HLA*, как правило, увеличивает вероятность развития заболевания по причине

влияния определенных аллельных полиморфизмов генома [62, 63]. Стоит отметить, что наиболее точным методом прогнозирования развития псориатического артрита в настоящее время является применение критерия полигенного риска (polygenic risk score) [64]. ■

Литература/References

1. Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):379–390. doi: 10.1007/s12016-018-8702-3
2. Лила А.М., Насонов Е.Л., Коротаева Т.В. Псориатический артрит: патогенетические особенности и инновационные методы терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):685–686 [Lila AM, Nasonov EL, Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: pathogenetic features and innovative therapies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):685–691 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2018-685-691
3. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2273–2284. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
4. Taams LS, Steel KJA, Srenathan U, Burns LA, Kirkham BW. IL-17 in the immunopathogenesis of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(8):453–466. doi: 10.1038/s41584-018-0044-2
5. Szczerkowska-Dobosz A, Krasowska D, Bartosińska J, Stawczyk-Macieja M, Walczak A, Owczarczyk-Saczonek A, et al. Pathogenesis of psoriasis in the “omic” era. Part IV. Epidemiology, genetics, immunopathogenesis, clinical manifestation and treatment of psoriatic arthritis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(5):625–634. doi: 10.5114/ada.2020.100478
6. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007;447(7145):661–678. doi: 10.1038/nature05911
7. Fiorillo MT, Paladini F, Tedeschi V, Sorrentino R. HLA Class I or class II and disease association: Catch the difference if you can. *Front Immunol*. 2017;8:1475. doi: 10.3389/fimmu.2017.01475
8. Busch R, Kollnberger S, Mellins ED. HLA associations in inflammatory arthritis: emerging mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(6):364–381. doi: 10.1038/s41584-019-0219-5
9. Liu B, Shao Y, Fu R. Current research status of HLA in immune-related diseases. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(2):340–350. doi: 10.1002/iid3.416
10. Neefjes J, Jongsma ML, Paul P, Bakke O. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(12):823–836. doi: 10.1038/nri3084
11. Trowsdale J, Knight JC. Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013;14:301–323. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153455
12. Robinson J, Barker DJ, Georgiou X, Cooper MA, Flicek P, Marsh SGE. IPD-IMGT/HLA Database. *Nucleic Acids Res*. 2020;48(D1):D948–D955. doi: 10.1093/nar/gkz950
13. Busch R, Kollnberger S, Mellins ED. HLA associations in inflammatory arthritis: emerging mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(6):364–381. doi: 10.1038/s41584-019-0219-5
14. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens*. 2010;75(4):291–455. doi: 10.1111/j.1399-0039.2010.01466.x
15. Wiczorek M, Abualrous ET, Sticht J, Álvaro-Benito M, Stolzenberg S, Noé F, Freund C. Major Histocompatibility Complex (MHC) class I and MHC class II proteins: Conformational plasticity in antigen presentation. *Front Immunol*. 2017;8:292. doi: 10.3389/fimmu.2017.00292
16. Yewdell JW, Bennink JR. The binary logic of antigen processing and presentation to T cells. *Cell*. 1990;62(2):203–206. doi: 10.1016/0092-8674(90)90356-j
17. Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N, McNally E, Ostlere S, Wordsworth BP. Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(1):85–88. doi: 10.1093/rheumatology/keg475
18. Lopez-Larrea C, Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Coto E. HLA antigens in psoriatic arthritis subtypes of a Spanish population. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(5):318–319. doi: 10.1136/ard.49.5.318
19. Liao HT, Lin KC, Chang YT, Chen CH, Liang TH, Chen WS, et al. Human leukocyte antigen and clinical and demographic characteristics in psoriatic arthritis and psoriasis in Chinese patients. *J Rheumatol*. 2008;35(5):891–895.
20. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, Kirby B, Kane D, Greenberg DA, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1134–1144. doi: 10.1002/art.33415
21. Бадюкин В.В., Трошкина И.А., Гусева И.А. Значение генетической компоненты в клинической презентации псориатического артрита. *Доктор.Ру*. 2012;2(70):44–49 [Badokin VV, Troshkina IA, Guseva IA. Psoriatic arthritis: Role of genetic component in disease's clinical manifestation. *Doktor.ru*. 2012;2(70):44–49 (In Russ.)]
22. Elkayam O, Segal R, Caspi D. Human leukocyte antigen distribution in Israeli patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int*. 2004;24(2):93–97. doi: 10.1007/s00296-003-0325-0
23. Chandran V, Tulusso D, Cook R, Gladman D. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(4):809–815. doi: 10.3899/jrheum.091059
24. Suarez-Almazor ME, Russell AS. Sacroiliitis in psoriasis: relationship to peripheral arthritis and HLA-B27. *J Rheumatol*. 1990;17(6):804–808
25. Queiro R, Sarasqueta C, Belzunegui J, Gonzalez C, Figueroa M, Torre-Alonso JC. Psoriatic spondyloarthropathy: a comparative study between HLA-B27 positive and HLA-B27 negative disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31(6):413–418. doi: 10.1053/sarh.2002.33470
26. Mazzanti G, Coloni L, Desabbata G, Paladini G. Is HLA B27 a true marker of axial involvement in psoriatic arthropathy? *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1994;186:71–72.
27. Winchester R, Giles J, Jadon D, Haroon M, McHugh N, FitzGerald O. Implications of the diversity of class I HLA associations in psoriatic arthritis. *Clin Immunol*. 2016;172:29–33. doi: 10.1016/j.clim.2016.07.019
28. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O. Clinical and genetic associations of radiographic sacroiliitis and its different patterns in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(2):270–276.
29. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):155–162. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205461
30. Polachek A, Cook R, Chandran V, Abji F, Gladman D, Eder L. The association between HLA genetic susceptibility markers

- and sonographic enthesitis in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(5):756–762. doi: 10.1002/art.40423
31. Eastmond CJ. Psoriatic arthritis: genetics and HLA antigens. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994;8(2):263–276. doi: 10.1016/s0950-3579(94)80018-9
32. Gladman DD, Farewell VT, Kopciuk KA, Cook RJ. HLA markers and progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1998;25(4):730–733.
33. Trabace S, Cappellacci S, Ciccarone P, Liaskos S, Polito R, Zorzin L. Psoriatic arthritis: a clinical, radiological and genetic study of 58 Italian patients. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1994;186:69–70.
34. Espinoza LR, Vasey FB, Oh JH, Wilkinson R, Osterland CK. Association between HLA-BW38 and peripheral psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1978;21(1):72–75. doi: 10.1002/art.1780210112
35. Murray C, Mann DL, Gerber LN, Barth W, Perlmann S, Decker JL, et al. Histocompatibility alloantigens in psoriasis and psoriatic arthritis: evidence for the influence of multiple genes in the major histocompatibility complex. *J Clin Invest.* 1980;66(4):670–675. doi: 10.1172/JCI109903
36. Matsumura M, Fremont DH, Peterson PA, Wilson IA. Emerging principles for the recognition of peptide antigens by MHC class I molecules. *Science.* 1992;257(5072):927–934. doi: 10.1126/science.1323878
37. Bouvier M, Wiley DC. Importance of peptide amino and carboxyl termini to the stability of MHC class I molecules. *Science.* 1994;265(5170):398–402. doi: 10.1126/science.8023162
38. Zacharias M, Springer S. Conformational flexibility of the MHC class I alpha1-alpha2 domain in peptide bound and free states: a molecular dynamics simulation study. *Biophys J.* 2004;87(4):2203–2214. doi: 10.1529/biophysj.104.044743
39. Saini SK, Ostermeir K, Ramnarayan VR, Schuster H, Zacharias M, Springer S. Dipeptides promote folding and peptide binding of MHC class I molecules. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(38):15383–15388. doi: 10.1073/pnas.1308672110
40. Abualrous ET, Saini SK, Ramnarayan VR, Ilca FT, Zacharias M, Springer S. The carboxy terminus of the ligand peptide determines the stability of the MHC class I molecule H-2Kb: a combined molecular dynamics and experimental study. *PLoS One.* 2015;10:e0135421. doi: 10.1371/journal.pone.0135421
41. Sarkizova S, Klaeger S, Le PM, Li LW, Oliveira G, Keshishian H, Hartigan CR, et al. A large peptidome dataset improves HLA class I epitope prediction across most of the human population. *Nat Biotechnol.* 2020;38(2):199–209. doi: 10.1038/s41587-019-0322-9
42. Rammensee HG, Friede T, Stevanovic S. MHC ligands and peptide motifs: first listing. *Immunogenetics.* 1995;41(4):178–228. doi: 10.1007/BF00172063
43. Taurog JD. The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2478–2481. doi: 10.1002/art.22807
44. Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun Rev.* 2007;6(3):183–189. doi: 10.1016/j.autrev.2006.11.003
45. D'Amato M, Fiorillo MT, Carcassi C, Mathieu A, Zuccarelli A, Bitti PP, et al. Relevance of residue 116 of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis. *Eur J Immunol.* 1995;25(11):3199–3201. doi: 10.1002/eji.1830251133
46. Madden DR. The three-dimensional structure of peptide-MHC complexes. *Annu Rev Immunol.* 1995;13:587–622. doi: 10.1146/annurev.iy.13.040195.003103
47. Ziegler A, Loll B, Misselwitz R, Uchanska-Ziegler B. Implications of structural and thermodynamic studies of HLA-B27 subtypes exhibiting differential association with ankylosing spondylitis. *Adv Exp Med Biol.* 2009;649:177–195. doi: 10.1007/978-1-4419-0298-6_13
48. Fabian H, Huser H, Loll B, Ziegler A, Naumann D, Uchanska-Ziegler B. HLA-B27 heavy chains distinguished by a micropolymorphism exhibit differential flexibility. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):978–987. doi: 10.1002/art.27316
49. Crux NB, Elahi S. Human leukocyte antigen (HLA) and immune regulation: how do classical and nonclassical HLA alleles modulate immune response to human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections? *Front Immunol.* 2017;8:832. doi: 10.3389/fimmu.2017.00832
50. Lenart I, Guiliano DB, Burn G, Campbell EC, Morley KD, Fussell H, et al. The MHC class I heavy chain structurally conserved cysteines 101 and 164 participate in HLA-B27 dimer formation. *Antioxid Redox Signal.* 2012;16(1):33–43. doi: 10.1089/ars.2010.3693
51. Bird LA, Peh CA, Kollnberger S, Elliott T, McMichael AJ, Bowness P. Lymphoblastoid cells express HLA-B27 homodimers both intracellularly and at the cell surface following endosomal recycling. *Eur J Immunol.* 2003;33(3):748–759. doi: 10.1002/eji.200323678
52. Kollnberger S, Bird L, Sun MY, Retiere C, Braud VM, McMichael A, Bowness P. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. *Arthritis Rheum.* 2002;46(11):2972–2982. doi: 10.1002/art.10605
53. MacLean L, Macey M, Lowdell M, Badakere S, Whelan M, Perrett D, Archer J. Sulfhydryl reactivity of the HLA-B27 epitope: accessibility of the free cysteine studied by flow cytometry. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(4):456–460. doi: 10.1136/ard.51.4.456
54. Navid F, Colbert RA. Causes and consequences of endoplasmic reticulum stress in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(1):25–40. doi: 10.1038/nrrheum.2016.192
55. Powis SJ, Colbert RA. Editorial: HLA-B27: The story continues to unfold. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1057–1059. doi: 10.1002/art.39566
56. Dong W, Zhang Y, Yan M, Liu H, Chen Z, Zhu P. Upregulation of 78-kDa glucose-regulated protein in macrophages in peripheral joints of active ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2008;37(6):427–434. doi: 10.1080/03009740802213310
57. Guiliano DB, North H, Panayiotou E, Campbell EC, McHugh K, Cooke FG, et al. Polymorphisms in the F pocket of HLA-B27 subtypes strongly affect assembly, chaperone interactions, and heavy-chain misfolding. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):610–621. doi: 10.1002/art.39948
58. Jeanty C, Sourisce A, Noteuil A, Jah N, Wielgosik A, Fert I, Breban M, et al. HLA-B27 subtype oligomerization and intracellular accumulation patterns correlate with predisposition to spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(8):2113–2123. doi: 10.1002/art.38644
59. Tedeschi V, Paldino G, Paladini F, Mattorre B, Tuosto L, Sorrentino R, et al. The impact of the 'mis-peptidome' on HLA class I-mediated diseases: Contribution of ERAP1 and ERAP2 and effects on the immune response. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9608. doi: 10.3390/ijms21249608
60. Colbert RA, Navid F, Gill T. The role of HLA-B*27 in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(6):797–815. doi: 10.1016/j.berh.2018.07.012
61. Dangoria NS, DeLay ML, Kingsbury DJ, Mear JP, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A, et al. HLA-B27 misfolding is associated with aberrant intermolecular disulfide bond formation (dimerization) in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem.* 2002;277(26):23459–23468. doi: 10.1074/jbc.M110336200
62. Rahmati S, Tsoi L, O'Rielly D, Chandran V, Rahman P. Complexities in Genetics of Psoriatic Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(4):10. doi: 10.1007/s11926-020-0886-x
63. Caputo V, Strafella C, Termine A, Dattola A, Mazzilli S, Lanna C, et al. Overview of the molecular determinants contributing to the expression of Psoriasis and Psoriatic Arthritis phenotypes. *J Cell Mol Med.* 2020;24(23):13554–13563. doi: 10.1111/jcmm.15742
64. Patrick MT, Stuart PE, Raja K, Gudjonsson JE, Tejasvi T, Yang J, et al. Genetic signature to provide robust risk assessment of psoriatic arthritis development in psoriasis patients. *Nat Commun.* 2018;9(1):4178. doi: 10.1038/s41467-018-06672-6

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Концепция и дизайн статьи, одобрение окончательной версии статьи — А.А. Кубанов; анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — В.В. Чикин; концепция, дизайн, подготовка текста статьи — А.Э. Карамова; концепция, дизайн, подготовка текста статьи — Л.Ф. Знаменская; анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — О.Г. Артамонова; анализ литературы, сбор и обработка материала, подготовка текста статьи — Д.А. Вербенко.

Authors' participation: all authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Concept and design, final approving the article — Alexey A. Kubanov; literature analysis, data collection, analysis, and interpretation, writing an article — Vadim V. Chikin; concept and design development, data analysis and interpretation, writing an article — Arfenya E. Karamova; data analysis and interpretation, writing an article — Lyudmila F. Znamenskaya; literature analysis, data collection, analysis, and interpretation, writing an article — Olga G. Artamonova; data collection, analysis, and interpretation, writing an article — Dmitry A. Verbenko.

Информация об авторах

***Артамонова Ольга Григорьевна** — младший научный сотрудник; адрес: Россия, 107076, Москва, улица Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>; eLibrary SPIN: 3308-3330; e-mail: artamonova_olga@list.ru

Кубанов Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Чикин Вадим Викторович — д.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Карамова Арфеня Эдуардовна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Знаменская Людмила Федоровна — д.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2553-0484>; eLibrary SPIN: 9552-7850; e-mail: znaml@cnikvi.ru

Вербенко Дмитрий Анатольевич — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: verbenko@gmail.com

Information about the authors

***Olga G. Artamonova** — junior research associate; address: 3 bldg 6, Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>; eLibrary SPIN: 3308-3330; e-mail: artamonova_olga@list.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: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Vadim V. Chikin — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Arfenya E. Karamova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Lyudmila F. Znamenskaya — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2553-0484>; eLibrary SPIN: 9552-7850; e-mail: znaml@cnikvi.ru

Dmitry A. Verbenko — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: verbenko@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 18.08.2021

Принята к публикации: 10.09.2021

Дата публикации: 15.10.2021

Submitted: 18.08.2021

Accepted: 10.09.2021

Published: 15.10.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1267>

К вопросу о классификации псориаза

© Олисова О.Ю.¹, Бакулев А.Л.², Кохан М.М.³, Хайрутдинов В.Р.⁴, Соколовский Е.В.⁵, Хобейш М.М.⁵, Карамова А.Э.^{6*}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
410000, Россия, г. Саратов, ул. Большая Садовая, д. 137

³ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии
620076, Россия, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8

⁴ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

⁵ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

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

В настоящее время во всем мире используется большое количество классификаций псориаза, незначительно отличающихся друг от друга. Часть классификаций содержит формы заболевания, выделенные по описательному принципу, не имеющие в основе особенностей патогенеза. Не все дерматологи имеют общее понимание особенностей разных форм псориаза, что отражается как на процессе диагностики, так и на подходах к терапии. Авторы предлагают обновленную клиническую единую классификацию псориаза, включающую псориатический артрит, которая отражает современный взгляд на классификацию псориаза в России и в мире.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, классификация псориаза.

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: Олисова О.Ю., Бакулев А.Л., Кохан М.М., Хайрутдинов В.Р., Соколовский Е.В., Хобейш М.М., Карамова А.Э. К вопросу о классификации псориаза. 2021;97(5):18–25. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1267>



R

evisiting the question of psoriasis classification

© Olga Yu. Olisova¹, Andrey L. Bakulev², Muza M. Kokhan³, Vladislav R. Khairutdinov⁴, Evgeny V. Sokolovskiy⁵, Marianna M. Khobeych⁵, Arfenya E. Karamova^{6*}

¹ Sechenov University

Trubetskaya str., 8, bldg 2, 119991, Moscow, Russia

² Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Bolshaya Sadovaya str., 137, 410000, Saratov, Russia

³ Ural Scientific Research Institute of Dermatovenerology and Immunopathology

Shcherbakova str., 8, 620076, Yekaterinburg, Russia

⁴ S.M. Kirov Military Medical Academy

Akademika Lebedeva str., 6, 194044, Saint Petersburg, Russia

⁵ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg

Lva Tolstogo str., 6-8, 197022, Saint Petersburg, Russia

⁶ State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology

Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

Currently there are a large number of psoriasis classifications, slightly different from each other, used worldwide. Some of these classifications contain the disease forms allocated descriptively, without the pathogenesis characteristics in their basis. Among the dermatologists, there is lack of common understanding of various psoriasis forms peculiarities. And that affects both the diagnostic process and the approaches to therapy. The authors propose a revised unified clinical classification of psoriasis, including psoriatic arthritis. This method reflects the up-to-date view on the classification of psoriasis in Russia and globally.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, classification of psoriasis.

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

Source of funding: the preparation of the manuscript was carried out by the means of the author's team.

For citation: Olisova OYu, Bakulev AL, Kokhan MM, Khairutdinov VR, Sokolovskiy EV, Khobeych MM, Karamova AE. Revisiting the question of psoriasis classification. 2021;97(5):18–25. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1267>



■ Псориаз — генетически детерминированное хроническое заболевание кожи мультифакториальной природы с рецидивирующим течением, обусловленное иммунопосредованным воспалением с частым поражением опорно-двигательного аппарата. Псориаз является одним из наиболее распространенных дерматозов. По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость псориазом в мире составляет 0,5–5,5% от общей численности населения и находится в прямой зависимости от климатогеографического региона [1]. Несмотря на характерные проявления псориаза при поражении кожи, не существует единой клинической классификации заболевания [2].

В настоящее время известно большое количество классификаций псориаза, однако они существенно не отличаются друг от друга. Наиболее часто в них выделяют следующие клинические формы — вульгарный псориаз, пустулезный псориаз, псориаз эритродермию и псориаз артрита (артропатический псориаз) [3–6]. Внутри этих основных форм различают некоторые варианты, имеющие свои особенности: каплевидный, инверсный (интертригинозный), себорейный, ладонно-подошвенный, экссудативный как разновидность вульгарного псориаза; генерализованный пустулезный псориаз Цумбуша, ладонно-подошвенный пустулезный псориаз Барбера, акродерматит стойкий пустулезный — различные проявления пустулезной формы. Некоторые выделяемые ранее клинические разновидности псориаза — веррукозный, или бородавчатый, рупиоидный, географический, гирляндовидный, серпигиозный, точечный или фолликулярный, нумулярный, пятнистый, застарелый, себорейный (себопсориаз) — в настоящее время практически не используются [7–9].

Псориаз артрита является одним из клинических проявлений псориаза, а не его коморбидным состоянием, в связи с чем обсуждение его клинических форм в рамках классификации псориаза представляется обоснованным. Еще в 1973 г. J. M. Moll и V. Wright выделили пять вариантов (субтипов) псориаза артрита [10]. Однако до настоящего времени формы псориаза артрита не описывались в клинической классификации псориаза и рассматривались отдельно, что создавало определенные неудобства в практической работе врачей-дерматологов.

С другой стороны, поражения глаз при псориазе (увеит, склерит, эписклерит) необходимо рассматривать именно как коморбидное заболевание, а не «внесуставное проявление псориаза артрита», в связи с чем в классификацию псориаза их не вносят [11].

В большинстве классификаций псориаза не представлена псориазная ониходистрофия — изменение ногтевых пластинок, наблюдающееся при различных формах заболевания и имеющее достаточно широкий спектр клинических проявлений [12]. Последнее обстоятельство представляется неправильным, так как с современных позиций именно псориазная ониходистрофия рассматривают в качестве одного из предикторов псориаза артрита. С практической точки зрения включение псориазной ониходистрофии в классификацию анализируемого дерматоза позволит врачу-дерматологу проявить настойчивость в отношении субклинических проявлений псориаза артрита и выбирать проактивную тактику в отношении диагностики данного клинического проявления псориаза.

Относительно недавно в научной литературе появился новый термин — парадоксальный псориаз, под которым понимают случаи развития псориаза *de novo* (любая клиническая форма псориаза — бляшечная, пустулезная, псориаз артрита) или значимое ухудшение существующих проявлений, изменение морфологии сыпи как проявление нежелательных явлений на фоне проводимой терапии генно-инженерными биологическими препаратами пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями: псориазом и псориаз артрита, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, воспалительными заболеваниями кишечника, ювенильным идиопатическим артритом, SAPHO синдромом, болезнью Бехчета и др. Более половины всех случаев парадоксального псориаза представлены ладонно-подошвенным пустулезом [13–16]. Вместе с тем терапевтическая тактика ведения пациентов с парадоксальным псориазом не имеет каких-либо отличий: назначение лечения соответствует протоколу, который применяется при вульгарном, пустулезном псориазе или псориаз артрита. В этой связи выделение парадоксального псориаза в отдельную рубрику классификации данного дерматоза нецелесообразно.

По распространенности процесса на коже С.Т. Павлов и О.К. Шапошников выделяли ограниченный (1–2 анатомические области), диффузный, диссеминированный и универсальный псориаз. Подобная характеристика не всегда позволяла судить о площади поражений и тяжести дерматоза. Например, при «ограниченном» изолированном поражении спины (1 анатомическая область) высыпания могли занимать до 10–15% кожного покрова, а при «распространенном» ладонно-подошвенном псориазе — всего 3–4%. С внедрением в практическую работу дерматологических индексов (BSA — Body surface area — площадь поверхности кожи, PASI — Psoriasis area and severity index — индекс площади и тяжести псориаза) необходимость в определении распространенности псориаза отпала, а точность оценки тяжести заболевания существенно повысилась [17].

Попытки классифицировать псориаз с учетом возраста начала заболевания (I и II тип), сезонности обострений (зимний, летний, смешанный тип), чувствительности к УФО (УФ-курабельные и УФ-некурабельные формы) оказались неоправданными — различия в клинических проявлениях псориаза у больных с ранним и поздним дебютом не были подтверждены на больших группах, сезонность рецидивов и чувствительность к ультрафиолетовому облучению не являются постоянным признаком и часто изменяются со временем [18, 19].

При анализе различных классификаций псориаза рабочая группа Комитета РОДВК по классификациям в дерматовенерологии не нашла принципиальных различий между ними — все они строятся на клиническом подходе и учитывают различные особенности клинических разновидностей дерматоза и (или) локализации высыпных элементов. Исключение, пожалуй, составляет классификация МКБ-10, которая носит статистический характер, предназначена именно для целей статистического учета и поэтому не может лежать в основе клинических подходов к диагностике и лечению псориаза.

В актуализированных Клинических рекомендациях: Псориаз (2020), разработанных Российским обществом дерматовенерологов и косметологов и одобренных

научно-практическим советом Минздрава РФ, в разделе 1.5 «Классификация заболеваний или состояния (группы заболеваний или состояний)» указано, что в настоящее время принято выделять несколько клинических форм псориаза: обыкновенный (вульгарный, бляшечный); себорейный; каплевидный; пустулезный (генерализованный Цумбуша, ладоней и подошв Барбера, акродерматит стойкий гнойный Аллопо); инверсный; псориазная эритродермия; псориазный артрит (псориаз артропатический) [20]. Однако до сих пор не все дерматологи имеют общее понимание особенностей разных форм псориаза, что отражается как на процессе диагностики, так и на подходах в терапии. Именно это делает необходимым разработку, обсуждение и утверждение современной отечественной клинической классификации псориаза с ее последующим использованием в установочных, правовых документах и в практической деятельности специалистов.

После обсуждения различных вариантов классификаций псориаза рабочая группа Комитета РОДВК по классификациям в дерматовенерологии считает рациональным ознакомить практических врачей с ответами на некоторые вопросы, которые возникали в процессе работы.

1. Правомерен ли термин «бляшечный» псориаз для обозначения вульгарного псориаза?

Термин «бляшечный» псориаз чаще употребляют наши иностранные коллеги, в России в основном используют термин «вульгарный, или обыкновенный» псориаз, хотя в последнее время при проведении клинических исследований и отечественные дерматологи применяют термин «бляшечный» псориаз. Эти термины являются синонимами, и в предлагаемой нами классификации они указаны оба.

2. Следует ли внести в классификацию стадии псориазного процесса в связи с разными подходами в местном лечении?

Стадии развития псориаза (прогрессирующая, стационарная, регрессирующая), безусловно, имеют значение при определении методов наружного лечения заболевания и фототерапии, однако данный материал уже многократно и достаточно изложен в клинических руководствах и учебниках, а повторение его в классификации клинических форм псориаза излишне.

3. Стоит ли подробно разбирать псориазный артрит в классификации псориаза, не вопрос ли это ревматологов?

Учитывая, что дерматовенеролог часто является первым специалистом, который диагностирует дебют псориазного артрита у больного псориазом, а также то, что одной из трудовых функций, входящих в профессиональный стандарт врача-дерматовенеролога, является ведение пациентов с поражениями суставов, целесообразно внести субтипы псориазного артрита в единую классификацию и перечислить другие возможные проявления воспаления опорно-двигательного аппарата: поражение капсул суставов, связок и сухожилий (энтезит), синовиальных оболочек (теносиновит, дактилит) и др.

4. Насколько необходимо включение в классификацию аннулярного пустулезного псориаза и герпетиформного импетиго/генерализованного пустулезного псориаза беременных?

Из-за редкости этих клинических форм выделение их в виде самостоятельной рубрики в классификации

псориаза нецелесообразно. Вместе с тем специалисты должны знать, что в повседневной клинической практике аннулярный пустулезный псориаз может встречаться в детском возрасте, крайне редко — у взрослых. Характеризуется хроническим доброкачественным течением, кольцевидным расположением инфильтрированных бляшек с пустулами по краю колец [21]. Данная форма псориаза не требует назначения массивного лечения, как при генерализованном пустулезном псориазе. Также достаточно редко встречается генерализованный пустулезный псориаз беременных, ранее расцениваемый как герпетиформное импетиго беременных. Заболевание возникает, как правило, в 3-м триместре беременности и является угрожающим состоянием как для матери, так и для плода. Терапия проводится системными противопсориазными препаратами с учетом показаний и противопоказаний каждого из них, в том числе имеется опыт использования генно-инженерных биологических средств [22, 23].

В результате обсуждения рабочая группа предлагает следующую классификацию псориаза:

1. Вульгарный (бляшечный) псориаз (L40.0) [EA90.0]:

Клинические варианты вульгарного (бляшечного) псориаза:

- каплевидный псориаз (L40.4) [EA90.1];
- экссудативный псориаз (L40.8) [EA90.0 или EA90.Z];
- инверсный (L40.8 или L40.0) [EA90.52];
- ладонно-подошвенный псориаз (L40.0) [EA90.5Y].

2. Пустулезный псориаз [EA90.4]:

I. Генерализованная форма:

- генерализованный пустулезный псориаз (L40.1) [EA90.40]

II. Локализованные формы:

- ладонно-подошвенный пустулезный псориаз (L40.3) [EA90.42];
- акродерматит стойкий пустулезный (L40.2) [EA90.41].

3. Псориазная эритродермия (L40.8) [EA90.3].

4. Псориазная ониходистрофия (L40.9) [EA90.51].

5. Псориазный артрит (L40.5 или M07.0-M07.3, M09.0) [FA21]:

Клинические варианты псориазного артрита:

- асимметричный олигоартрит (L40.59 или M07.3) [FA21];
- симметричный полиартрит (ревматоидоподобный) (L40.59 или M07.3) [FA21];
- дистальный межфаланговый артрит (L40.51 или M07.0) [FA21];
- псориазный спондилоартрит (L40.53 или M07.2) [FA21.0];
- мутилирующий артрит (L40.52) [FA21].

Примечание: в круглых скобках указан шифр по МКБ-10, в квадратных — по МКБ-11.

Комментарии

Члены рабочей группы Комитета по классификациям РОДВК считают необходимым изложить в комментариях отдельные пояснения к некоторым вариантам псориазного поражения кожи и псориазного поражения опорно-двигательного аппарата, которые

чаще других вызывают вопросы у практических врачей. Мы старались изложить современное понимание этих вопросов, но не ставили своей задачей дать развернутое описание всей клинической картины или вопросов диагностики.

Себорейный псориаз (L40.0) [EA90.50]

Развивается у больных себореей, характеризуется локализацией высыпаний на себорейных участках кожи (волосистая часть головы, носогубные и заушные складки, грудь и межлопаточная область). Высыпания слабо инфильтрированы, и их границы менее четкие, чем при обычной форме; пропитанные кожным салом желтоватые псориазические чешуйки удерживаются на поверхности, симулируя картину себорейного дерматита. «Псориазическая триада» воспроизводится плохо. Себорейные бляшки, особенно расположенные в области затылка, могут сопровождаться интенсивным зудом. У больных себорейным псориазом часто обнаруживают нарушения липидного и углеводного обмена. Поражение волосистой части головы проявляется обильным шелушением без отчетливо выраженных воспалительных явлений, напоминая асбетовидный лишай. При отсутствии типичных высыпаний в других локализациях для постановки диагноза следует обращать внимание на состояние ногтевых пластинок, а также учитывать данные о наличии псориаза у родственников больного. Выделение себорейного псориаза в отдельную клиническую форму сочтено нецелесообразным, так как это состояние в принципе относится к вульгарному (бляшечному) псориазу и в отличие от других его вариантов не имеет принципиальных особенностей патогенеза.

Пустулезный псориаз [EA90.4]

Генерализованный пустулезный псориаз (тип Цумбуша) характеризуется острым, подострым или, реже, хроническим течением. Течение тяжелое с лихорадкой, генерализованной лимфоаденопатией, недомоганием, разбитостью, лейкоцитозом, повышением СОЭ. На начальном этапе при появлении лихорадки, ознобов важным предиктором появления пустул на коже принято считать возникновение отдельных пустулезных элементов на слизистой оболочке языка, которые в условиях повседневной клинической практики редко диагностируются специалистами [24, 25]. Далее приступообразно на фоне яркой эритемы или типичных псориазических элементов появляются мелкие поверхностные пустулы, сопровождающиеся жжением и болезненностью, расположенные как в зоне бляшек, так и на ранее неизменной коже. Вначале разбросанные, очаги эритемы с пустулизацией быстро увеличиваются в размерах, сливаются, захватывая обширные участки кожного покрова, в пределах этой эритемы типичные псориазические бляшки перестают быть различимыми. Слившиеся пустулы отслаивают поверхностные слои эпидермиса, формируются т. н. гнойные озера. Может развиваться эритродермия. Часты дистрофические изменения ногтей, поражение суставов (псориазический артрит), иногда почек. Пустулезные высыпания находятся в разной стадии развития. После прекращения их появления состояние больных улучшается, температура снижается. После разрешения стерильных пустул псориазический процесс обычно приобретает свой первоначальный вид. Нередко процесс принимает затяжной характер с периодическими

повторениями обострений, с интервалами от нескольких дней до месяцев. Симптомы псориазической триады при пустулезном псориазе не воспроизводятся. В качестве провоцирующих факторов, способствующих развитию этой формы, отмечают стрессы, инфекции, беременность, гипокальциемию, резкую отмену длительно применяемой системной иммуносупрессивной терапии (системных глюкокортикостероидов, метотрексата и т. д.), прием препаратов лития, пероральных контрацептивов и т. п.

Локализованный пустулезный псориаз (тип Барбера) возникает как при наличии типичных псориазических высыпаний, так и без них, но чаще у пациентов с личной или семейной предисторией псориаза. На ладонях (чаще в области тенара и гипотенара) и подошвах появляется одна или несколько резко очерченных бляшек, в пределах которых имеются многочисленные пустулы 2—5 мм в диаметре. Свежие пустулы — желтого цвета, некоторые из них сливаются, образуя «гнойные озера». Не вскрываясь, пустулы постепенно подсыхают с образованием коричневых корок, другие появляются им на смену. Характерна симметричность очагов поражения. Феномены псориазической триады воспроизводятся с трудом из-за выраженного гиперкератоза. Симптом «стеаринового пятна» псориазической триады не воспроизводится. Провоцирующие факторы детально не установлены, однако безусловна значимость эндокринных, иммунных, психогенных нарушений, дисфункций вегетососудистой и гепатобилиарной систем.

Акродерматит стойкий гнойный Аллопо проявляется эритематозно-сквамозными и везикуло-пустулезными высыпаниями на дистальных фалангах пальцев. На пораженных участках пальцев отмечаются яркая эритема, отек, множественные пустулы, сливающиеся в «гнойные озера». Дистальные фаланги утолщены, ногтевые пластинки дистрофически изменены. Определение псориазической триады затруднительно и не информативно.

Псориазическая эритродермия (L40.8) [EA90.3]

Псориазическая эритродермия чаще возникает в результате обострения уже существующего вульгарного псориаза под влиянием раздражающих факторов, нерационального лечения или резкой отмены системной иммуносупрессивной терапии (например, глюкокортикостероидами, метотрексатом или ароматическими ретиноидами). Также эритродермия может развиваться первично у здорового человека при слиянии высыпаний быстро прогрессирующего псориаза. Процесс распространяется на весь кожный покров. Кожа становится ярко-красной, отечной, инфильтрированной, местами лихенифицированной, горячей на ощупь, покрывается большим количеством крупных и мелких сухих белых чешуек. Пациентов беспокоит зуд, иногда сильный, жжение и чувство стягивания кожи, болезненность. Нарушается общее состояние пациента: появляются слабость, недомогание, потеря аппетита, температура тела повышается до 38–39 °С, увеличиваются лимфатические узлы (в первую очередь паховые и бедренные), снижается потоотделение. При длительном существовании подобного состояния могут выпадать волосы и поражаться ногти. Псориазическая триада не определяется, так как «затушеваны» характерные для заболевания патоморфологические признаки.

Псориазную эритродермию следует отличать от состояния универсального псориаза — универсального (почти тотального) поражения кожи сливающимися друг с другом, но остающимися при этом типичными папулами и бляшками вульгарного псориаза. При таком универсальном поражении кожи нет ярко-красной отечности кожи, обычно не наблюдается выраженных нарушений общего состояния, явлений интоксикации и пр., как при псориазной эритродермии.

Псориазная ониходистрофия (L40.9) [EA90.51]

Псориазная ониходистрофия является важным симптомом, так как может быть предиктором развития псориазного артрита [26], и знание этого важно для практических врачей. Выделяют различные варианты поражения ногтевого ложа (симптом «масляного пятна», подногтевой гиперкератоз, онихолизис, продольные геморрагии (в виде занозы) и поражения ногтевого матрикса (точечные вдавления — симптом «наперстка», лейконихии, крошение — разрушение ногтя, красные пятна в области ногтевой лунки, поперечные борозды — линии Бо, онихомадезис — отторжение проксимального края ногтя, онихорексис, продольные гребни).

Псориаз артропатический/Псориазный артрит (L40.5 или M07.0–M07.3, M09.0) [FA21]

Термин «артропатия» исторически возник и применялся для описания изменений суставов, связанных с нарушением трофики (напр. табетическая артропатия). Поражение суставов при псориазе носит воспалительный характер, именно поэтому верным является использование термина «артрит». Однако на протяжении многих лет параллельно продолжают употребляться оба термина — псориазная артропатия и псориазный артрит. Псориазный артрит — хроническое воспалительное поражение суставов, позвоночника и энтезисов, которое может развиваться у больных псориазом. Согласно современной классификации спондилоартритов, псориазный артрит относят к подгруппе периферических спондилоартритов, при которых наблюдаются, главным образом, воспаление периферических суставов (артрит), пальцев кистей и стоп (дактилит), энтезисов (энтезит), теносиновиита (воспаление сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев кистей и стоп), а также может наблюдаться воспаление в аксиальных структурах — телах позвонков (спондилит) и илеосакральных сочленениях (сакроилит) в разных сочетаниях.

Асимметричный олигоартрит — обычно асимметричное поражение коленных, лучезапястных, голеностопных, локтевых, а также межфаланговых суставов кистей и стоп, при этом общее число воспаленных суставов не превышает 4.

Симметричный полиартрит (ревматоидоподобный) — симметричное вовлечение парных суставов как при ревматоидном артрите.

Дистальный межфаланговый артрит — преимущественное поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и/или стоп. Изолированное поражение этих суставов наблюдается у 5% больных псориазным артритом. При других вариантах псориазного артрита дистальные межфаланговые суставы также могут поражаться.

Псориазный спондилоартрит — воспалительное поражение позвоночника как при анкилозирующем спондилите, часто сочетается с периферическим артритом.

Мутилирующий артрит — распространенная резорбция суставных поверхностей (остеолиз) с укорочением пальцев кистей и/или стоп с деформацией, укорочением, разнонаправленными подвывихами пальцев конечностей. Локальный остеолиз суставных поверхностей может развиваться при всех клинических вариантах псориазного артрита.

Необходимость создания обновленной единой классификации псориаза обусловлена желанием унифицировать подходы к пониманию и оценке тех или иных клинических проявлений дерматоза, что позволит специалистам вести разговор о диагнозе данного заболевания на одном языке. Настоящий консенсусный документ отражает современный взгляд на классификацию псориаза в России и в мире и вместе с тем предполагает, что его содержание должно регулярно обсуждаться и обновляться.

Заключение

В результате обсуждения различных вариантов классификаций псориаза рабочая группа Комитета РОДВК по классификациям в дерматовенерологии предлагает использовать в клинической работе врачей-дерматовенерологов, в учебных и научных целях — при обучении в медицинских образовательных учреждениях высшего образования, при обучении по специальности «дерматовенерология» (код ОККО 3.31.08.32), при планировании и проведении научных исследований, при публикациях в научных медицинских журналах, при разработке Клинических рекомендаций — «Классификацию псориаза», изложенную в этой статье. ■

Литература/References

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377–385. doi: 10.1038/jid.2012.339
2. Raychaudhuri SK, Mavrikakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):490–495. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.008.

3. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни. Руководство / Под ред. Ю.К. Скрипкина. М.: Медицина; 1995. Т. 2; 571 с. [Skripkin YUK. Kozhnye i venericheskie bolezni. Rukovodstvo / Pod redakciej Yu.K. Skripkina. Moscow: Medicina; 1995. T. 2; p. 571 (In Russ.)]
4. Козин В.М. Псориаз (Вопросы патогенеза, клиники, терапии). Витебск; 2007. 227 с. [Kozin VM. Psoriasis (Voprosy patogenez, kliniki, terapii) Vitebsk; 2007. p. 227 (In Russ.)]

5. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику М.: Практика; 2007. 1248 с. [Vul'f K, Dzhonson R, Syurmond D. Dermatologiya po Tomasu Ficpatriku. Moscow: Praktika; 2007. p. 1248 (In Russ.)]
6. Хебиф Т.П., Кэмпбелл-мл. Д.Л., Чэпмэн М.Ш., Динулос Д.Г.Х., Цуг К.Э. Кожные болезни. Диагностика и лечение М.: МЕДпресс-информ. 2016. 700 с. [Hebif TP, Kempbell-ml. DL, Chernermen MSH, Dinulos DGH, Cug KE. Kozhnye bolezni. Diagnostika i lechenie. Moscow: MEDpress-inform. 2016. p. 700 (In Russ.)]
7. Машкиллейсон Л.Н. Частная дерматология. М.: Медицина; 1965. 522 с. [Mashkillejson LN Chastnaya dermatologiya. Moscow: Medicina; 1965. p. 522 (In Russ.)]
8. Павлов С.Т., Шапошников О.К., Самцов В.И., Ильин И.И. Кожные и венерические болезни / Под ред. О.К. Шапошникова. М.; 1985. 368 с. [Pavlov ST, Shaposhnikov OK, Samtsov VI, Il'in II. Kozhnye i venericheskie bolezni / Pod red. O. K. Shaposhnikova. Moscow; 1985. p. 368 (In Russ.)]
9. Довжанский С.И., Утц С.Р. Псориаз или псориагическая болезнь. Саратов: Изд-во Саратовского ун-та; 1992. 176 с. [Dovzhanskij SI, Utc SR. Psoriaz ili psoriaticeskaya bolezni'. Saratov: Izd-vo Saratovskogo universiteta; 1992. p. 176 (In Russ.)]
10. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3(1):55–78. doi: 10.1016/0049-0172(73)90035-8
11. Burden-Teh E, Murphy R. Psoriasis and uveitis—should we be asking about eye symptoms? *Br J Dermatol.* 2014;170(3):756–757. doi: 10.1111/bjd.12731
12. Schons KR, Knob CF, Murussi N, Beber AA, Neumaier W, Monticeli OA. Nail psoriasis: a review of the literature. *An Bras Dermatol.* 2014;89(2):312–317. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142633
13. Baeten D, Kruijthof E, Van den Bosch F, Van den Bossche N, Herssens A, Mielants H, et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis* 2003;62:829–834. doi: 10.1136/ard.62.9.829
14. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40(3):233–240. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.04.003
15. Bae JM, Kwon HS, Kim GM, Park KS, Kim KJ. Paradoxical psoriasis following anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: A population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(3):1001–1003.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.015
16. Montolio Chiva L, Martínez Ferrer À, Mateu Puchades A, Campos Fernández C, Narváez García J, Alegre Sancho JJ. Psoriasis inducida por terapia biológica. *Reumatol Clin.* 2020. doi: 10.1016/j.reuma.2019.12.005
17. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Чикин В.В., Кондрашова В.В. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) в оценке клинических проявлений псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;4:33–38. [Kubanov AA, Karamova AE, Znamenskaya LF, Chikin VV, Kondrashova VV. PASI (Psoriasis Area and Severity Index) in the evaluation of the clinical manifestations of psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2016;4:33–38 (In Russ.)]
18. Christophers E, Sterry W. Psoriasis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (eds). *Dermatology in general medicine.* McGraw-Hill, New York; 1993. p. 489–514.
19. Matthews D, Fry L, Powles A, Weber J, McCarthy M, Fisher E, et al. Evidence that a locus for familial psoriasis maps to chromosome 4q. *Nat Genet.* 1996;14(2):231–233. doi: 10.1038/ng1096-231
20. Клинические рекомендации: Псориаз (2020) [Clinical practice guidelines: Psoriasis (2020)] https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/.
21. Shah M, Al About DM, Crane JS, Kumar S. Pustular Psoriasis. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
22. Danesh M, Pomeranz MK, McMeniman E, Murase JE. Dermatoses of pregnancy: Nomenclature, misnomers, and myths. *Clin Dermatol.* 2016;34(3):314–319. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.002
23. Trivedi MK, Vaughn AR, Murase JE. Pustular psoriasis of pregnancy: current perspectives. *International Journal of Women's Health.* 2018;10:109–115.
24. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем / Под ред. А.В. Самцова и Е.В. Соколовского. М.: изд-во Литтерра, 2021. [Rational pharmacotherapy of skin diseases and sexually transmitted infections / Ed. By AV Samtsov and EV Sokolovskiy. Moscow: Litterra Publishing House. 2021 (In Russ.)]
25. Tomb R, Hajj H, Nehme E. Manifestations buccales du psoriasis (Oral lesions in psoriasis). *Ann Dermatol Venerol.* 2010;137(11):695–702. French. doi: 10.1016/j.annder.2010.08.006
26. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnette T, Paul C, Richard MA, et al. Symptoms dermatologists should look for in daily practice to improve detection of psoriatic arthritis in psoriasis patients: an expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2014;28 Suppl 5:27–32. doi: 10.1111/jdv.12563

Участие авторов: обоснование рукописи, поисково-аналитическая работа, анализ литературных данных и их интерпретация, написание статьи, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — все соавторы статьи в равной степени.

Authors' participation: justification of the manuscript, literature analysis and interpretation, writing an article, approval of the submission of the manuscript for publication — all co-authors of the article equally.

Информация об авторах

***Каримова Арфеня Эдуардовна** — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 107076, Москва, улица Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Олисова Ольга Юрьевна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: olisovaolga@mail.ru

Бакулев Андрей Леонидович — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>; eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru

Кохан Муза Михайловна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>; eLibrary SPIN: 3470-9306; e-mail: mkokhan@yandex.ru

Хайрутдинов Владислав Ринатович — д.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: haric03@list.ru

Соколовский Евгений Владиславович — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>; eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru

Хобейш Марианна Михайловна — к.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8670-7223>; eLibrary SPIN: 4377-8101; e-mail: mkhobeysh@yandex.ru

Information about the authors

***Arfenya E. Karamova** — MD, Cand. Sci. (Med.); assistant professor; address: 3 bldg 6, Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Olga Yu. Oliyova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: olisovaolga@mail.ru

Andrey L. Bakulev — Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>; eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru

Muza M. Kokhan — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>; eLibrary SPIN: 3470-9306; e-mail: mkokhan@yandex.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: haric03@list.ru

Evgeny V. Sokolovskiy — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>; eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru

Marianna M. Khobeych — MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8670-7223>; eLibrary SPIN: 4377-8101; e-mail: mkhobeysh@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 09.08.2021

Принята к публикации: 20.08.2021

Дата публикации: 15.10.2021

Submitted: 09.08.2021

Accepted: 20.08.2021

Published: 15.10.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1286>

Ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1-терапия) в лечении больных атопическим дерматитом

© Кубанов А.А., Чикин В.В.* , Карамова А.Э., Давлетбаева Л.Х.

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

Одним из методов терапии атопического дерматита является общая ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1-терапия). В обзоре литературы рассматриваются механизмы терапевтического действия УФА-1-терапии. Приведен анализ эффективности УФА-1-терапии больных атопическим дерматитом с учетом факторов, которые могут влиять на эффективность лечения, — дозы излучения, фототип кожи пациентов, проведение сопутствующей лекарственной терапии. Представлены имеющиеся данные об уменьшении степени тяжести атопического дерматита в результате курса УФА-1-терапии и об уменьшении у пациентов выраженности зуда. Рассмотрены данные о скорости наступления терапевтического эффекта УФА-1-терапии и продолжительности его сохранения. Обсуждается безопасность УФА-1-терапии, приводятся наиболее частые нежелательные эффекты — ощущение тепла, жара, зуд, гиперпигментация. Оценивается возможность развития нежелательных явлений, требующих прекращения лечения. Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности использования УФА-1-терапии для лечения больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести.

Ключевые слова: атопический дерматит, общая ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона, УФА-1-терапия, эффективность, безопасность.

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

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

Для цитирования: Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э., Давлетбаева Л.Х. Ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1-терапия) в лечении больных атопическим дерматитом. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):26–37. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1286>



Long-wavelength ultraviolet A (UVA-1) phototherapy for the treatment of patients with atopic dermatitis

© Alexey A. Kubanov, Vadim V. Chikin*, Arfenya E. Karamova, Liaisan K. Davletbaeva

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

One of the methods of therapy for atopic dermatitis is long-wavelength ultraviolet therapy A (UVA-1-therapy). This review aims to provide the mechanisms of action of UVA-1-therapy an overview about the effectiveness of UVA-1-therapy in patients with atopic dermatitis taking into account factors that can affect the effectiveness of treatment — radiation dose, skin phototype of patients, concomitant drug therapy. The available data on a decrease in the severity of atopic dermatitis as a result of the course of UVA-1-therapy and on a decrease in the severity of itching in patients are presented. The data on the rate of onset of the therapeutic effect of UVA-1-therapy and the duration of its maintenance are considered. The safety of UVA-1-therapy is discussed, and the most frequent undesirable effects — a feeling of warmth, fever, itching, hyperpigmentation, are given. The possibility of developing side effects requiring discontinuation of treatment is assessed. The data obtained indicate the effectiveness and safety of the UFA-1-radiation in the treatment of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, phototherapy, UVA-1-therapy, efficacy, safety.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

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

For citation: Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AE, Davletbaeva LK. Long-wavelength ultraviolet A (UVA-1) phototherapy for the treatment of patients with atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(5):26–37. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1286>



Введение

Атопический дерматит — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, имеющее хроническое рецидивирующее течение и характеризующееся зудом, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Его развитие связано с нарушением функционирования защитного кожного барьера эпидермиса и формированием в коже воспалительной реакции, реализуемой главным образом CD4+ Т-лимфоцитами [1–4]. При обострениях атопического дерматита очаги поражения кожи инфильтрованы преимущественно CD4+ Th2-лимфоцитами, которые секретируют провоспалительный цитокин интерлейкин (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, ИЛ-31) [5–8]. Кроме того, в составе воспалительного инфильтрата помимо Th2-лимфоцитов присутствуют также Th17- и Th22-лимфоциты, продуцирующие ИЛ-17 и ИЛ-22 соответственно [9–12]. В длительно существующих очагах поражения атопического дерматита вместе с Th2-, Th17- и Th22-лимфоцитами в инфильтрате появляется значительное количество Th1-лимфоцитов, продуцирующих интерферон (ИФН- γ) и фактор некроза опухоли (ФНО- α) [1, 11–13].

Нарушение функционирования защитного барьера эпидермиса у больных атопическим дерматитом вызвано нарушением синтеза липидов и структурных белков эпидермиса — филаггрина, лорикрина, инволюкрина — и может быть обусловлено генетически или возникнуть вследствие развивающейся воспалительной реакции. Известно, что с нарушением барьерной функции кожи и развитием этого заболевания ассоциированы мутации гена филаггрина [14]. В то же время возникновению дефекта эпидермального барьера и ухудшению его функционирования способствуют цитокины, продуцируемые клетками воспалительного дермального инфильтрата и способные подавлять активность генов, ответственных за процессы терминальной дифференцировки кератиноцитов [15–20]. Показано, что в кератиноцитах, дифференцировка которых происходила в присутствии ИЛ-4 и ИЛ-13, значительно уменьшалась экспрессия гена филаггрина, даже в случае отсутствия его мутаций [18]. ИЛ-4 и ИЛ-13 уменьшают также экспрессию кератиноцитами лорикрина и инволюкрина [16]. Получены данные о том, что экспрессию филаггрина способны подавлять ИЛ-17 и ИЛ-22, что также ведет к нарушению функционирования защитного кожного барьера [17, 21].

ИЛ-10, продуцируемый Th2-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, тучными клетками, В-лимфоцитами и кератиноцитами, направляет развивающуюся воспалительную реакцию по Th2-пути [22, 23]. С другой стороны, ИЛ-10 оказывает противовоспалительное действие, ограничивая распространение аллергической воспалительной реакции [22–25]. Поэтому с дефицитом ИЛ-10 связывают тяжелое течение атопического дерматита и развитие выраженных обострений болезни [25–29].

Значение Т-лимфоцитов и цитокинов, ими продуцируемых, в развитии воспаления у больных атопическим дерматитом обосновывает необходимость патогенетической терапии, направленной на подавление воспалительной Т-клеточной реакции в дерме. С этой целью может применяться фототерапия, в основе которой лежит ультрафиолетовое (УФ) облучение кожи.

УФ-излучение характеризуется длинами волн от 100 до 400 нм, занимая спектральный диапазон между видимым светом и рентгеновским излучением. В зависимости от оказываемых биологических эффектов ультрафиолетовое излучение разделяют на 3 диапазона. По порядку длин волн от самых коротких до самых длинных выделяют коротковолновое, УФС (200–290 нм), средневолновое, УФВ (290–320 нм) и длинноволновое УФА-излучение (320–400 нм), которое дополнительно разделяют на УФА-2 (320–340 нм) и УФА-1-излучение (340–400 нм) [30, 31].

Для терапии заболеваний кожи используется ультрафиолетовое излучение диапазонов А и В. Наименее энергетическим из всех фракций УФ-излучения является УФА-1-диапазон (340–400 нм), который спектрально наиболее близок к видимому свету. Поскольку УФА-1-излучение обладает самой низкой энергией излучения в ультрафиолетовом спектре, предполагается, что оно в наименьшей степени оказывает повреждающее действие, в том числе в отношении ДНК [32]. В начале 80-х гг. XX в. с целью минимизировать нежелательные явления фототерапии, обусловленные содержанием в УФА-излучающих лампах эритемогенного УФС-излучения, способного вызывать эритему и ожоги кожи, были разработаны аппараты для проведения УФА-1-терапии [32, 33]. Эти аппараты должны соответствовать ряду технических требований. Эритемогенное излучение для длины волны $\lambda < 340$ нм не должно превышать 5% от общего излучения, испускаемого его источником. Совсем незначительным должно быть содержание излучения с длинами волн $\lambda < 320$ нм. Должна быть предусмотрена возможность эффективной фильтрации инфракрасного света; излучение с длинами волн $\lambda > 800$ нм < 1 мм должно составлять менее 5% от общей плотности потока излучения [34].

В настоящее время в качестве источников излучения для УФА-1-фототерапии используются люминесцентные или металлогалогеновые лампы. В этих аппаратах исключена близкая по своим биологическим эффектам к УФС-излучению (280–320 нм) УФА-2-часть диапазона (320–340 нм), считающаяся более эритемогенной, чем УФА-1-излучение [33–36]. В связи с этим порог эритемы для источников УФА-1-света очень высок и во время курса лечения достигается только у незначительного числа пациентов [32]. При оценке минимальной эритемной дозы, индуцируемой УФА-1-излучением, обнаружено, что среди участников исследования, среди которых 51% был со II фототипом кожи, 40% — с III фототипом и 9% — с IV фототипом, у большинства (56%) минимальная эритемная доза УФА-1-излучения превысила 130 Дж/см², у 30% участников минимальная эритемная доза составляла от 70 до 130 Дж/см², у 14% — от 20 до 70 Дж/см² [37].

В начале 90-х гг. XX в. УФА-1-терапия была внедрена в практику как метод фототерапии с наименьшим количеством побочных эффектов фототерапии [31]. При проведении УФА-1-терапии выделяют низкие, средние и высокие дозы УФА-1-излучения, несколько различающиеся в Европе и США. В Европе низкими дозами УФА-1-терапии считаются 10–20 Дж/см², средними — >20–70 Дж/см² и высокими — >70–130 Дж/см² [34]. В Соединенных Штатах США в качестве низких доз УФА-1-терапии рассматривают 20–40 Дж/см², средних — 40–80 Дж/см² и высоких — 80–120 Дж/см² [30].

Устройства, содержащие люминесцентные и металлогалогеновые лампы, существенно различаются по своей стоимости и мощности. Кабины с люминесцентными лампами дешевле и характеризуются меньшей мощностью, они позволяют проводить терапию низкими и средними дозами УФА-1-излучения. Терапия высокими дозами (до 130 Дж/см²) возможна только при использовании металлогалогеновых ламп.

Механизмы действия УФА-1-терапии

Эффективность УФА-1-терапии связана с подавлением воспалительной реакции за счет индукции апоптоза лимфоцитов, тучных клеток и клеток Лангерганса и ингибирования продукции Th2-цитокинов ИЛ-5, ИЛ-13 и ИЛ-31 [30, 31, 38]. Иммуносупрессивные эффекты УФА-1-излучения отличаются от эффектов других спектров ультрафиолетового излучения [32].

В связи с тем, что при прохождении УФА-излучения через ткани его энергия поглощается гораздо медленнее по сравнению с УФ-излучением диапазонов В и С, оно характеризуется наиболее глубоким проникновением и способно проникать на всю толщину дермы и даже в подкожную клетчатку, где может оказывать свое воздействие. Развитие фотобиологических эффектов УФА-1-терапии связывают с поглощением энергии УФА-излучения хромофорами [32]. Основными хромофорами кожи, поглощающими УФА-1-излучение, считаются порфирины и рибофлавины [34, 39]. Кроме них в коже присутствуют такие хромофоры, как меланин (в эпидермисе), гемоглобин и билирубин (в кровеносных сосудах дермы) [32].

Хромофоры представляют собой молекулы, которые благодаря своей химической структуре способны поглощать электромагнитную энергию и переносить ее на другие молекулы. Перенос хромофорами энергии УФА-излучения на молекулы кислорода приводит к образованию активных форм кислорода — синглетного кислорода ($1O_2$) и супероксидных анионов ($\bullet O_2^-$) и в дальнейшем — перекиси водорода и гидроксильных радикалов ($\bullet OH$) [31]. Апоптоз Т- и В-лимфоцитов и незрелых пролиферирующих тучных клеток после воздействия УФА-1-излучения обусловлен образованием активных форм кислорода [40, 41]. Известны 2 механизма активации апоптоза, развивающегося после воздействия УФА-1-излучения. Один из них обусловлен действием супероксидных анионов, а другой является эффектом синглетного кислорода.

Оба механизма УФА-1-вызванного апоптоза включают воздействие активных форм кислорода на мегапоры клеточных митохондрий, которые представляют собой комплекс белков, представляющий собой канал, проходящий через наружную и внутреннюю мембраны митохондрии и функционирующий путем изменения конформации составляющих ее белков, регулируя тем самым активность метаболических процессов [42]. В результате повреждения мегапор супероксидными анионами высвобождается цитохром С, что активирует каспазозависимый, нечувствительный к циклоспору А апоптоз лимфоцитов и незрелых тучных клеток [40]. Иначе действует синглетный кислород, который деполаризует мембраны митохондрий внутри клетки, приводит к открытию чувствительной к циклоспору А митохондриальной мегапоры. Это приводит к высвобождению фактора, инициирующего апоптоз (AIF), который, в свою очередь, активирует другой каспазозависимый апоптотический каскад [40].

Особенностью апоптоза, индуцируемого УФА-1-излучением, является то, что он инициируется практически немедленно (менее 20 минут) после воздействия, поскольку в его развитии участвуют внутриклеточные белки, присутствующие в клетке и не требующие предварительного синтеза [40]. Этим УФА-1-терапия отличается от УФВ- и ПУВА-терапии, после воздействия которых для развития апоптоза требуется время на синтез и накопление в клетке проапоптотических белков, например белка р53, индуцирующих запрограммированную гибель клеток [40, 43].

Поскольку гидроксильные радикалы, образующиеся после воздействия УФА-излучения, способны повреждать все компоненты ДНК, излучение этого спектра может также вызывать повреждение ДНК, хотя и менее выраженное по сравнению с воздействием УФВ-излучения. В связи с этим апоптоз клеток воспалительного инфильтрата после воздействия УФА-1-излучения связан не только с активацией каспаз вследствие образования активных форм кислорода, но и с прямым повреждением клеточной ДНК [32, 44]. Кроме того, хромофоры после поглощения энергии УФА-излучения могут передавать ее энергию не только молекулам кислорода, но и непосредственно ДНК в форме одноэлектронного окисления. Основными продуктами окислительного повреждения клеток, опосредованного УФА-излучением, являются окисленные пуриновые и пиримидиновые основания, например 8-оксогуанин, который даже рассматривается как биоиндикатор воздействия УФА-излучения [31]. Помимо окисления пуриновых и пиримидиновых оснований, воздействие УФА-излучения также приводит к одонитивным разрывам ДНК и транзициям (заменам) С→Т, аналогичным тем, что наблюдаются после УФВ-облучения.

Апоптоз клеток воспалительного инфильтрата в коже больных атопическим дерматитом, получающих УФА-1-терапию, сопровождается уменьшением продукции воспалительных цитокинов. УФА-1-излучение подавляет продукцию ФНО- α и ИЛ-12 [32, 45]. Воздействие УФА-1-излучения также может привести к уменьшению уровня содержания в коже ИФН- γ и ICAM-1, которые участвуют в активации лимфоцитов, и их переходу в ткани соответственно [30, 46, 47]. С другой стороны, УФА-1-излучение стимулирует продукцию кератиноцитами ИЛ-10, обладающего противовоспалительными свойствами. ИЛ-10 подавляет антигенпрезентирующую функцию дендритных клеток и продукцию провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α) [48].

Тем самым УФА-индуцированное окислительное и прямое повреждение клеток, индуцирующее апоптоз клеток воспалительного инфильтрата, особенно Т-лимфоцитов, вызывает противовоспалительный эффект и может приводить к улучшению состояния больных атопическим дерматитом [31].

Эффективность УФА-1-терапии может быть различной у разных больных. Она может зависеть как от характеристик излучения, например его дозы, так и от индивидуальных особенностей пациентов, например от фототипа кожи. В связи с этим мы поставили цель оценить по данным литературы клиническую эффективность УФА-1-терапии больных атопическим дерматитом и определить факторы, которые могут влиять на эффективность лечения.

Результаты анализа данных об эффективности УФА-1-терапии

Был проведен анализ литературы, обнаруженной в базах данных научной литературы PubMed и РИНЦ при поиске по ключевым словам атопический дерматит (atopic dermatitis, atopic eczema) и УФА-1-терапия (UVA-1-therapy). Если авторами публикаций не проводилась оценка динамики степени тяжести атопического дерматита, то для оценки эффективности УФА-1-терапии больных атопическим дерматитом мы рассчитывали в процентах уменьшение степени тяжести заболевания независимо от использованного в исследовании индекса тяжести болезни и уменьшение интенсивности зуда, если такие данные имелись. Учитывали дозы назначавшегося УФА-1-излучения, фототипы кожи больных, которым эта терапия назначалась. Характеризовали режимы проводимой УФА-1-терапии. Для оценки безопасности УФА-1-терапии анализировали характер и частоту возникновения нежелательных явлений.

Поиск в базах данных научной литературы PubMed и РИНЦ обнаружил 21 исследование различного дизайна, в которых оценивалась клиническая эффективность УФА-1-терапии больных атопическим дерматитом. Среди них было 7 несравнительных исследований, в которых оценивалась только динамика состояния пациентов после курса лечения, и 14 сравнительных исследований. Дизайн сравнительных исследований эффективности УФА-1-терапии включал 2 варианта. Один вариант предусматривал формирование двух или более групп пациентов, которые получали лечение разными дозами УФА-1-излучения или другими методами фототерапии (УФВ-311) [49], ПУВА-терапия [50], УФА-1-фототерапия холодным светом [51, 52], комбинированное УФА/УФВ-излучение [51–54], топические кортикостероиды [54] или такролимус [55]. Проводилось также сравнение эффективности различных доз УФА-1-терапии: высоких и средних [56, 57], низких и средних [58], высоких, средних и низких [59]. Оценивалась динамика тяжести атопического дерматита в группе больных, получавших УФА-1-терапию в комбинации с лекарственной терапией, в сравнении с группой больных, которым проводилась только лекарственная терапия [60].

Другим вариантом сравнительных исследований были 3 исследования, в которых формировалась только одна группа пациентов. Но в этих сравнительных исследованиях с участием одной группы пациентов УФА-1-излучению в определенной дозе подвергали только одну половину тела пациентов, а другую либо облучали излучением другого спектра (УФВ-311) [61, 62], либо использовали другую дозу УФА-1-излучения [56].

В группы больных, которым проводилась УФА-1-терапия, были включены 503 больных атопическим

дерматитом. УФА-1-терапия проводилась пациентам с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести, за исключением одного исследования, в котором была сформирована группа больных с легким атопическим дерматитом [63]. Для оценки степени тяжести болезни использовали различные индексы: SCORAD — в 14 исследованиях, оценку по Costa — в трех, SASSAD — в двух, EASI и лестерскую шкалу признаков LSS — по одному.

Распределение больных по фототипам кожи было подробно описано в 8 исследованиях, в которые были включены 1 пациент с I фототипом кожи, 45 пациентов — со II фототипом, 99 пациентов — с III фототипом, 14 пациентов — с IV фототипом [51, 53–58, 64]. В одном исследовании указания на фототип кожи были недостаточно определенными, так как распределение по фототипу кожи приводилось для всех включенных в исследование пациентов без учета того, что они затем были рандомизированы в группы, получавшие лечение различными методами [50]. В 12 исследованиях фототип кожи пациентов не определялся.

Режим УФА-1-терапии, рекомендованный больным атопическим дерматитом, был различным. Первоначально описывались результаты лечения, при котором процедуры назначали ежедневно в течение 10 или 15 дней (в режиме с ежедневным процедур в течение 10 или 15 дней) [53, 54]. В последующем от ежедневного режима УФА-1-излучения отказались. Процедуры УФА-1-терапии могли 3 раза в неделю в течение 6, 8 или 4–8 недель [49, 61, 62, 65]. Но чаще всего использовался режим терапии, при котором процедуры УФА-1-облучения назначали 5 раз в неделю в течение 3 недель [50–52, 56, 58, 59, 64]. Использовались также режимы терапии 5 раз в неделю в течение 4 или 5 недель [55, 60, 55–68]. В ряде исследований частота проведения УФА-1-терапии пациентам с атопическим дерматитом варьировала и составляла 3–5 раз в неделю или 4–5 раз в неделю [57, 63, 69, 70].

Указания на проведение сопутствующей терапии были представлены в 19 исследованиях. В 16 исследованиях сопутствующая терапия ограничивалась использованием эмолиентов. В 3 исследованиях дизайном предусматривалось одновременное проведение системной и наружной лекарственной терапии. Помимо эмолиентов пациентам могли назначаться антигистаминные, мембраностабилизирующие и седативные средства, сорбенты, наружно — пасты и кремы, содержащие нафталан, АСД 3-й фракции, ихтиол, водные растворы анилиновых красителей [60, 63, 70]. В двух исследованиях не было указаний, проводилась ли пациентам какая-либо сопутствующая лекарственная терапия [57, 69].

Нами был проведен анализ эффективности различных доз УФА-1-излучения в терапии больных

Таблица. Эффективность УФА-1-терапии больных атопическим дерматитом в различных дозах УФА-1-излучения вне зависимости от фототипа кожи в отсутствие сопутствующей терапии
Table. The effectiveness of UVA-1-therapy in patients with atopic dermatitis in various doses of UVA-1-radiation, regardless of the skin phototype in the absence of concomitant therapy

Дозы	Кумулятивные дозы, Дж/см ²	Уменьшение степени тяжести атопического дерматита	Ссылки
Низкие	276 ± 43	На 15,1%	[59]
Средние	750–1000	На 28,7–58,8%	[49–52, 56–59, 61, 62, 64–66, 68]
Высокие	1300–1950	На 34,7–75,4%	[53, 54, 56, 57, 59, 69]

атопическим дерматитом (таблица). Результаты терапии низкими дозами УФА-1-облучения значительно различались в зависимости от использования сопутствующей лекарственной терапии. В двух исследованиях эффективности УФА-1-терапии в низких дозах, проводившейся в режиме 5 раз в неделю в течение 3 недель, запрещалось любое системное и наружное лекарственное лечение, и пациенты могли использовать только эмолиенты [58, 59]. Н.С. Dittmar и соавт. (2001) показали, что лечение низкими дозами УФА-1-облучения (кумулятивная доза 276 ± 43 Дж/см²) было неэффективным, приведя к уменьшению значения индекса SCORAD лишь на 15,1% [59]. По данным Kowalcir и соавт. (1995), УФА-1-терапия в низких дозах (кумулятивная доза 150 Дж/см²) оказалась значительно менее эффективной, чем лечение средними дозами УФА-1-излучения (кумулятивная доза 750 Дж/см²) [58]. Авторами сделано заключение, что использование низких доз УФА-1-излучения для терапии больных атопическим дерматитом нельзя считать оптимальным [58].

Вместе с тем сочетание УФА-1-терапии низкими дозами с системной терапией антигистаминными и мембраностабилизирующими препаратами, а также с наружной лекарственной терапией, приводило к ее значительной эффективности. Показано, что в таком сочетании курсы УФА-1-терапии, состоявшие из 8–25 процедур и проводившиеся в режиме 4–5 раз в неделю с кумулятивными дозами облучения от 130 до 400 Дж/см² и $382,1 \pm 133,5$ Дж/см², приводили к уменьшению значения индекса SCORAD на 73,3–78,2% [60, 63, 70].

В 15 исследованиях оценивалась эффективность средних доз УФА-1-терапии [49–52, 55–59, 61, 62, 64–66, 68]. Кумулятивная доза УФА-1-излучения, полученная больными атопическим дерматитом, составляла от 750 Дж/см² до 1000 Дж/см². В 13 исследованиях эффективность средних доз УФА-1-терапии в лечении больных атопическим дерматитом была расценена как значительная. Степень тяжести атопического дерматита в конце курса УФА-1-терапии средними дозами уменьшалась на 28,7–58,8%. При этом в анализ не включались результаты УФА-1-терапии средними дозами, представленные графически без указания значения индекса степени тяжести атопического дерматита после проведенного лечения, что не позволяло количественно оценить динамику тяжести болезни [56, 58].

В исследовании, проведенном F. Legat и соавт. (2003), изменения степени тяжести атопического дерматита после курса терапии средними дозами УФА-1-излучения не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,055$), однако в него было включено наименьшее количество пациентов — 9 человек, что снижает его статистическую мощность и вероятность обнаружить значимые различия, если они имеются [62].

В 6 исследованиях оценивалась эффективность высоких доз УФА-1-терапии [53, 54, 56, 57, 59, 69]. В 5 из них представлены данные о значительном уменьшении степени тяжести атопического дерматита. Терапия пациентам проводилась в различных режимах: 10 или 15 процедур ежедневно, 10 процедур в режиме 3–5 раз в неделю, а в трех исследованиях — 15 процедур в режиме 5 процедур в неделю в течение 3 недель. Кумулятивная доза составляла от 1300 Дж/см² до 1950 Дж/см². У данных пациентов было отмечено уменьшение степени тяжести болезни на 34,7–75,4%. Прямое сравнение эффективности

терапии высокими и средними дозами УФА-1-излучения не выявило статистически значимых различий [56].

В анализе эффективности УФА-1-терапии высокими дозами не были включены результаты исследования, представленные графически без указания значения индекса степени тяжести атопического дерматита после проведенного лечения [54]. Кроме того, S. Tzaneva и соавт. (2001) не указали, достигли ли уровня статистической значимости изменения степени тяжести заболевания в процессе лечения высокими дозами УФА-1-излучения [56].

При оценке влияния фототипа кожи на результаты УФА-1-терапии показано, что средние дозы УФА-1-излучения в режиме терапии 5 процедур в неделю в течение 3 недель (кумулятивная доза — 750 Дж/см²) были эффективны в лечении пациентов со светлой кожей (фототипы I и II) [57]. Курс лечения, включавший 15 процедур облучения в режиме 5 раз в неделю в течение 3 недель (кумулятивная доза 750 Дж/см²), приводил к уменьшению значения SCORAD на 34,59%. Однако у пациентов с темной кожей (фототипы III и IV) УФА-1-терапия средними дозами была неэффективной, значение SCORAD после курса лечения уменьшилось у них на 11,02% [57]. Обнаружено также, что эффективность УФА-1-терапии в высоких дозах, в отличие от средних доз, не зависит от фототипа кожи, и у больных с III–IV фототипами значение SCORAD в аналогичном режиме уменьшалось на 44,22%, а у больных с I–II фототипами — на 35,9% [57].

Влияние УФА-1-терапии на интенсивность зуда оценивалось в 6 исследованиях, в которых УФА-1-излучение назначалось в средних дозах [49, 61, 62, 65, 66, 68]. Было показано, что за 24 процедуры УФА-1-облучения (кумулятивная доза — 930,6 Дж/см²) в режиме 3 раза в неделю в течение 8 недель интенсивность зуда уменьшилась на 45,3% [61]. Отмечено различное влияние на интенсивность зуда терапии средними дозами УФА-1-излучения в том же режиме 3 процедуры в неделю, но более короткими курсами в 6 недель. T. Gambichler и соавт. (2008) после курса лечения с кумулятивной дозой излучения 900 Дж/см² отметили статистически значимое уменьшение интенсивности зуда на 43,7% [65]. Однако по данным T. Gambichler и соавт. (2009), в результате курса УФА-1-терапии (кумулятивная доза облучения — $880 \pm 40,4$ Дж/см²) достигнуто менее выраженное уменьшение интенсивности зуда — на 26,78%, при этом не было указано, являлись ли выявленные изменения интенсивности зуда статистически значимыми [49]. Результатом УФА-1-терапии в режиме 5 раз в неделю в течение 4 недель (всего 20 процедур, кумулятивная доза не указана), проводившейся в рамках двух исследований, стало уменьшение интенсивности зуда на 47,4 и 49,0% соответственно [66, 68]. Не было выявлено статистически значимого уменьшения интенсивности зуда после курса УФА-1-терапии средними дозами (кумулятивная доза 1000 Дж/см²) в режиме 3 раза в неделю на протяжении 4–8 недель (всего — 12–24 процедуры) в исследовании, в котором приняло участие всего 9 человек, что может быть связано с малым объемом выборки, снижающим статистическую мощность исследования и вероятность обнаружить имеющиеся различия [62].

При сравнении эффективности УФА-1-терапии с другими методами лечения была отмечена равная эффективность средних доз УФА-1-терапии с УФБ-311 нм терапией

[49, 61]. Описана большая эффективность ПУВА-терапии atopического дерматита по сравнению с УФА-1-терапией в средних дозах [50]. Сравнение эффективности терапии высокими дозами УФА-1-излучения и наружного лечения кортикостероидами продемонстрировало превосходство УФА-1-терапии перед топическим кортикостероидом флуокортолоном [54].

При оценке сроков наступления терапевтического эффекта УФА-1-терапии была продемонстрирована высокая скорость достижения улучшения состояния пациентов, которое наступало через 1 неделю при использовании средних и высоких доз УФА-1-излучения [53, 56].

Дизайн ряда исследований предусматривал наблюдение различной продолжительности времени за пациентами после проведенного курса фототерапии, что позволило получить данные о продолжительности ремиссии, достигнутой после проведенного курса УФА-1-терапии. В течение 1 месяца наблюдения после курса УФА-1-терапии отмечался сохраняющийся положительный эффект лечения [52, 64]. По данным S. Tzaneva и соавт. (2001), S. Tzaneva и соавт. (2010), медиана времени, через которое происходил рецидив, составила 4 недели (межквартильный диапазон 4–12 недель) [50, 56]. A. Osmola-Mańkowska и соавт. (2014) указали, что достигнутое после курса УФА-1-терапии в средних дозах улучшение у больных atopическим дерматитом сохранялось в среднем 6,6 недели [55]. О постепенном ухудшении состояния кожи в течение 2–3 месяцев после лечения средними дозами УФА-1-излучения сообщили 24 из 32 пациентов с atopическим дерматитом, что потребовало применения антигистаминных препаратов и кортикостероидных мазей [64]. Тем не менее отмечена возможность сохранения ремиссии даже через 6 месяцев после проведенного курса УФА-1-терапии [56].

Безопасность УФА-1-терапии

Данные о развившихся у пациентов с atopическим дерматитом нежелательных явлениях УФА-1-терапии были представлены в 14 исследованиях. При этом каждое из них характеризовалось регистрацией разных нежелательных явлений.

Одним из наиболее частых нежелательных явлений УФА-1-терапии описана гиперпигментация кожи, но она была зарегистрирована только в трех исследованиях [55, 69, 70]. В двух из них отмечено, что гиперпигментация появилась у 8 из 16 пациентов с atopическим дерматитом и у 28 из 30 пациентов соответственно [69, 70]. Частым нежелательным явлением во время УФА-1-терапии была сухость кожи, иногда требовавшая использования эмульсионных. Ее развитие отмечалось у 22 из 32 пациентов и у 15 из 28 пациентов с atopическим дерматитом [64, 70]. В других исследованиях, в которых на фоне УФА-1-терапии регистрировалось возникновение сухости кожи, частота ее развития не указывалась [53, 57, 63]. У пациентов отмечалось также развитие эритемы [49, 50, 55, 56, 68, 69]. Но S. Tzaneva и соавт. (2001) охарактеризовали эритему как редкое нежелательное явление УФА-1-терапии [56]. Обострение atopического дерматита во время УФА-1-терапии высокими дозами было зарегистрировано у 5 из 11 пациентов, что потребовало дополнительного назначения топических кортикостероидов [59].

Пациенты отмечали во время процедур УФА-1-терапии ощущение жара или избыточного тепла [50, 53, 55,

56, 60]. При этом если S. Tzaneva и соавт. (2001), использовавшие для лечения пациентов средние и высокие дозы УФА-1-излучения, отмечали, что ощущение жара у пациентов развивалось редко, но было болезненным, то в исследовании И.Н. Авдиенко и А.А. Кубанова (2009), применявших низкие дозы УФА-1-излучения, наоборот, отмечено, что ощущение жара развивалось у большинства пациентов, но было слабо выраженным [56, 60]. Ощущение жжения возникало у 7 из 23 пациентов и у 5 из 36 пациентов, получавших лечение методом УФА-1-терапии [50, 68]. Зуд также был отмечен как нежелательное явление УФА-1-терапии [51, 52, 55, 57, 64, 69]. Частота его развития существенно варьировала от 10 до 68,75% [51, 64]. Во время проведения процедур УФА-1-терапии отмечались также усиление потоотделения и общий дискомфорт, наблюдавшиеся у 10% пациентов [51, 52].

В единичных случаях регистрировались пиодермия лица (у 1 пациента из 50) и фолликулиты (у 1 пациента из 23) [50, 51].

Отмечены случаи прекращения курса УФА-1-терапии из-за развития нежелательных явлений. G. von Kobyletzki и соавт. (1999) указали, что развитие нежелательных явлений стало причиной прекращения лечения методом УФА-1-облучения кожи 10% пациентов с atopическим дерматитом [51]. Этими нежелательными явлениями, зарегистрированными у 5 пациентов из 50 получавших лечение, были в 4 случаях — зуд, повышенное потоотделение, общий дискомфорт во время процедуры, в одном случае — прогрессирование пиодермии лица. В Корее из 16 пациентов, которым проводилась УФА-1-терапия, двое прекратили лечение из-за увеличения выраженности эритемы и зуда [69].

Лишь в одном исследовании была отмечена неэффективность УФА-1-терапии больных atopическим дерматитом. Лечение было неэффективным у 4 из 23 пациентов, получавших лечение средними дозами УФА-1-излучения (70 Дж/см²) [50]. В 7 исследованиях не указано, развивались ли у пациентов нежелательные явления [54, 58, 60–62, 65, 66].

Обсуждение

Имеющиеся данные демонстрируют эффективность УФА-1-терапии в лечении больных atopическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести, несмотря на использование различных режимов терапии. Результаты сравнительных исследований показали, что оптимальными для лечения больных atopическим дерматитом следует считать средние дозы УФА-1-излучения (>20–70 Дж/см² по европейской классификации). По своей эффективности они не отличаются от высоких доз и превосходят низкие дозы УФА-1-излучения [56, 58]. В то же время получены данные о высокой эффективности комбинации низких доз УФА-1-терапии и лекарственной системной и наружной терапии. Нельзя исключить, что в комплекс лекарственной терапии, которая сопровождает УФА-1-терапию, могут входить препараты, обладающие фотосенсибилизирующим действием, повышающие чувствительность к ультрафиолетовым лучам, и соответственно, повышающие эффективность фототерапии. В число таких лекарственных препаратов включают часто использующиеся для лечения больных atopическим дерматитом антигистаминные препараты и топические кортикостероиды [71].

Полученные данные указывают на возможное влияние фототипа кожи на эффективность УФА-1-терапии

в различных дозах. Терапия средними дозами УФА-1-излучения была эффективной только для пациентов с I и II фототипами кожи, но не для пациентов с III и IV фототипами, в отличие от высоких доз УФА-1-излучения, которые были эффективны для лечения больных и с I–II, и с III–IV фототипами кожи [57]. Эти данные согласуются с результатами оценки влияния фототипа кожи на величину минимальной эритемной дозы УФА-1-излучения, согласно которой существует корреляция между фототипом кожи и минимальной эритемной дозой УФА-1-излучения. Обнаружено, что минимальная эритемная доза составляла для I, II, III и IV фототипов кожи 22, 42, 86 и 100 Дж/см² соответственно [72]. Однако M. Welte и соавт. (2020) не обнаружили такой корреляции между минимальной эритемной дозой УФА-1-излучения и фототипом кожи [73]. Такое противоречие требует продолжения исследований зависимости минимальной эритемной дозы УФА-1-излучения и эффективности УФА-1-терапии больных атопическим дерматитом от фототипа кожи.

Важным признаком атопического дерматита, наиболее значимо снижающим качество жизни пациентов, является зуд. Хотя влияние УФА-1-терапии на интенсивность зуда оценивалось лишь в небольшом числе исследований, проведенные исследования продемонстрировали ее эффективность в уменьшении интенсивности зуда.

Первоначально терапия методом УФА-1 проводилась в ежедневном режиме. Однако в последующем при определении минимальных эритемогенных доз было показано, что в зависимости от фототипа кожи и облучаемого участка эритема может возникать спустя 4–8 часов после облучения. С учетом времени, которое эта эритема может сохраняться, было сделано предположение, что режим ежедневных УФА-1-облучений несет в себе риск развития со временем кумулятивной эритемы [74]. В последующем для терапии больных атопическим дерматитом использовались режимы УФА-1-облучения 3–5 процедур в неделю.

УФА-1-терапия показала себя как безопасный метод лечения больных атопическим дерматитом. Указано, что УФА-1-терапия хорошо переносится пациентами и может назначаться даже при обострениях атопического дерматита, сопровождающихся яркой эритемой [54, 59].

Наиболее характерным нежелательным явлением УФА-1-терапии является ощущение пациентами избыточного тепла и жара во время проведения процедур, поскольку процедуры УФА-1-терапии характеризуются существенным выделением тепла люминесцентными или металлогалогеновыми источниками УФА-1-излучения. Развитие этих нежелательных явлений УФА-1-терапии обусловлено длительным временем воздействия низкоэнергетического УФА-1-излучения, необходимым для проявления его биологического эффекта [34]. Процедура УФА-1-терапии в зависимости от применяемой дозы может занимать от 30 минут до 1 часа или более, в отличие от терапии с использованием UVB-излучения или PUVA-терапии, которые требуют гораздо более короткого времени воздействия, длящегося секунды или минуты [30, 34]. В связи с этим современные аппараты для УФА-1-терапии оборудуют системами кондиционирования, предназначенными для охлаждения воздуха в кабине.

Зуд и гиперпигментацию также относят к частым нежелательным явлениям УФА-1-терапии [30, 75–77]. Гиперпигментация бывает наиболее выражена

на участках ранее пораженной кожи [30]. Возможно развитие эритемы [30]. Не исключается активация герпетической инфекции или индукция фотодерматозов [34, 78]. Отмечена реакция на фоне УФА-1-терапии обострения атопического дерматита или увеличения сухости кожи, но в таких случаях было продолжено фототерапию, назначив дополнительно топические кортикостероиды или эмолиенты. У 3% больных атопическим дерматитом обнаружена фоточувствительность, препятствующая проведению фототерапии [79].

Серьезные нежелательные явления УФА-1-терапии, требовавшие прекратить лечение, наблюдались редко. Чаще всего причиной прекращения лечения была невозможность для пациента продолжать лечение из-за общего дискомфорта во время процедуры — повышенного потоотделения, усиления зуда, а также из-за усиления эритемы [51, 69]. Кроме того, причиной отмены курса УФА-1-терапии было развитие пиодермии [51].

Убедительные данные о наличии или отсутствии у УФА-1-излучения канцерогенных свойств отсутствуют, в связи с чем пациентам, получающим УФА-1-терапию, следует рекомендовать избегать посещения соляриев и избыточного воздействия естественного солнечного света, пока не будет определена величина этого риска [30]. Пациентам, получающим курсы УФА-1-терапии, показано регулярное проведение полного осмотра кожи для выявления ее новообразований.

В редких случаях УФА-1-терапия больных атопическим дерматитом может быть неэффективной. Было показано, что терапевтический ответ на УФА-1-терапию значительно менее выражен у больных атопическим дерматитом с высоким уровнем общего и аллерген-специфических IgE в сыворотке крови, которые, как предполагается, плохо переносят повышение потоотделения во время терапевтических процедур [52, 80]. Кроме того, эффективность УФА-1-терапии может уменьшаться высокая плотность колонизации кожи золотистым стафилококком [80]. У людей, у которых была неэффективной УФА-1-терапия, часто высевалась кишечная *Candida albicans* [80].

При назначении УФА-1-терапии следует учитывать противопоказания к ее назначению. К ним относятся нарушения фоточувствительности (например, пигментная ксеродерма, порфирия), прием фотосенсибилизирующих препаратов, наличие злокачественных новообразований кожи в анамнезе (меланома и немеланомный рак кожи), длительная иммуносупрессия (например, после трансплантации органов) и лучевая терапия в анамнезе. Установлено, что воздействие азатиоприна в сочетании с УФА-1-излучением повышает риск развития повреждения ДНК и развития рака кожи [30, 81]. В связи с этим перед началом курса УФА-1-терапии необходимо тщательно оценить анамнез пациента, включая фототип кожи, чувствительность к воздействию солнца и наличие в анамнезе злокачественных новообразований кожи. В частности, необходимо исключить прием пациентом потенциальных фототоксических и фотоаллергических препаратов и наличие у него фотодерматозов. Не следует сочетать с УФА-1-терапией лечение иммунодепрессантами, например азатиоприном [34, 82]. В связи с тем, что на фоне фототерапии повышается риск развития лимфом и новообразований кожи во время лечения циклоспорином [83], не следует проводить комбинированное лечение методом УФА-1-терапии и циклоспорином.

Несмотря на то что проведенные исследования демонстрируют эффективность УФА-1-терапии больных atopическим дерматитом, дизайн большинства из них не позволил оценить ряд важных показателей эффективности терапии, что требует их дальнейшего изучения. К этим показателям относятся скорость наступления терапевтического эффекта, длительность его сохранения, что позволит рассчитать продолжительность необходимого курса лечения. Эффективность УФА-1-терапии больных atopическим дерматитом демонстрировалась как процентное уменьшение значения показателя степени тяжести болезни в конце курса терапии по сравнению с исходным значением. Тем не менее, чтобы получить возможность сопоставлять эффективность УФА-1-терапии с эффективностью других методов лечения больных atopическим дерматитом, необходима оценка таких широко используемых в настоящее время показателей, как SCORAD50, SCORAD75 и EASI50, EASI75, отражающих долю больных, у которых степень тяжести atopического дерматита в процессе лечения уменьшилась соответственно на 50% и более и на 75% и более. При этом необходимо оценивать не только динамику степени тяжести atopического дерматита, но и интенсивность его важнейшего признака — зуда. Представляется,

что эффективность УФА-1-терапии может быть оценена только в случае отсутствия сопутствующей лекарственной терапии. Кроме того, в ранее проведенных исследованиях оценивались лишь некоторые нежелательные явления. Представляется необходимым для оценки безопасности УФА-1-терапии тщательный учет любых развивающихся нежелательных явлений как легких, так и серьезных, требующих отмены лечения.

Заключение

УФА-1-терапия является эффективным и безопасным методом терапии больных atopическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести. Эффективность УФА-1-терапии больных atopическим дерматитом является достаточно быстро и может стать заметной уже через одну неделю лечения. При назначении УФА-1-терапии следует учитывать имеющиеся противопоказания, а также неудобства ее применения — длительность процедур, которая может достигать 1 часа и более, что требует длительного пребывания пациентов в условиях нагревающего микроклимата. Тем не менее оптимальный режим проведения УФА-1-терапии больным atopическим дерматитом до конца не определен, что требует проведения соответствующих исследований. ■

Литература/References

- Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopical dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):336–349. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.010
- Biedermann T, Skabytska Y, Kaesler S, Volz T. Regulation of T cell immunity in atopical dermatitis by microbes: The Yin and Yang of cutaneous inflammation. *Front Immunol.* 2015;13:6:353. doi: 10.3389/fimmu.2015.00353
- Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020;396(10247):345–360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1
- Luger T, Amagai M, Dreno B, Dagnelie MA, Liao W, Kabashima K, et al. Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents. *J Dermatol Sci.* 2021;102(3):142–157. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.04.007
- Leung DY, Bhan AK, Schneeberger EE, Geha RS. Characterization of the mononuclear cell infiltrate in atopical dermatitis using monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 1983;71(1 Pt 1):47–56. doi: 10.1016/0091-6749(83)90546-8
- Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopical dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):769–779. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.008
- Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopical dermatitis. *J Clin Invest.* 1994;94:870–876. doi: 10.1172/JCI117408
- Hamid Q, Naseer T, Minshall EM, Song YL, Boguniewicz M, Leung DY. In vivo expression of IL-12 and IL-13 in atopical dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(1):225–231. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70246-4
- Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Skin barrier and immune dysregulation in atopical dermatitis: an evolving story with important clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(4):371–379. doi: 10.1016/j.jaip.2014.03.006
- Oliva M, Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. The 'omics' revolution: redefining the understanding and treatment of allergic skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(5):469–476. doi: 10.1097/ACI.0000000000000306
- Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopical dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1344–1354. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.012
- Dhingra N, Guttman-Yassky E. A possible role for IL-17A in establishing Th2 inflammation in murine models of atopical dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(8):2071–2074. doi: 10.1038/jid.2014.141
- Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC, van Wichem DF, van Reijssen FC, Mudde GC, et al. Biphasic response against aeroallergen in atopical dermatitis showing a switch from an initial TH2 response to a TH1 response in situ: an immunocytochemical study. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(3):828–837. doi: 10.1016/s0091-6749(96)80161-8
- Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopical dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(1):36–43. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.008
- Danso MO, van Drongelen V, Mulder A, van Esch J, Scott H, van Smeden J, et al. TNF-alpha and Th2 cytokines induce atopical dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents. *J Invest Dermatol.* 2014;134(7):1941–1950. doi: 10.1038/jid.2014.83
- Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol.* 2008;126(3):332–337. doi: 10.1016/j.clim.2007.11.006
- Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, Selvakumar TA, McPherson T, Taylor S, et al. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol.* 2012;21(2):104–110. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01412.x

18. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(1):150–155. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.031
19. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):350–358. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.002
20. Sehra S, Yao Y, Howell MD, Nguyen ET, Kansas GS, Leung DY, et al. IL-4 regulates skin homeostasis and the predisposition toward allergic skin inflammation. *J Immunol.* 2010;184(6):3186–3190. doi: 10.4049/jimmunol.0901860
21. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, Taylor S, Ogg GS. Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes. *Br J Dermatol.* 2011;165(3):492–498. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10400.x
22. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:71–109. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101312
23. Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(3):170–181. doi: 10.1038/nri2711
24. Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol.* 2011;2(3):110. doi: 10.4172/2155-9899.1000110
25. Darling AR, Freyschmidt EJ, Burton OT, Koleoglou KJ, Oyoshi MK, Oettgen HC. IL-10 suppresses IL-17-mediated dermal inflammation and reduces the systemic burden of vaccinia virus in a mouse model of eczema vaccinatum. *Clin Immunol.* 2014;150(2):153–160. doi: 10.1016/j.clim.2013.11.010
26. Niwa Y. Elevated RANTES levels in plasma or skin and decreased plasma IL-10 levels in subsets of patients with severe atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2000;136(1):125–126. doi: 10.1001/archderm.136.1.125
27. Seneviratne SL, Jones L, Bailey AS, Black AP, Ogg GS. Severe atopic dermatitis is associated with a reduced frequency of IL-10 producing allergen-specific CD4+ T cells. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(5):689–694. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02172.x
28. Dunstan JA, Hale J, Breckler L, Lehmann H, Weston S, Richmond P, et al. Atopic dermatitis in young children is associated with impaired interleukin-10 and interferon-gamma responses to allergens, vaccines and colonizing skin and gut bacteria. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(10):1309–1317. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02348.x
29. Oh SH, Park CO, Wu WH, Kim JY, Jin S, Byamba D, et al. Corticotropin-releasing hormone downregulates IL-10 production by adaptive forkhead box protein 3-negative regulatory T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(1):151–159. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.008
30. York NR, Jacobe HT. UVA1 phototherapy: a review of mechanism and therapeutic application. *Int J Dermatol.* 2010;49(6):623–630. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04427.x
31. Singer S, Berneburg M. Phototherapie. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(9):1120–1131. doi: 10.1111/ddg.13646_g
32. Vieyra-Garcia PA, Wolf P. A deep dive into UV-based phototherapy: Mechanisms of action and emerging molecular targets in inflammation and cancer. *Pharmacol Ther.* 2021;222:107784. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107784
33. Mutzhas MF, Holzle E, Hofmann C, Plewig G. A new apparatus with high radiation energy between 320–460 nm: physical description and dermatological applications. *J Invest Dermatol.* 1981;76(1):42–47. doi: 10.1111/1523-1747.ep12524813
34. Gambichler T, Terras S, Kreuter A. Treatment regimens, protocols, dosage, and indications for UVA1 phototherapy: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(4):438–454. doi: 10.1016/j.clinidermatol.2013.01.011
35. Plewig G, Hofmann C, Braun-Falco O, Nath G, Kreitmair A. A new apparatus for the delivery of high intensity UVA and UVA+UVB irradiation, and some dermatological applications. *Br J Dermatol.* 1978;98(1):15–24. doi: 10.1111/j.1365-2133.1978.tb07328.x
36. Krutmann J. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(7):552–558. doi: 10.1046/j.1365-2230.2000.00700.x
37. Gambichler T, Majert J, Pljakic A, Rooms I, Wolf P. Determination of the minimal erythema dose for ultraviolet A1 radiation. *Br J Dermatol.* 2017;177(1):238–244. doi: 10.1111/bjd.15245
38. Grabbe J, Welker P, Humke S, Grewe M, Schöpf E, Henz BM, Krutmann J. High-dose ultraviolet A1 (UVA1), but not UVA/UVB therapy, decreases IgE-binding cells in lesional skin of patients with atopic eczema. *J Invest Dermatol.* 1996;107(3):419–422. doi: 10.1111/1523-1747.ep12363402
39. Besaratinia A, Kim SI, Bates SE, Pfeifer GP. Riboflavin activated by ultraviolet A1 irradiation induces oxidative DNA damage-mediated mutations inhibited by vitamin C. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(14):5953–5958. doi: 10.1073/pnas.0610534104
40. Godar DE. UVA1 radiation triggers two different final apoptotic pathways. *J Invest Dermatol.* 1999;112(1):3–12. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00474.x
41. Guhl S, Hartmann K, Tapkenhinrichs S, Smorodchenko A, Grützkau A, Henz BM, Zuberbier T. Ultraviolet irradiation induces apoptosis in human immature, but not in skin mast cells. *J Invest Dermatol.* 2003;121(4):837–844. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12480.x
42. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии. Обзор по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014;12(2):28–35. [Novikov VE, Levchenkova OS. Mitochondrial targets for pharmacological regulation of cell adaptation to hypoxia. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2014;12(2):28–35 (In Russ.)]
43. Godar DE. Preprogrammed and programmed cell death mechanisms of apoptosis: UV-induced immediate and delayed apoptosis. *Photochem Photobiol.* 1996;63(6):825–830. doi: 10.1111/j.1751-1097.1996.tb09638.x
44. Tyrrell R.M. Ultraviolet radiation and free radical damage to skin. *Biochem Soc Symp.* 1995;61:47–53. doi: 10.1042/bss0610047
45. Skov L, Hansen H, Allen M, Villadsen L, Norval M, Barker JN, et al. Contrasting effects of ultraviolet A1 and ultraviolet B exposure on the induction of tumour necrosis factor-alpha in human skin. *Br J Dermatol.* 1998;138(2):216–220. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02063.x
46. Krutmann J, Grewe M. Involvement of cytokines, DNA damage, and reactive oxygen intermediates in ultraviolet radiation-induced modulation of intercellular adhesion molecule-1 expression. *J Invest Dermatol.* 1995;105(1 Suppl):67S–70S. doi: 10.1111/1523-1747.ep12316095
47. Szegedi A, Simics E, Aleksza M, Horkay I, Gaál K, Sipka S, et al. Ultraviolet-A1 phototherapy modulates Th1/Th2 and Tc1/Tc2 balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(7):925–931. doi: 10.1093/rheumatology/keh643
48. Grewe M, Gyufko K, Krutmann J. Interleukin-10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation. *J Invest Dermatol.* 1995;104(1):3–6. doi: 10.1111/1523-1747.ep12613446
49. Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS, Holland-Letz T, Boms S, Skrygan M, et al. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *Br J Dermatol.* 2009;160(3):652–658. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08984.x
50. Tzaneva S, Kittler H, Holzer G, Reljic D, Weber M, Hönigsman H, Tanew A. 5-Methoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A is superior to medium-dose UVA1 in the treatment of severe atopic dermatitis: A randomized crossover trial. *Br J Dermatol.* 2010;162(3):655–660. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09514.x
51. von Kobyletzki G, Pieck C, Hoffmann K, Freitag M, Altmeyer P. Medium-dose UVA1 cold-light phototherapy in the treatment of severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(6):931–937. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70249-5
52. von Kobyletzki G, Freitag M, Herde M, Höxtermann S, Stücker M, Hoffmann K, Altmeyer P. Phototherapie bei schwerer atopischer Dermatitis. Vergleich zwischen herkömmlicher UVA1-Therapie, UVA1-Kaltlicht- und kombinierter UVA-UVB-Therapie. *Hautarzt.* 1999;50(1):27–33. doi: 10.1007/s001050050860

53. Krutmann J, Czech W, Diepgen T, Niedner R, Kapp A, Schöpf E. High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(2 Pt 1):225–230. doi: 10.1016/0190-9622(92)70031-a
54. Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, Grabbe S, Meffert H, Sönnichsen N, et al. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: Results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(4):589–593. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70123-9
55. Osmola-Ma kowska A, Pola ska A, Silny W, aba R, Adamski Z, Da czak-Pazdrowska A. Topical tacrolimus vs medium-dose ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of atopic dermatitis — a preliminary study in relation to parameters of the epidermal barrier function and high-frequency ultrasonography. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(24):3927–3934.
56. Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, Hönigsman H, Tanew A. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(4):503–507. doi: 10.1067/mjd.2001.114743
57. Pacifico A, Iacovelli P, Damiani G, Ferraro C, Cazzaniga S, Conic RR, et al. 'High dose' vs. 'medium dose' UVA1 phototherapy in italian patients with severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(4):718–724. doi: 10.1111/jdv.15362
58. Kowalzik L, Kleinheinz A, Weichenhalm M, Neuber K, Köhler I, Grosch J, et al. Low dose versus medium dose UV-A1 treatment in severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1995; 75 (1): 43–45. doi: 10.2340/00015555754345
59. Dittmar HC, Pflieger D, Schopf E, Simon JC. UVA1-Phototherapie. Pilotstudie zur Dosisfindung bei der bei akut exazerbierten atopischen Dermatitis. *Hautarzt*. 2001;52(5):423–427. doi: 10.1007/s001050051336
60. Бакулев А.Л., Платонова А.Н. Отдаленные результаты применения УФА-1-терапии в комплексном лечении atopического дерматита. Бюллетень медицинских интернет-конференций (ISSN 2224-6150) 2013;3(6):961–963. [Bakulev AL, Platonova AN. Long-term results of usage of UVA-1-therapy in complex treatment of atopic dermatitis. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2013;3(6):961–963 (In Russ.)]
61. Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, Laaper-Ertmann M, Bousema MT, Sigurdsson V, et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(1):77–84. doi: 10.1016/j.jaad.2008.08.048
62. Legat FJ, Hofer A, Brabek E, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. Narrowband UV-B vs medium-dose UV-A1 phototherapy in chronic atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2003;139:223–224. doi: 10.1001/archderm.139.2.223
63. Олисова О.Ю., Владимиров В.В., Мураховская Е.К. Фототерапия atopического дерматита УФА-лучами 370 нм. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013;6:22–27. [Olisova OYu, Vladimirov VV, Murakhovskaya EK. UVA 370 nm phototherapy of atopic dermatitis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2013;6:22–27 (In Russ.)]
64. Abeck D, Schmidt T, Fesq H, Strom K, Mempel M, Brockow K, et al. Long-term efficacy of medium-dose UVA1 phototherapy in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(2 Pt 1):254–257. doi: 10.1016/S0190-9622(00)90134-8
65. Gambichler T, Kreuter A, Tomi NS, Othlinghaus N, Altmeyer P, Skrygan M. Gene expression of cytokines in atopic eczema before and after ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol*. 2008;158(5):1117–1120. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08498.x
66. Bogaczewicz J, Malinowska K, Sysa-Jedrzejowska A, Wozniacka A. Medium-dose ultraviolet A1 phototherapy improves SCORAD index and increases mRNA expression of interleukin-4 without direct effect on human defensin-1, interleukin-10, and interleukin-31. *Int J Dermatol*. 2016;55(7):e380–e385. doi: 10.1111/ijd.13213
67. Bogaczewicz J, Malinowska K, Sysa-Jedrzejowska A, Wozniacka A. Medium-dose ultraviolet A1 phototherapy and mRNA expression of TSLP, TARC, IL-5, and IL-13 in acute skin lesions in atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2016;55(8):856–863. doi: 10.1111/ijd.12992
68. Malinowska K, Wozniacka A, Bogaczewicz J. The impact of medium dose UVA1 phototherapy on pruritus, DLQI and SCORAD index in patients with atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(6):962–967. doi: 10.5114/ada.2019.88465
69. Park JB, Jang JY, Kwon DI, Seong SH, Suh KS, Jang MS. The effectiveness of high-dose ultraviolet A-1 phototherapy for acute exacerbation of atopic dermatitis in Asians. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2020;36(4):263–270. doi: 10.1111/phpp.12546
70. Авдиенко И.Н., Кубанов А.А. Эффективность дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии у больных atopическим дерматитом. Вестник дерматологии и венерологии. 2009;3:61–63. [Avdienko IN, Kubanov AA. Efficiency of long-wave ultraviolet therapy in patients with atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2009;3:61–63 (In Russ.)]
71. Tajima T, Ibe M, Matsushita T, Kamide R. A variety of skin responses to ultraviolet irradiation in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 1998;17(2):101–107. doi: 10.1016/s0923-1811(97)00080-7
72. Valbuena Mesa MC, Nova Villanueva JA, Sánchez Vanegas G. Minimal erythema dose: Correlation with Fitzpatrick skin type and concordance between methods of erythema assessment in a patient sample in Colombia. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111(5):390–397. doi: 10.1016/j.ad.2019.12.003
73. Welti M, Ramelyte E, Dummer R, Imhof L. Evaluation of the minimal erythema dose for UVB and UVA in context of skin phototype and nature of photodermatosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2020;36(3):200–207. doi: 10.1111/phpp.12537
74. Beattie PE, Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson SH. Dose-response and time-course characteristics of UV-A1 erythema. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1549–1555. doi: 10.1001/archderm.141.12.1549
75. Kroft EB, Berkhof NJ, van de Kerkhof PC, Gerritsen RM, de Jong EM. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(6):1017–1030. doi: 10.1016/j.jaad.2008.07.042
76. Gambichler T. Management of atopic dermatitis using photo(chemo) therapy. *Arch Dermatol Res*. 2009;301(3):197–203. doi: 10.1007/s00403-008-0923-5
77. Dawe RS. Ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol*. 2003;148(4):626–637. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05261.x
78. Gambichler T, Al-Muhammadi R, Boms S. Immunologically mediated photodermatoses: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(3):169–180. doi: 10.2165/00128071-200910030-00003
79. ten Berge O, van Weelden H, Buijnzel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS, Sigurdsson V. Throwing a light on photosensitivity in atopic dermatitis: a retrospective study. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(2):119–123. doi: 10.2165/00128071-200910020-00004
80. Schempp CM, Effinger T, Czech W, Krutmann J, Simon JC, Schöpf E. Charakterisierung von Non-Respondern bei der hochdosierten UVA1-Therapie der akut exazerbierten Atopischen Dermatitis. *Hautarzt*. 1997;48(2):94–99. doi: 10.1007/s001050050552
81. Brem R, Daehn I, Karran P. Efficient DNA interstrand crosslinking by 6-thioguanine and UVA radiation. *DNA Repair (Amst)*. 2011;10(8):869–876. doi: 10.1016/j.dnarep.2011.05.010
82. Brem R, Karran P. Multiple forms of DNA damage caused by UVA photoactivation of DNA 6-thioguanine. *Photochem Photobiol*. 2011;88(1):5–13. doi: 10.1111/j.1751-1097.2011.01043.x
83. Amber T, Tabassum S. Cyclosporin in dermatology: A practical compendium. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13934. doi: 10.1111/dth.13934

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Концепция и дизайн статьи, одобрение окончательной версии статьи — А.А. Кубанов; анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — В.В. Чикин; концепция, дизайн, подготовка текста статьи — А.Э. Каримова; анализ литературы, сбор материала — Л.Х. Давлетбаева.

Authors' participation: all authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Concept and design, final approving the article — Alexey A. Kubanov; literature analysis, data collection, analysis, and interpretation, writing an article — Vadim V. Chikin; concept and design development, data analysis and interpretation, writing an article — Arfenya E. Karamova; literature analysis, data collection — Liaisan K. Davletbaeva.

Информация об авторах

***Чикин Вадим Викторович** — д.м.н.; адрес: Россия, 107076, Москва, улица Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Кубанов Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Каримова Арфеня Эдуардовна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru
Давлетбаева Ляйсан Халиловна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4952-0800>; e-mail: lesya-gl@mail.ru

Information about the authors

***Vadim V. Chikin** — MD, Dr. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6, Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.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: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Arfenya E. Karamova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Liaisan K. Davletbaeva — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4952-0800>; e-mail: lesya-gl@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 01.09.2021

Принята к публикации: 05.10.2021

Дата публикации: 15.10.2021

Submitted: 01.09.2021

Accepted: 05.10.2021

Published: 15.10.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1277>

Современное представление о патогенезе базальноклеточного рака кожи

© Кубанов А.А., Кондрахина И.Н., Плахова К.И., Сайтбурханов Р.Р.*

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

В настоящее время заболеваемость базальноклеточным раком кожи растет во всем мире. Возникновение и прогрессирование базальноклеточного рака кожи обусловлено взаимодействием факторов окружающей среды и генетическими особенностями пациента. Основным патогенетическим путем канцерогенеза является aberrантная активация передачи сигнального пути Hedgehog. Поскольку базальноклеточный рак кожи проявляется значительной вариабельностью клинической картины, течения заболевания и результативности терапии, выявление значимых звеньев молекулярной генетики его патогенеза станет основанием для разработки новых подходов и повышения эффективности лечения, а также преодоления резистентности опухоли к проводимой терапии. Для поиска литературы использованы базы данных PubMed, MedLine, Web of Science и РИНЦ.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, патогенез, микроРНК.

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: Кубанов А.А., Кондрахина И.Н., Плахова К.И., Сайтбурханов Р.Р. Современное представление о патогенезе базальноклеточного рака кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):38–51. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1277>



Modern understanding of the pathogenesis of basal cell skin cancer

© Alexey A. Kubanov, Irina N. Kondrakhina, Xenia I. Plakhova, Rifat R. Saytburkhanov*

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

The incidence of basal cell skin cancer is increasing worldwide. The initiation and progression of basal cell skin cancer is due to the interaction of environmental factors and the patient's genetic characteristics. Aberrant activation of the transmission of the Hedgehog signaling pathway is the main pathogenetic pathway of carcinogenesis.

Since basal cell skin cancer is manifested by significant variability of morphological structure, aggressiveness and response to treatment, the disclosure of the molecular genetics of pathogenesis will become the basis for developing new approaches and increasing the effectiveness of treatment, as well as overcoming tumor resistance to treatment.

To search for the necessary literature, the PubMed, MedLine, Web of Science and RSCI databases were used.

Keywords: basal cell carcinoma, pathomechanism, microRNA.

Conflict of interest: conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

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

For citation: Kubanov AA, Kondrakhina IN, Plakhova XI, Saytburkhanov RR. Modern understanding of the pathogenesis of basal cell skin cancer. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(5):38–51. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1277>



Введение

В настоящее время наблюдается рост уровня заболеваемости немеланомным раком кожи, который объединяет три нозологии: базальноклеточную карциному, плоскоклеточный рак кожи и карциному из клеток Меркеля. Базальноклеточный рак кожи — это наиболее распространенный рак кожи, заболеваемость которым постоянно растет, что связано со старением населения Земли и чрезмерной инсоляцией. В то время как смертность не является высокой, при базальноклеточном раке кожи отмечается относительно высокий уровень заболеваемости [3]. В Российской Федерации в структуре онкологических заболеваний доля немеланомных опухолей кожи в 2019 г. составила 10,6% у мужчин и 15,2% у женщин, а прирост заболеваемости в этот же период составил 7,9% у мужчин и 17,9% у женщин. Средний возраст заболевших оказался равным 69,7 года. Показатель смертности (оба пола) составил 1,03 на 100 000 населения, стандартизованный показатель — 0,46 на 100 000 населения (0,33 у женщин и 0,75 у мужчин) [1]. В США базальноклеточный рак кожи составляет 50% всех онкологических заболеваний [2].

В настоящее время доступны различные эффективные подходы к лечению базальноклеточного рака кожи, соответствующий выбор метода лечения требует исчерпывающих знаний о возможных осложнениях, косметических результатах и частоте рецидивов. Кроме того, предпочтения пациента также должны быть учтены и включены в терапевтическое решение.

Патогенез базальноклеточного рака кожи обусловлен взаимодействием факторов окружающей среды и генетическими особенностями пациента. Аберрантная активация передачи сигнального пути Hedgehog является основным патогенетическим путем развития базальноклеточного рака кожи, а изучение его значимых звеньев является первым шагом к разработке и внедрению новых терапевтических подходов для лечения пациентов с базальноклеточным раком кожи.

Факторы риска развития базальноклеточного рака кожи

Факторы риска развития базальноклеточного рака кожи: пожилой возраст, воздействие ультрафиолетового излучения (включая профессиональное воздействие и рекреационное), фототип кожи, пол, фармакологическая терапия сопутствующей патологии, лучевая терапия в анамнезе, семейный анамнез кожных опухолей, длительное воздействие мышьяка, иммуносупрессия и некоторые генетические синдромы.

Возраст как фактор риска развития базальноклеточного рака кожи

Связанное с возрастом ухудшение функционирования всех биологических систем организма приводит к снижению способности репарации ДНК, геномной нестабильности, снижению функции иммунной системы и хроническому воспалению. В течение жизни клетки кожи накапливают повреждения ДНК, что нарушает процесс апоптоза и сопровождается наличием хронического воспалительного очага, который приводит к изменениям целостности дермального матрикса. В результате этих изменений создается потенциал к росту и размножению мутантных эпидермальных субклонов в микросреде, подходящей для развития опухоли, а именно в условиях хронического воспаления [4, 5].

Случаи базальноклеточного рака кожи преобладают у пожилого населения, что коррелирует с кумулятивным воздействием солнца и накопленным патологическим эффектом других экзогенных факторов, таких как нарушенный циркадный ритм, ожирение, курение, употребление алкоголя, кофе и кофеинсодержащих напитков. У пациентов европеоидной расы в возрасте от 65–79 лет до очень пожилого возраста (> 80 лет) наблюдается самый высокий рост заболеваемости базальноклеточным раком кожи [2, 3, 78].

Воздействие ультрафиолетового излучения

Воздействие ультрафиолетового излучения (диапазоны волн UVA и UVB) способствует развитию рака кожи за счет прямого повреждения клеток, включая мутации ДНК (например, замены пиримидиновых оснований) и индукцию окислительного стресса, который нарушает эффективное восстановление и активацию ДНК, что способствует также развитию местных воспалительных процессов и подавлению кожного противоопухолевого иммунитета [6].

Риск плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи в основном связан с кумулятивным пребыванием на солнце в течение жизни, а также большим числом процедур фототерапевтического лечения [7–9].

Популяционное исследование, проведенное в Канаде, показало, что избыточная инсоляция в детстве и юности является наиболее значимым фактором риска возникновения базальноклеточного рака кожи во взрослом и пожилом возрасте. Эта связь особенно заметна среди людей, чувствительных к солнцу и склонных к ожогам. Исследование также показывает положительную связь между базальноклеточным раком кожи и североευропейским этническим происхождением, светлым цветом кожи, сильными солнечными ожогами и веснушками в детстве [10].

Использование искусственных источников ультрафиолетового излучения, особенно в раннем возрасте, приводит к увеличению риска развития базальноклеточного рака кожи на 40% по сравнению с контрольной популяцией. Риск увеличивается в зависимости от накопленной с годами дозы излучения, полученной от использования устройств для загара [11, 12].

Анамнестические данные

Наличие у пациента в анамнезе случая базальноклеточного рака кожи представляет собой отдельный фактор риска развития других видов рака кожи, включая немеланоцитарные и меланому. У таких пациентов (от 30 до 50%) высока вероятность развития еще одного очага базальноклеточного рака кожи в течение 5 лет [18] и наблюдается 10-кратное увеличение риска развития базальноклеточного рака кожи по сравнению с общей популяцией [19]. Проспективное когортное исследование с участием 1426 пациентов показывает, что у 40,7 из них развивается новый очаг немеланоцитарного рака кожи в течение 5 лет после первого единичного очага, а у 82% развивается новый очаг немеланоцитарного рака кожи в течение 5 лет после первично множественного поражения [20]. Недавнее итальянское исследование показало, что пациенты с немеланоцитарным раком кожи имели относительный риск развития меланомы в 6,2 раза выше по сравнению с контрольной группой. Риск развития меланомы был особенно высоким у пациентов, имевших

немеланоцитарный рак кожи до 40 лет (в 25,1 раза по сравнению с контролем) [21].

Влияние лекарственных препаратов и других лечебных методов на развитие базальноклеточного рака кожи

Лекарственные препараты, такие как тетрациклины, тиазидные диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты и ретиноиды, обладают фотосенсибилизирующим побочным эффектом, поэтому могут вызывать фототоксические и/или фотоаллергические кожные реакции, действуя как сопутствующие канцерогены с УФ-излучением, и таким образом увеличивают риск развития рака кожи [13]. Экспериментальные и эпидемиологические данные предполагают связь между лекарственной светочувствительностью и раком кожи, вероятно, за счет индукции повреждения ДНК у предрасположенных людей. Риск базальноклеточного рака кожи, особенно с ранним началом, повышается в результате применения противомикробных препаратов. Назначение тетрациклинов, которые часто используются для лечения акне в молодом возрасте, связано с повышенным риском развития базальноклеточного рака кожи у пациентов старшего возраста [10]. Медикаментозная иммуносупрессия у пациентов после трансплантации органов увеличивает риск развития немеланоцитарных видов рака кожи в 10 раз, и это увеличение зависит от продолжительности иммуносупрессивной терапии [22].

Воздействие ионизирующего излучения в условиях окружающей среды, на рабочем месте и в терапевтических целях увеличивает риск развития базальноклеточного, но не других видов рака кожи. В нескольких исследованиях сообщалось о более высокой частоте радиационно-индуцированных базалиом кожи головы у детей, получавших комплексную терапию по поводу дерматомикоза, включавшую эпиляцию рентгеновским излучением по методике Adamson-Kienbock [14–16]. Отмечено, что инфильтративный подтип базальноклеточного рака кожи, который считается более агрессивным, значительно чаще встречается у облученных пациентов [17].

Сопутствующие заболевания как факторы риска развития базальноклеточного рака кожи

Несколько генетических синдромов связаны с развитием базальноклеточного рака кожи. Наиболее распространенным является синдром базальноклеточного невуса, синдром невоидной базальноклеточной карциномы или синдром Горлина — Гольца, характеризующийся множественным развитием базалиом в детстве, чаще всего на лице, на груди, спине и волосистой части головы. Другие типичные проявления включают ладонные ямки, кисты верхней и нижней челюсти, эктопические кальцификаты серпа головного мозга, аномалии скелета, характерный внешний вид лица, фибромы яичников, медуллобластомы и менингиомы.

Другие состояния, проявляющиеся высокой вероятностью развития очагов базальноклеточного рака кожи, включают синдром Ромбо, синдром Базекса — Дюпре — Кристала, простой буллезный эпидермолиз и альбинизм [23]. Серопозитивный ВИЧ-статус вдвое увеличивает риск развития базальноклеточного рака кожи [22].

Молекулярно-биологические аспекты патогенеза базальноклеточного рака кожи

В патогенезе базальноклеточного рака кожи факторы окружающей среды влияют на свойства генетического аппарата клетки. Показано, что большинство генов, вовлеченных в канцерогенез, обладают мутационной сигнатурой, соответствующей УФ-индуцированному повреждению ДНК [24, 25].

Лиганд-зависимая и рецептор-индуцированная активация сигнального пути Hedgehog

Аберрантная активация сигнального пути Hedgehog (НН) является основой патогенеза базальноклеточного рака кожи [26].

Сигнальный путь НН — это высококонсервативный путь передачи сигналов, который играет критическую роль в эмбриогенезе, дифференцировке и пролиферации клеток [27, 28]. В период эмбриогенеза данный сигнальный путь управляет морфогенезом эпидермиса и его придатков за счет перекрестных сигналов между эпителиальными и дермальными клетками, в зрелом возрасте он отвечает за поддержание функциональности стволовых клеток buldge-зоны и контролирует рост волосных фолликулов и регенерацию эпидермиса [27, 28].

Лиганд-зависимая или рецептор-индуцированная активация сигнального пути Hedgehog (“Canonical Hedgehog pathway”) происходит через связывание семейства внеклеточных лигандов НН (т.н. Sonic Hedgehog (SHH), Indian Hedgehog (IHH) и Desert Hedgehog (DHH) с трансмембранным рецептором Patched 1 (PTCH1). Связывание НН-PTCH1 подавляет функции опухолевого супрессора PTCH1, позволяя высвободить трансмембранный рецептор Smoothed (SMO), связанный с G-белком. Активный SMO мигрирует в первичную ресничку, узкоспециализированную органеллу на основе микротрубочек, которая действует как сенсор внеклеточных сигналов. Таким образом, рецептор SMO запускает сигнальный каскад, который приводит к высвобождению и активации семейства транскрипционных факторов — GLI (GLI1, GLI2 и GLI3), секвестрированных в цитоплазме несколькими белками, включая супрессор слияния (SUFU). Фактически в отсутствие лиганда НН PTCH1 блокирует миграцию SMO в первичных ресничках, а белки GLI находятся в их частично расщепленной неактивной форме, индуцированной фосфорилированием и убиквитилированием. Транслокация SMO в первичные реснички предотвращает протеолитический процесс, и полноразмерная активная форма GLI перемещается в ядро и способствует транскрипции генов-мишеней [26, 29–31]. *GLI1* действует как активатор транскрипции, тогда как *GLI2* и *GLI3* проявляют как положительные, так и отрицательные транскрипционные функции. Гены-мишени НН включают *GLI1*, который дополнительно усиливает исходную передачу сигналов НН на уровне транскрипции [32], а также *PTCH1* и взаимодействующий белок НН (HIP1), которые обеспечивают отрицательную обратную связь, подавляющую этот путь (рис. 1) [26–31].

Сигнальный путь Hedgehog в зависимости от клеточно-специфических мишеней опосредует различные клеточные ответы: пролиферацию и дифференцировку (транскрипционные факторы белковой природы Cyclin D1 и D2, E2F1, N-Мус, FOXM1, PDGFR, IGFBP3 и IGFBP6, Hes1, Neogenin), выживаемость клеток (ингибитор

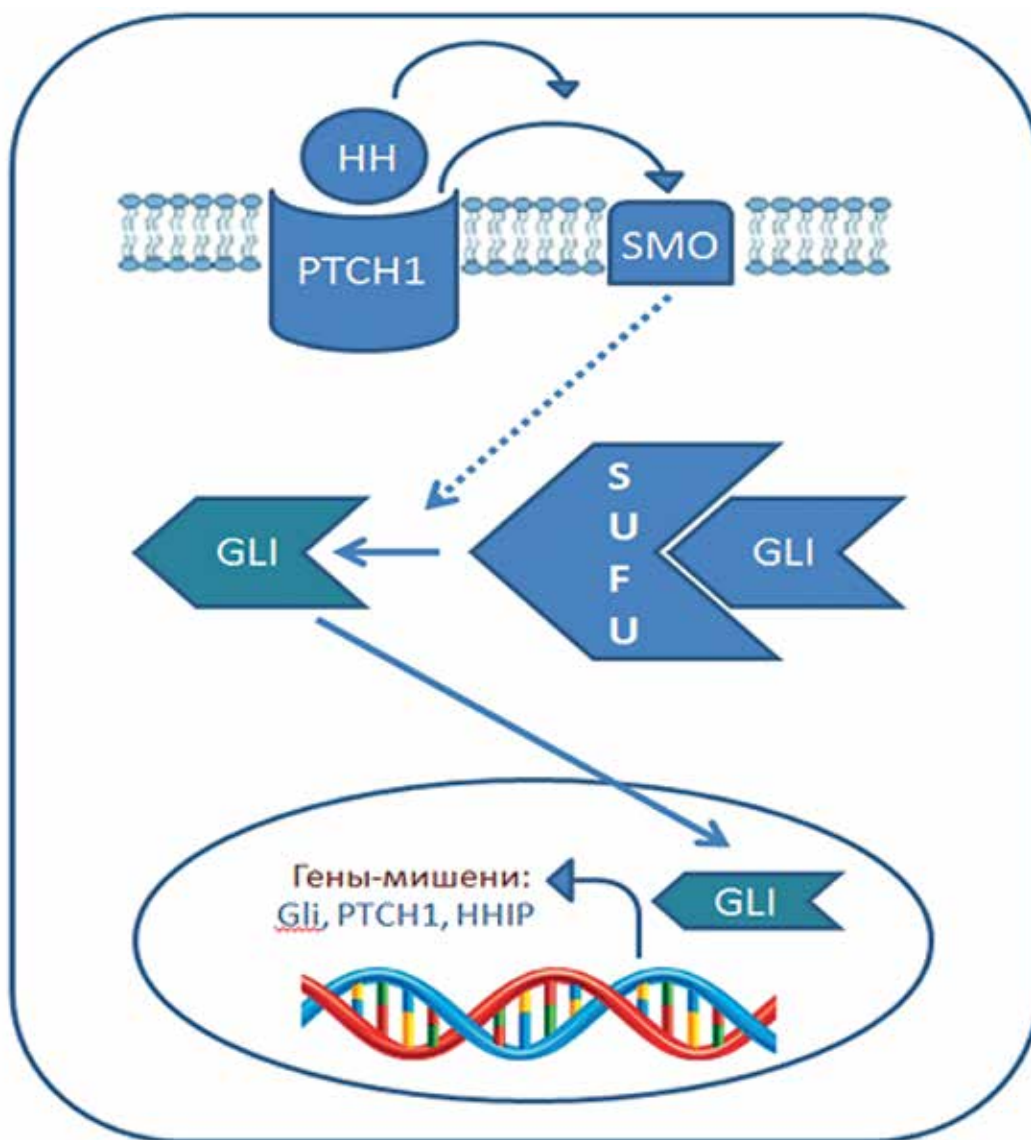


Рис. 1. Физиологический сигнальный путь Hedgehog [79]. Описание в тексте
 Fig. 1. Physiological Hedgehog signaling pathway [79]. Description in text

апоптоза BCL-2), самообновление (протоонкоген-Bmi1, транскрипционные факторы, регулирующие плюрипотентность клеток Nanog, Sox2), ангиогенез (Vegf, Cyr61), эпителиально-мезенхимальный переход (транскрипционные факторы — Snail1, Sip1, Elk1 и Msx2) и инвазивность (Osteopontin) [26–31].

Большинство компонентов сигнального пути HH могут функционировать как опухолевые супрессоры или протоонкогены, поскольку мутации в их генах способствуют передаче онкогенных сигналов и связаны с широким спектром опухолей, таких как опухоли головного мозга, молочной железы, желудочно-кишечного тракта, легких, поджелудочной железы, простаты, яичников и кожи, включая базальноклеточный рак кожи (рис. 2) [26, 30].

Потеря одной функциональной копии опухолевого супрессора *PTCH1* у пациентов с синдромом невоидной базальноклеточной карциномы или синдром

Горлина — Гольца предрасполагают к развитию базалиом. Большинство спорадических случаев базальноклеточного рака кожи (85–90%) связаны с мутациями потери функции в *PTCH1*, которые предотвращают ограничение передачи сигнального пути HH. Примерно половина мутаций *PTCH1* содержит «УФ-сигнатуру» с переходами С > Т и тандемным СС > ТТ; однако и другие факторы, такие как окислительный стресс, вовлечены в мутагенез этого гена [30].

Мутации с усилением функции в протоонкогене *SMO*, который становится устойчивым к ингибированию *PTCH1*, могут вносить вклад в 10–20% спорадических случаев развития базальноклеточного рака кожи [33, 34]. Также имеются данные об одновременных мутациях генов *PTCH1* и *SMO* [35].

Мутации в генах *GLI1* [36] и *GLI2* [37], а также в *SUFU* [38], которые нарушают его связывание с GLI, обнаруживаются значительно реже.

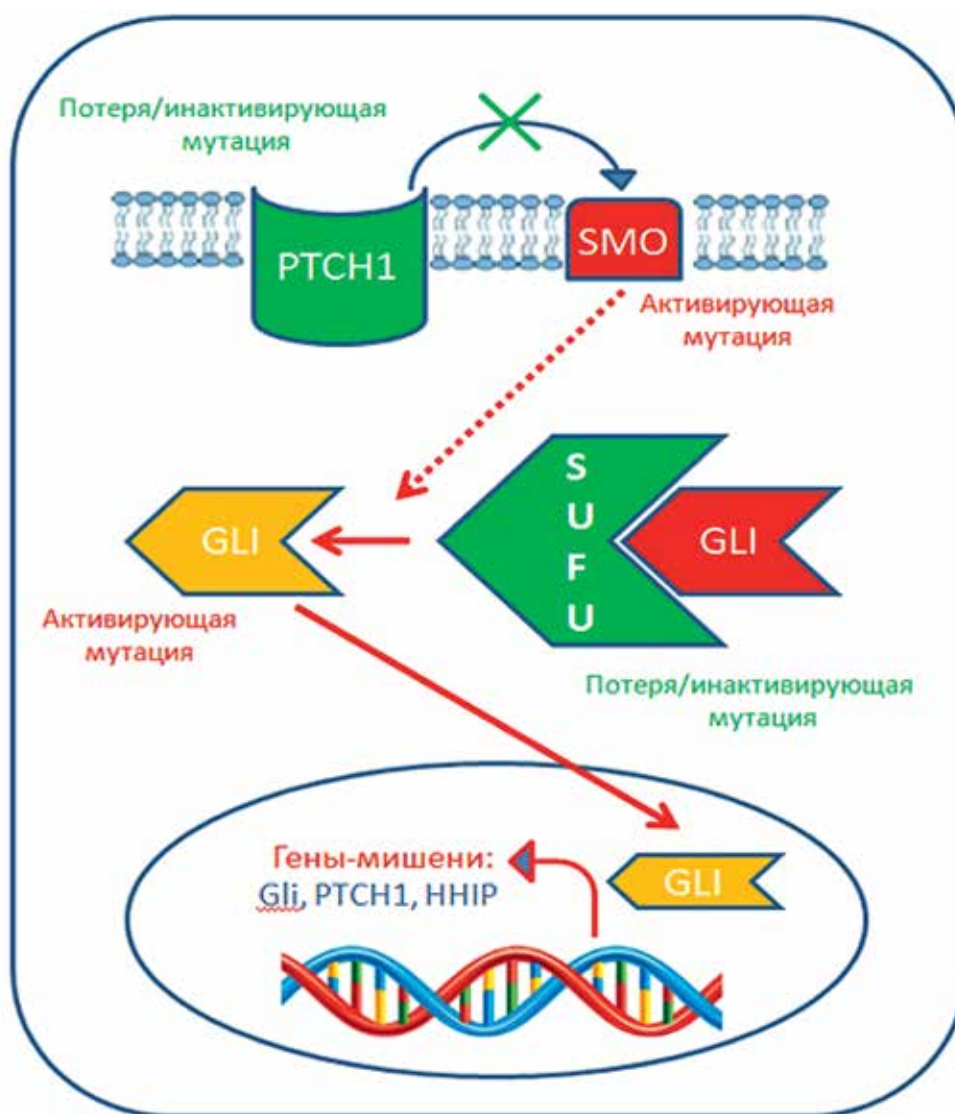


Рис. 2. Лиганд-зависимая или рецептор-индуцированная активация сигнального пути Hedgehog в развитии базальноклеточного рака кожи. Активированные сигнальные пути обозначены красными стрелками, инактивированные — зелеными. Описание в тексте [79]

Fig. 2. Ligand-dependent or receptor-induced activation of the Hedgehog signaling pathway in the development of basal cell skin cancer. Activated or inactivated pathways are reported in red or green, respectively. Description in text [79]

Несмотря на то, что нарушение регуляции сигнального пути Hedgehog само по себе вызывает образование базальноклеточного рака кожи, сложная сеть связанных с канцерогенезом генов и различных регуляторных путей поддерживает гетерогенное генетическое происхождение, что приводит к усложнению понимания патогенеза как медленно растущих, так и локально инвазивных и метастазирующих форм базальноклеточного рака кожи.

Альтернативная активация сигнального пути Hedgehog

Сигнальный путь Hedgehog взаимодействует с другими онкогенными сигнальными сетями, такими как сигнальный путь эпидермального фактора роста (EGFR pathway), инсулиноподобного фактора роста (IGF pathway), трансформирующего фактора роста бета (TGF β pathway), атипичной протеинкиназы C (aPKC pathway), фосфоинозитид-3-киназы (PI3K, AKT и mTOR

pathway) и транскрипционного фактора NF-kB, которые синергетически могут способствовать развитию базальноклеточного рака кожи.

Транскрипционная модификация *GLI* может происходить через альтернативные пути, которые определяются как альтернативный сигнальный путь Hedgehog (“Noncanonical Hedgehog pathway”) при условии, что связывание *HH-PTCH1* и активация *SMO* игнорируются [26, 29, 39].

Было показано, что активность *GLI* регулируется положительно с помощью мембрансвязывающих белков и транскрипционных факторов RAS, TGF β , PI3K / AKT, NF-kB и aPKC λ и отрицательно с помощью p53 и PKA (рис. 3). Сигнальный путь эпидермального фактора роста (EGFR pathway) через каскад RAS / RAF / MEK / ERK модулирует экспрессию нижележащих мишеней *GLI* путем активации комплекса JUN / AP-1, который действует в кооперации с самим *GLI*. Более

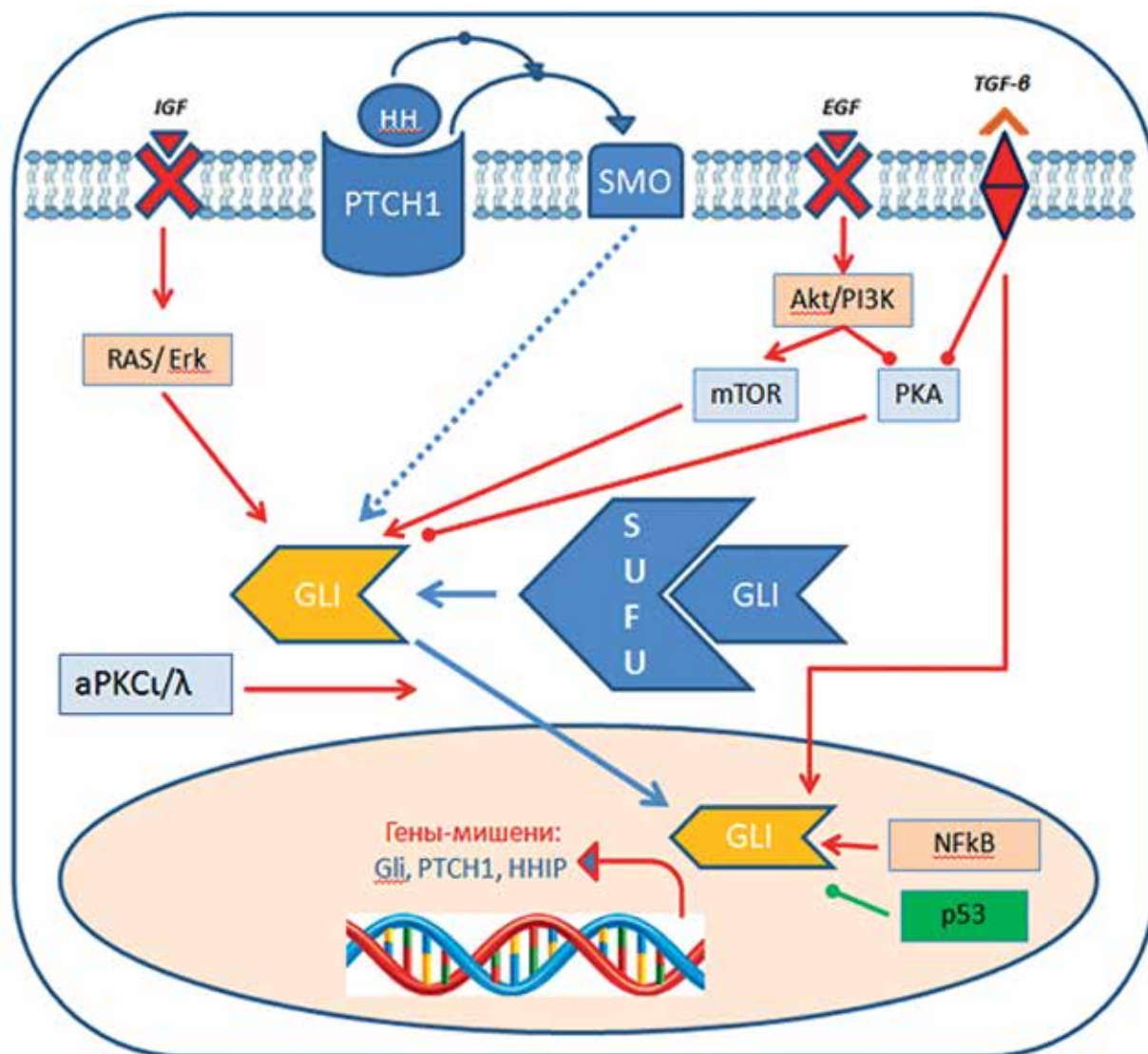


Рис. 3. Альтернативная активация сигнального пути Hedgehog в развитии базальноклеточного рака кожи [79]. Активированные сигнальные пути обозначены красными стрелками, инактивированные — зелеными. Описание в тексте

Fig. 3. Alternative activation of the Hedgehog signaling pathway in the development of basal cell skin cancer [79]. Activated or inactivated pathways are reported in red or green, respectively. Description in text

того, сигнальный путь митаген-активированной протеинкиназы (ERK) предотвращает опосредованную протеосомами деградацию *GLI2* [40]. Сигнальный путь трансформирующего фактора роста бета (TGFβ) усиливает транскрипцию *GLI2*, тогда как активация атипичной протеинкиназы C (aPKC) фосфорилирует и активирует *GLI1* [41].

Сигнальный путь Hedgehog регулирует метастазирование через активацию фосфоинозитид-3-киназы (PI3K / AKT), которая способствует эпителиально-мезенхимальному переходу и секреции матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9).

NF-κB — это фактор транскрипции, запускаемый химическими веществами или УФ-В и связанный с кожным воспалением и канцерогенезом [42], он способствует активации *GLI*, связываясь с его промотором. p53 подавляет активность *GLI1*, регулируя

ядерную локализацию и уровни транскрипции после повреждения ДНК [43]. PKA регулирует локализацию и инактивацию *GLI* посредством прямого фосфорилирования [44].

Альтернативная регуляция *GLI*, опосредованная другими сигнальными путями, может частично объяснить неудачу некоторых клинических испытаний с антагонистами SMO. Например, резистентные к висмодегибу базалиомы демонстрируют высокий уровень aPKCι/λ, а его фармакологическое ингибирование подавляет активность сигнального пути Hedgehog и рост устойчивых клеточных линий базальноклеточного рака кожи [45].

Таким образом, терапевтические стратегии, способные ингибировать альтернативную передачу сигналов Hedgehog в сочетании с SMO или антагонистами *GLI*, могут снижать механизмы резистентности базальноклеточного рака кожи.

Роль других сигнальных путей

Совершенствование технологий геномного анализа привело к идентификации новых генов-драйверов базальноклеточного рака кожи, характеризующихся более сложной генетической взаимосвязью, чем предполагалось ранее. В настоящее время имеются разночтения относительно списка генов-драйверов, выявленных в различных исследованиях, вероятно, отражающие клинично-патологическую гетерогенность проанализированных случаев базальноклеточного рака кожи, например, базалиомы с низким или высоким риском рецидива, опухоли у пациентов с синдромом Горлина — Гольца или базалиомы, резистентные к таргетной терапии.

Сигнальный путь Wnt

Один из важнейших молекулярных сигнальных путей, который регулирует эмбриональное развитие и дифференцировку клеток. Весь путь назван по имени одного из лигандов, который активирует путь в клетках — Wnt (от названий двух генов — *Wg* и *Int*; функция последнего связана с развитием раковых опухолей). У человека семейство Wnt-белков состоит из семейства 19 белков. Сигнальный путь Wnt играет решающую роль в эмбриональном развитии и росте волосяных фолликулов и может взаимодействовать с сигнальным путем Hedgehog. Сигнальный путь Wnt инициирует образование зачатков волос, тогда как сигнальный путь Hedgehog способствует пролиферации эпителия фолликулов с образованием зрелого фолликула [49].

Активация сигнального пути Wnt идентифицирована в очагах базальноклеточного рака кожи, обнаруживая избыточную экспрессию компонентов данного сигнального пути и β -катенинстабилизирующие мутации (рис. 4) [50, 51]. При анализе обнаруживают ядерную локализацию β -катенина в 30% случаев базалиом [51].

Hippo-YAP — сигнальный путь

Сигнальный путь Hippo-YAP играет ключевую роль в контроле размера органов, а его дисрегуляция способствует онкогенезу [46]. Основным эффектором этого пути является Yes-связанный белок (YAP), активатор котранскрипции, который регулирует клеточный цикл базальных кератиноцитов, регулирует рост волосяных фолликулов и способствует пролиферации клеток кожи [47].

Мутации в компонентах Hippo-YAP — сигнального пути вызывают ядерную локализацию YAP и aberrантную активацию транскрипции, способствующую развитию базальноклеточного рака кожи (см. рис. 4).

Вследствие тесного взаимодействия между семейством факторов транскрипции *p53* и компонентами данного сигнального пути в контексте их влияния на поддержание гомеостаза между «стволовостью» и дифференцировкой изменения в этом балансе могут способствовать поддержанию высоких характеристик пролиферации раковыми клетками и увеличению их конкурентного преимущества в развитии базальноклеточного рака кожи [48].

Сигнальный путь NOTCH

В клетках человека выявлено четыре трансмембранных рецептора семейства NOTCH (notch, англ. — вырез, насечка). Рецепторы NOTCH являются мишенью белка *p53* и ключевым регулятором дифференцировки

эпидермиса, который активируется, когда нормальные кератиноциты теряют контакт с базальной мембраной [52]. Мутации генов данного сигнального пути у человека в основном связаны с потерей функции, что указывает на супрессивную роль NOTCH в патогенезе (см. рис. 4) базальноклеточного рака кожи [52]. Это наиболее распространенные генетические изменения у данных пациентов, в то же время их нельзя рассматривать как онкогенные факторы [53].

В эксперименте у мышей с дефицитом NOTCH1 развиваются проявления плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи, а активации сигнального пути NOTCH достаточно, чтобы вызвать регресс уже сформировавшихся поражений [54].

Роль некодирующих РНК в патогенезе базальноклеточного рака кожи

МикроРНК — это класс коротких некодирующих РНК длиной 20–25 нуклеотидов, которые функционируют как регуляторы экспрессии генов. Каждая микроРНК может регулировать сотни генов на посттранскрипционных уровнях, а ингибирование трансляции любого данного гена может регулироваться более чем одной микроРНК [55]. К настоящему времени описано более 2500 различных микроРНК. Предполагается, что под их контролем находится около 60% всех протеин-кодирующих генов [56].

Искажение работы системы микроРНК-зависимого посттранскрипционного контроля генов, определяющих активность пролиферации и апоптотическую готовность, метаболический статус, взаимодействие с межклеточным матриксом и адгезивные характеристики, происходит в процессе злокачественной трансформации и усугубляется в ходе прогрессии опухоли.

Некоторые исследования показали, что многие микроРНК дисфункциональны у пациентов с базальноклеточным раком кожи [57], и биологические процессы и молекулярные функции с участием микроРНК остаются неизученными в патогенезе базальноклеточного рака кожи (таблица).

Уровни экспрессии аппарата микроРНК — микропроцессорного комплекса, состоящего как минимум из 20 различных белковых молекул (Drosha, DGCR8, AGO1, AGO2, PACT и TARBP1), регулирующего работу системы микроРНК, — значительно выше в очагах базальноклеточного рака кожи по сравнению со здоровым контролем [57].

Отличительные профили микроРНК коррелируют с гистологическими подтипами базальноклеточного рака кожи. Heefinger и соавт. [58] проанализировали глобальную экспрессию микроРНК в двух различных подтипах базальноклеточного рака кожи: нодулярный, который характеризуется относительно медленным ростом, и более агрессивный подтип, инфильтративный, который характеризуется деструктивным ростом и высокой вероятностью перинеуральной инвазии. Исследование показало, что эти два подтипа имеют разные профили микроРНК. Было установлено, что miR-183, защитная микроРНК, которая ингибирует инвазию и метастазирование при некоторых типах злокачественных новообразований, подавляется в очагах инфильтративного подтипа базальноклеточной карциномы.

Sonkoly и соавт. [59] наблюдали, что miR-203, которая преимущественно экспрессируется в коже, подавлялась в очагах базальноклеточного рака кожи.

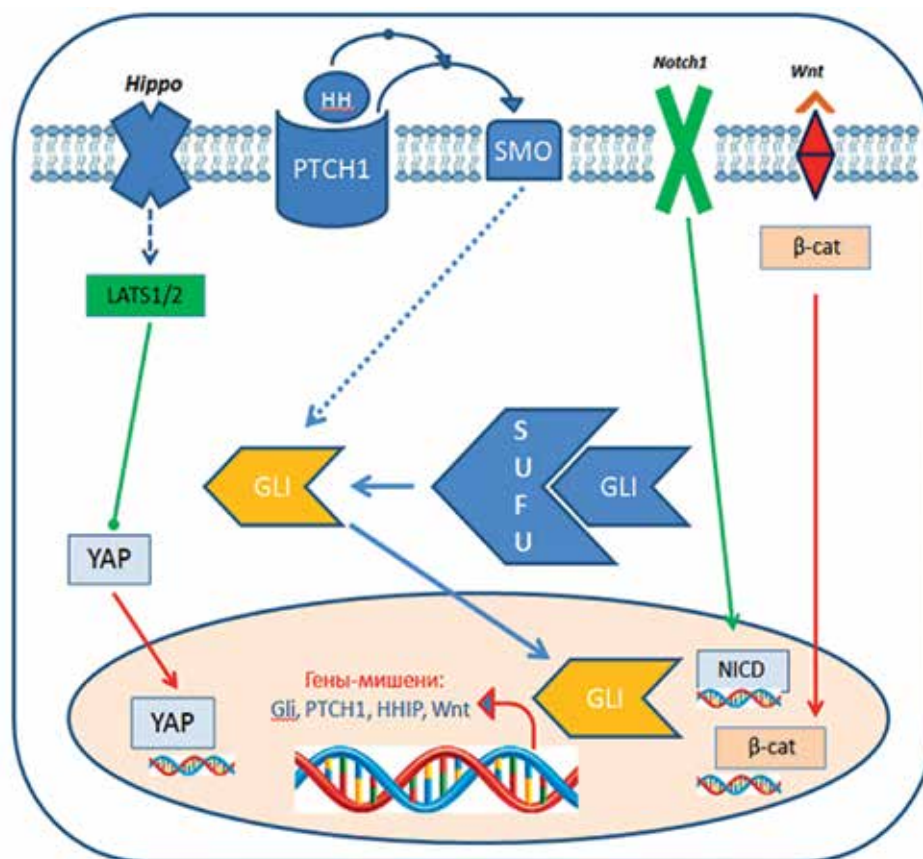


Рис. 4. Мутации в других генах, вовлеченных в патогенез базальноклеточного рака кожи [79]. Активированные сигнальные пути обозначены красными стрелками, инактивированные — зелеными. Описание в тексте

Fig. 4. Mutations in other genes involved in the pathogenesis of basal cell skin cancer [79]. Activated or inactivated pathways are reported in red or green, respectively. Description in text

Таблица. МикроРНК с нарушенной регуляцией экспрессии в очагах базальноклеточного рака кожи [59, 60, 69]
Table. MiRNAs dysregulations in basal cell carcinoma. [59, 60, 69]

Название микроРНК	Тип нарушения экспрессии
miR-203a-3p	Понижена
miR-17-5p	Повышена
miR-18a-5p	Повышена
miR-18b-5p	Повышена
miR-19b-3p	Повышена
miR-19b-1-5p	Повышена
miR-93-5p	Повышена
miR-106b-5p	Повышена
miR-125a-5p	Повышена
miR-130a-3p	Повышена
miR-181c-5p	Повышена
miR-181c-3p	Повышена
miR-181d-5p	Повышена
miR-182-5p	Повышена

Название микроРНК	Тип нарушения экспрессии
miR-455-3p	Повышена
miR-455-5p	Повышена
miR-542-5p	Повышена
miR-29c-3p	Понижена
miR-29c-5p	Понижена
miR-139-5p	Понижена
miR-140-3p	Понижена
miR-145-5p	Понижена
miR-378a-5p	Понижена
miR-572	Понижена
miR-638	Понижена
miR-2861	Понижена
miR-3196	Понижена
miR-100	Повышена

Экспрессия этих микроРНК подавляется активацией сигнального пути Hedgehog, который является основным в патогенезе базалиомы.

При проведении микроматричного анализа образцов тканей базальноклеточной карциномы обнаружена активированная регуляция 16 микроРНК (miR-17, miR-18a, miR-18b, miR-19b, hsa-miR-19b-1 *, miR-93, miR-106b, miR-125a-5p, miR-130a, miR-181c, miR-181c *, miR-181d, miR-182, miR-455-3p, miR-455-5p и miR-542-5p) и подавление 10 микроРНК (miR-29c, miR-29c *, miR-139-5p, miR-140-3p, miR-145, miR-378, miR-572, miR-638, miR-2861 и miR-3196) по сравнению со здоровой кожей [60].

Опубликованные исследования продемонстрировали участие микроРНК в патогенезе базальноклеточного рака кожи и указали на их важную роль в выборе метода лечения и прогнозе. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы уточнить знания о роли микроРНК в патогенезе базальноклеточного рака кожи и выявить идентифицирующую панель микроРНК, ассоциированных с агрессивными гистологическими подтипами, или использовать данные об изменении уровней экспрессии различных микроРНК как маркеры терапевтического ответа на лечение данных пациентов

Ключевые аспекты опухолевого ангиогенеза и роль микроРНК

Ангиогенез — это физиологический процесс неоваскуляризации из уже существующих кровеносных сосудов, который может происходить во время эмбриогенеза, гомеостаза зрелых тканей и канцерогенеза [61]. Из-за важной роли кровеносных сосудов в доставке кислорода и питательных веществ, а также удалении углекислого газа и метаболитических отходов опухолевых тканей нарушение регуляции ангиогенеза может приводить к многочисленным патологическим состояниям.

Неоваскуляризация опухоли характеризуется двумя важнейшими аспектами. Во-первых, обеспечение питательными веществами, кислородом и факторами роста, которые стимулируют канцерогенез [62]. Во-вторых, в сочетании с лимфангиогенезом неоваскуляризация способствует предварительному накоплению опухолевых клеток для метастазирования, поскольку подготавливает место входа в кровоток, позволяя оторвавшимся опухолевым клеткам перемещаться по кровотоку и достигать отдаленных органов [63].

Существует множество эндогенных стимуляторов ангиогенеза, например: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов 2 (FGF2), ангиопэтины (Ang1 и Ang2), фактор роста гепатоцитов (HGF), ИЛ-8, лиганды Notch (Jagged1 [Jag1] и дельта-подобный лиганд 4 [DLL4]) и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) [64]. Семейство VEGF, являющееся наиболее важным стимулятором ангиогенеза, включает VEGF-A, -B, -C, -D и плацентарный фактор роста (PlGF) у людей.

Поскольку образование кровеносных сосудов является нормальным процессом в зрелых тканях, имеется острая потребность в разделении патологического и физиологического ангиогенеза, чтобы использовать эти знания в терапевтических целях.

Было показано, что кровеносные сосуды опухоли значительно отличаются от нормальных

как физиологически, так и морфологически [65]. Сосуды, сформированные во время опухолевого ангиогенеза, дезорганизованы и негерметичны [66]. Высокая проницаемость кровеносных сосудов в микроокружении опухоли положительно влияет на доставку противоопухолевых агентов к клеткам-мишеням [65].

Описаны различия на молекулярном уровне между патологическим и физиологическим ангиогенезом. Seaman и соавт. провели серийный анализ экспрессии генов для определения паттернов экспрессии генов в нормальных и опухолевых клетках. Они обнаружили, что существует 13 генов с 10-кратной сверхэкспрессией в эндотелиальных клетках опухолей [67].

Патологические новообразованные сосуды определяют распространение и метастазирование опухолевых клеток в другие органы. Было показано, что высокая плотность микрососудов сильно коррелирует с увеличением вероятности метастазов и плохой выживаемостью [68].

Существует множество микроРНК, которые участвуют в ангиогенезе опухолей в качестве молекул антиангиогенеза и проангиогенеза. Мы рассмотрели роль микроРНК в ангиогенезе опухолей в следующих разделах.

Роль микроРНК-100 в патогенезе базальноклеточного рака кожи

По данным Sand и соавт., в очагах базальноклеточного рака кожи, в особенности склеродермоподобного подтипа, отмечается избыточная экспрессия микроРНК-100 [69]. МикроРНК-100 обладает антиангиогенным эффектом за счет воздействия на сигнальные пути mTOR / HIF-1 α / VEGF.

Мезенхимальные стволовые клетки способствуют формированию и регуляции стромы опухоли за счет секреции экзосом. В эксперименте Rakgavan и соавт. показали, что полученные из мезенхимальных стволовых клеток экзосомы могут интернализироваться в цитоплазму клеток рака молочной железы и снижать экспрессию и секрецию VEGF дозозависимым образом. Поскольку инкубация с анти-miR-100 приводила к усилению регуляции VEGF, было заявлено, что данный эффект был обусловлен переносом miR-100, опосредованным экзосомами [70].

Роль микроРНК-17-92 в патогенезе базальноклеточного рака кожи

Кластер микроРНК-17-92, также известный как Oncomir-1, кодируется в локусе гена, не кодирующего белок MIR17HG, и состоит из шести микроРНК-17-92 (miR17, miR18a, miR19a, miR20a, miR19b-1 и miR92a-1) [71]. В исследовании профилей базальноклеточного рака кожи было показано, что три члена кластера микроРНК-17-92 (miR-17, miR18a и miR-19b-1-3p/5p) были среди максимальных дифференциально экспрессируемых микроРНК [72].

МикроРНК-17-92 подавляет экспрессию различных факторов, индуцирующих ангиогенез разными членами: на TGFBR2 нацелены miR-19a и miR-17 / 20a, на HIF1 α нацелены miR-18a, а на VEGFA нацелены miR-17 / 20a. Это иллюстрирует преимущество кластера микроРНК с различными исходными последовательностями, а именно то, что они могут нацеливаться на несколько компонентов функциональной сети для достижения синергетического эффекта [73].

Роль микроРНК-182 в патогенезе базальноклеточного рака кожи

МикроРНК-182 связана с онкогенной трансформацией, и было описано, что она отрицательно регулирует экспрессию *FOXO1* в клетках рака молочной железы. Другой член семейства *FOX*, *FOXM1*, который активируется в очагах базальноклеточной карциномы фактором транскрипции глиомы-1 (GLI1), является геном-мишенью сигнального пути Hedgehog. МикроРНК-182 способствует ангиогенезу за счет увеличения экспрессии VEGF и HIF-1 α в условиях гипоксии, увеличивая таким образом доставку кислорода и питательных веществ для роста опухоли [75].

Роль микроРНК-29b в патогенезе базальноклеточного рака кожи

МикроРНК-29b входит в состав согласованной регуляторной сети микроРНК и характеризуется повышенным уровнем экспрессии в очагах базальноклеточного рака кожи [76].

Lee et al. показали, что трансфекция клеток рака молочной железы с помощью miR-29b приводит к снижению пролиферации, инвазии и миграции опухолевых клеток. Кроме того, трансфекция клеточной культуры HUVES с miR-29b приводит к уменьшению образования сосудов и точек ветвления. Системное лечение лабораторных мышей с опухолями с помощью miR-29b значительно подавляет экспрессию CD31 и VEGF [77].

Заключение

Результатом многочисленных исследований, посвященных изучению ключевых аспектов патогенеза базальноклеточного рака кожи и способов влияния на них, стало разрешение к использованию пероральных

форм ингибиторов сигнального пути Hedgehog висмодегита, на основании II фазы многоцентрового международного двухкогортного нерандомизированного исследования (ERIVANCE BCC) и сонидегита, на основании II фазы, многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования (BOLT), для лечения местнораспространенной и метастатической базальноклеточной карциномы в первом случае и для местнораспространенных форм при назначении сонидегита [80, 81].

В настоящее время ряд исследований посвящены изучению профилей экспрессии микроРНК при различных типах рака и обнаружению ассоциаций между микроРНК и типом, степенью и клиническими исходами рака. Учитывая нарушение регуляции экспрессии микроРНК при различных заболеваниях, особенно при раке, необходимо дальнейшее исследование молекулярных механизмов, объясняющих вклад этих молекул в канцерогенез.

Еще одна область исследований связана с использованием терапевтических средств на основе микроРНК в терапии рака. Ангиогенез является одной из целей терапии рака, и, согласно исследованиям, микроРНК могут ингибировать и активировать различные пути ангиогенеза. Обнаружение молекул, которые играют ключевую роль в различных путях ангиогенеза, и их ингибирование с помощью микроРНК является основой для разработки новых методов лечения рака.

Другой областью применения знаний о роли микроРНК может быть использование данных молекул в качестве специфических прогностических биомаркеров эффективности различных видов терапевтического воздействия на злокачественные новообразования, в том числе базальноклеточный рак кожи. ■

Литература/References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). 2020. [Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadova AO. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). 2020 (In Russ.)]
- Apalla Z, Nashan D, Weller RB, Castellsagué X. Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(Suppl 1):5–19. doi:10.1007/s13555-016-0165-y
- Sreekantaswamy S, Endo J, Chen A, Butler D, Morrison L, Linos E. Aging and the treatment of basal cell carcinoma. *Clin Dermatol*. 2019;37(4):373–378. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.06.004
- Fania L, Mazzanti C, Campione E, Candi E, Abeni D, Dellambra E. Role of Nicotinamide in Genomic Stability and Skin Cancer Chemoprevention. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):5946. doi: 10.3390/ijms20235946
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194–1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039
- Snaird VA, Damian DL, Halliday GM. Nicotinamide for photoprotection and skin cancer chemoprevention: A review of efficacy and safety. *Exp Dermatol*. 2019;28 Suppl 1:15–22. doi: 10.1111/exd.13819
- Кубанов А.А., Жилова М.Б. К вопросу о потенциальных рисках канцерогенности фототерапии у больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;5:60–67. [Kubanov AA, Zhilova MB. K voprosu o potencial'nyh riskah kancerogenosti fototerapii u bol'nyh psoriazom . *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2014;5:60–67 (In Russ.)]
- Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Nieto A, Miranda A, Mercier M, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer*. 2006;94(5):743–751. doi: 10.1038/sj.bjc.6602982
- Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. (1995). Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? A case-control study in Western Australia. *International journal of cancer*, 60(4)489–494. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910600411>
- Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Fincham S, Coldman AJ, McLean, DI, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1995;131(2):157–163.
- Wehner MR, Shive ML, Chren MM, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e5909. doi: 10.1136/bmj.e5909
- Ferrucci LM, Cartmel B, Molinaro AM, Leffell DJ, Bale AE, Mayne ST. Indoor tanning and risk of early-onset basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):552–562. doi: 10.1016/j.jaad.2011.11.940
- Schmidt SA, Schmidt M, Mehnert F, Lemeshow S, Sørensen HT. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(8):1545–1554. doi: 10.1111/jdv.12921

14. Boaventura P, Oliveira R, Pereira D, Soares P, Teixeira-Gomes J. Head and neck basal cell carcinoma prevalence in individuals submitted to childhood X-ray epilation for tinea capitis treatment. *Eur J Dermatol.* 2012;22(2):225–230. doi: 10.1684/ejcd.2012.1670
15. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol.* 2000;136(8):1007–1011. doi: 10.1001/archderm.136.8.1007
16. Shore RE, Moseson M, Xue X, Tse Y, Harley N, Pasternack BS. Skin cancer after X-ray treatment for scalp ringworm. *Radiat Res.* 2002;157(4):410–418. doi: 10.1667/0033-7587(2002)157[0410:scaxrt]2.0.co;2
17. Boaventura P, Pereira D, Mendes A, Batista R, da Silva, AF, Guimarães I, et al. Mitochondrial D310 D-Loop instability and histological subtypes in radiation-induced cutaneous basal cell carcinomas. *J Dermatol Sci.* 2014;73(1):31–39. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.09.002
18. Flohil SC, van der Leest RJ, Arends LR, de Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49(10):2365–2375. doi: 10.1016/j.ejca.2013.03.010
19. Marciel I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol.* 2000;136(12):1524–1530. doi: 10.1001/archderm.136.12.1524
20. Wehner MR, Linos E, Parvataneni R, Stuart SE, Boscardin WJ, Chren MM. Timing of subsequent new tumors in patients who present with basal cell carcinoma or cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2015;151(4):382–388. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.3307
21. Ricci F, Paradisi A, Fania L, Pallotta S, Di Lella G, Sobrino L, et al. High melanoma risk in non-melanoma skin cancer patients under age 40: a large retrospective cohort study. *Ital J Dermatol Venerol.* 2021;156(2):240–243. doi: 10.23736/S0392-0488.19.06276-X
22. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88(2):167–179.
23. Correia de Sá TR, Silva R, Lopes JM. Basal cell carcinoma of the skin (part 1): epidemiology, pathology and genetic syndromes. *Future Oncol.* 2015;11(22):3011–3021. doi: 10.2217/fo.15.246
24. Ikehata H, Ono T. The mechanisms of UV mutagenesis. *J Radiat Res.* 2011;52(2):115–125. doi: 10.1269/jrr.10175
25. Didona D, Paolino G, Bottoni U, Cantisani C. Non Melanoma Skin Cancer Pathogenesis Overview. *Biomedicines.* 2018;6(1):6. doi: 10.3390/biomedicines6010006
26. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(10):743–754. doi: 10.1038/nrc2503
27. Ingham PW, McMahon AP. Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles. *Genes Dev.* 2001;15(23):3059–3087. doi: 10.1101/gad.938601
28. Varjosalo M, Taipale J. Hedgehog: functions and mechanisms. *Genes Dev.* 2008;22(18):2454–2472. doi: 10.1101/gad.1693608
29. Niyaz M, Khan MS, Mudassar S. Hedgehog Signaling: An Achilles' Heel in Cancer. *Transl Oncol.* 2019;12(10):1334–1344. doi: 10.1016/j.tranon.2019.07.004
30. Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutiérrez García-Rodrigo C, Fargnoli MC. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2485. doi: 10.3390/ijms18112485
31. Bakshi A, Chaudhary SC, Rana M, Elmets CA, Athar M. Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond. *Mol Carcinog.* 2017;56(12):2543–2557. doi: 10.1002/mc.22690
32. Lee J, Platt KA, Censullo P, Ruiz i Altaba A. Gli1 is a target of Sonic hedgehog that induces ventral neural tube development. *Development.* 1997;124(13):2537–2552.
33. Xie J, Murone M, Luoh SM, Ryan A, Gu Q, Zhang C, et al. Activating Smoothed mutations in sporadic basal-cell carcinoma. *Nature.* 1998;391(6662):90–92. doi: 10.1038/34201
34. Aszterbaum M, Rothman A, Johnson RL, Fisher M, Xie J, Bonifas JM, et al. Identification of mutations in the human PATCHED gene in sporadic basal cell carcinomas and in patients with the basal cell nevus syndrome. *J Invest Dermatol.* 1998;110(6):885–888. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00222.x
35. Danhof R, Lewis K, Brown M. Small Molecule Inhibitors of the Hedgehog Pathway in the Treatment of Basal Cell Carcinoma of the Skin. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(2):195–207. doi: 10.1007/s40257-017-0319-4
36. Nilsson M, Undén AB, Krause D, Malmqwist U, Raza K, Zaphiropoulos PG, et al. Induction of basal cell carcinomas and trichoepitheliomas in mice overexpressing GLI-1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(7):3438–3443. doi: 10.1073/pnas.050467397
37. Sheng H, Goich S, Wang A, Grachtchouk M, Lowe L, Mo R, et al. Dissecting the oncogenic potential of Gli2: deletion of an NH(2)-terminal fragment alters skin tumor phenotype. *Cancer Res.* 2002;62(18):5308–5316.
38. Di Magno L, Coni S, Di Marcotullio L, Canettieri G. Digging a hole under Hedgehog: downstream inhibition as an emerging anticancer strategy. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1856(1):62–72. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.06.003
39. Pietrobono S, Gagliardi S, Stecca B. Non-canonical Hedgehog Signaling Pathway in Cancer: Activation of Gli Transcription Factors Beyond Smoothed. *Front Genet.* 2019;10:556. doi: 10.3389/fgene.2019.00556
40. Di Magno L, Coni S, Di Marcotullio L, Canettieri G. Digging a hole under Hedgehog: downstream inhibition as an emerging anticancer strategy. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1856(1):62–72. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.06.003
41. Atwood SX, Chang AL, Oro AE. Hedgehog pathway inhibition and the race against tumor evolution. *J Cell Biol.* 2012;199(2):193–197. doi: 10.1083/jcb.201207140
42. DiDonato JA, Mercurio F, Karin M. NF- κ B and the link between inflammation and cancer. *Immunol Rev.* 2012;246(1):379–400. doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01099.x
43. Mazzà D, Infante P, Colicchia V, Greco A, Alfonsi R, Siler M, et al. PCAF ubiquitin ligase activity inhibits Hedgehog/Gli1 signaling in p53-dependent response to genotoxic stress. *Cell Death Differ.* 2013;20(12):1688–1697. doi: 10.1038/cdd.2013.120
44. Riobó NA, Lu K, Ai X, Haines GM, Emerson CP Jr. Phosphoinositide 3-kinase and Akt are essential for Sonic Hedgehog signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(12):4505–4510. doi: 10.1073/pnas.0504337103
45. Atwood SX, Sarin KY, Whitson RJ, Li JR, Kim G, Rezaee M, et al. Smoothed variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell.* 2015;27(3):342–353. doi: 10.1016/j.ccell.2015.02.002
46. Zhang H, Pasolli HA, Fuchs E. Yes-associated protein (YAP) transcriptional coactivator functions in balancing growth and differentiation in skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(6):2270–2275. doi: 10.1073/pnas.1019603108
47. Zhao B, Li L, Lei Q, Guan KL. The Hippo-YAP pathway in organ size control and tumorigenesis: an updated version. *Genes Dev.* 2010;24(9):862–874. doi: 10.1101/gad.1909210
48. Furth N, Aylon Y, Oren M. p53 shades of Hippo. *Cell Death Differ.* 2018;25(1):81–92. doi: 10.1038/cdd.2017.163
49. van Amerongen R, Nusse R. Towards an integrated view of Wnt signaling in development. *Development.* 2009;136(19):3205–3214. doi: 10.1242/dev.033910
50. Lo Muzio L, Pannone G, Staibano S, Mignogna MD, Grieco M, Ramires P, et al. WNT-1 expression in basal cell carcinoma of head and neck. An immunohistochemical and confocal study with regard to the intracellular distribution of beta-catenin. *Anticancer Res.* 2002;22(2A):565–576.
51. El-Bahrawy M, El-Masry N, Alison M, Poulosom R, Fallowfield M. Expression of beta-catenin in basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2003;148(5):964–970. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05240.x

52. Watt FM, Estrach S, Ambler CA. Epidermal Notch signalling: differentiation, cancer and adhesion. *Curr Opin Cell Biol.* 2008;20(2):171–179. doi: 10.1016/j.ceb.2008.01.010
53. Jayaraman SS, Rayhan DJ, Hazany S, Kolodney MS. Mutational landscape of basal cell carcinomas by whole-exome sequencing. *J Invest Dermatol.* 2014;134(1):213–220. doi: 10.1038/jid.2013.276
54. Nicolas M, Wolfer A, Raj K, Kummer JA, Mill P, van Noort M, et al. Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin. *Nat Genet.* 2003;33(3):416–421. doi: 10.1038/ng1099
55. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004;116(2):281–297. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5
56. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.* 2009;19(1):92–105. doi: 10.1101/gr.082701.108
57. Sand M, Sand D, Altmeyer P, Bechara FG. MicroRNA in non-melanoma skin cancer. *Cancer Biomark.* 2012;11(6):253–257. doi: 10.3233/CBM-2012-0274
58. Heffelfinger C, Ouyang Z, Engberg A, Leffell DJ, Hanlon AM, Gordon PB, et al. Correlation of Global MicroRNA Expression With Basal Cell Carcinoma Subtype. *G3 (Bethesda).* 2012;2(2):279–286. doi: 10.1534/g3.111.001115
59. Sonkoly E, Lovén J, Xu N, Meisgen F, Wei T, Brodin P, et al. MicroRNA-203 functions as a tumor suppressor in basal cell carcinoma. *Oncogenesis.* 2012;1(3):e3. doi: 10.1038/oncsis.2012.3
60. Sand M, Bechara FG, Gambichler T, Sand D, Friedländer MR, Bromba M, et al. Next-generation sequencing of the basal cell carcinoma miRNome and a description of novel microRNA candidates under neoadjuvant vismodegib therapy: an integrative molecular and surgical case study. *Ann Oncol.* 2016;27(2):332–338. doi: 10.1093/annonc/mdv551
61. Goradel NH, Asghari MH, Moloudizargari M, Negahdari B, Haghi-Aminjan H, Abdollahi M. Melatonin as an angiogenesis inhibitor to combat cancer: Mechanistic evidence. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017;335:56–63. doi: 10.1016/j.taap.2017.09.022
62. Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, Alitalo K. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res.* 2000;60(2):203–212.
63. Wang Z, Dabrosin C, Yin X, Fuster MM, Arreola A, Rathmell WK, et al. Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy. *Semin Cancer Biol.* 2015;35 Suppl(Suppl):S224–S243. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.01.001
64. Coultas L, Chawengsaksophak K, Rossant J. Endothelial cells and VEGF in vascular development. *Nature.* 2005;438(7070):937–945. doi: 10.1038/nature04479
65. Angara K, Borin TF, Arbab AS. Vascular Mimicry: A Novel Neovascularization Mechanism Driving Anti-Angiogenic Therapy (AAT) Resistance in Glioblastoma. *Transl Oncol.* 2017;10(4):650–660. doi: 10.1016/j.tranon.2017.04.007
66. Chung AS, Ferrara N. Developmental and pathological angiogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011;27:563–584. doi: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154002
67. Seaman S, Stevens J, Yang MY, Logsdon D, Graff-Cherry C, St Croix B. Genes that distinguish physiological and pathological angiogenesis. *Cancer Cell.* 2007;11(6):539–554. doi: 10.1016/j.ccr.2007.04.017
68. Bielenberg DR, Zetter BR. The Contribution of Angiogenesis to the Process of Metastasis. *Cancer J.* 2015;21(4):267–273. doi:10.1097/PPO.0000000000000138
69. Sand M, Bromba A, Sand D, Gambichler T, Hessam S, Becker JC, et al. Dicer Sequencing, Whole Genome Methylation Profiling, mRNA and smallRNA Sequencing Analysis in Basal Cell Carcinoma. *Cell Physiol Biochem.* 2019;53(5):760–773. doi: 10.33594/000000171
70. Pakravan K, Babashah S, Sadeghizadeh M, Mowla SJ, Mossahebi-Mohammadi M, Ataei F, et al. MicroRNA-100 shuttled by mesenchymal stem cell-derived exosomes suppresses in vitro angiogenesis through modulating the mTOR/HIF-1 α /VEGF signaling axis in breast cancer cells. *Cell Oncol (Dordr).* 2017;40(5):457–470. doi: 10.1007/s13402-017-0335-7
71. Mogilyansky E, Rigoutsos I. The miR-17/92 cluster: a comprehensive update on its genomics, genetics, functions and increasingly important and numerous roles in health and disease. *Cell Death Differ.* 2013;20(12):1603–1614. doi: 10.1038/cdd.2013.125
72. Sand M, Skrygan M, Sand D, Georgas D, Hahn SA, Gambichler T, et al. Expression of microRNAs in basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2012;167(4):847–855. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11022.x
73. Ma H, Pan JS, Jin LX, Wu J, Ren YD, Chen P, et al. MicroRNA-17~92 inhibits colorectal cancer progression by targeting angiogenesis. *Cancer Lett.* 2016;376(2):293–302. doi:10.1016/j.canlet.2016.04.011
74. Teh MT, Wong ST, Neill GW, Ghali LR, Philpott MP, Quinn AG. FOXM1 is a downstream target of Gli1 in basal cell carcinomas. *Cancer Res.* 2002;62(16):4773–4780.
75. Li Y, Zhang D, Wang X, Yao X, Ye C, Zhang S, et al. Hypoxia-inducible miR-182 enhances HIF1 α signaling via targeting PHD2 and FIH1 in prostate cancer. *Sci Rep.* 2015;5:12495. doi:10.1038/srep12495
76. Wan C, Li Y. Integrative analysis of mRNA-miRNA-TFs reveals the key regulatory connections involved in basal cell carcinoma. *Arch Dermatol Res.* 2020;312(2):133–143. doi: 10.1007/s00403-019-02002-y
77. Li Y, Cai B, Shen L, Dong Y, Lu Q, Sun S, et al. MiRNA-29b suppresses tumor growth through simultaneously inhibiting angiogenesis and tumorigenesis by targeting Akt3. *Cancer Lett.* 2017;397:111–119. doi: 10.1016/j.canlet.2017.03.032
78. Sawada Y, Nakamura M. Daily Lifestyle and Cutaneous Malignancies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5227. doi: 10.3390/ijms22105227
79. Fania L, Didona D, Morese R, Campana I, Coco V, Di Pietro FR, et al. Basal Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines.* 2020;8(11):449. doi: 10.3390/biomedicines8110449
80. Axelson M, Liu K, Jiang X, He K, Wang J, Zhao H, et al. (2013). U.S. Food and Drug Administration approval: vismodegib for recurrent, locally advanced, or metastatic basal cell carcinoma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research,* 19(9); 2289–2293. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1956
81. Casey D, Demko S, Shord S, Zhao H, Chen H, He K, et al. (2017). FDA Approval Summary: Sonidegib for Locally Advanced Basal Cell Carcinoma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research,* 23(10), 2377–2381. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2051

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Анализ литературы, сбор, анализ, интерпретация данных — Р.Р. Сайтбурханов; анализ литературных данных, формирование структуры статьи — И.Н. Кондрахина; редактирование статьи — А.А. Кубанов, отбор литературных данных, подготовка к публикации — К.И. Плахова.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Literature analysis, data collection, analysis, and interpretation — Rifat R. Saytburkhanov; literature analysis, formation of the structure of the article — Irina N. Kondrakhina; editing — Alexey A. Kubanov; selection of literature data, preparation for publication — Xenia I. Plakhova.

Информация об авторах

***Сайтбурханов Рифат Рафаилович** — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6132-5632>; eLibrary SPIN: 1149-2097; e-mail: rifat03@yandex.ru

Кубанов Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Кондрахина Ирина Никифоровна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com

Плахова Ксения Ильинична — д.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plahova@cnikvi.ru

Information about the authors

***Rifat R. Saytburkhanov** — dermatovenereologist; address: 3 bldg 6, Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6132-5632>; eLibrary SPIN: 1149-2097; e-mail: rifat03@yandex.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: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Irina N. Kondrakhina — MD, Cand. (Sci.) Med.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com

Xenia I. Plakhova — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plahova@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 15.09.2021

Принята к публикации: 30.09.2021

Дата публикации: 15.10.2021

Submitted: 15.09.2021

Accepted: 30.09.2021

Published: 15.10.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1255>

Нормализация эпидермального барьера как способ патогенетической терапии атопического дерматита у детей

© Заславский Д.В.^{2*}, Соболев А.В.³, Скрек С.В.¹, Юновидова А.А.^{3,4}, Зеянина М.И.^{3,4}, Машука Д.М.⁴, Стародубцева Д.А.², Шиманская М.Л.², Зяблова Д.Д.², Хамнагдаева А.С.²

¹ Дерматологическая служба университетского госпиталя Энри Мондор
94000, Франция, Кретей, авеню дю Марешаль де Латр де Тассиньи, д. 51

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

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47

⁴ ООО «Клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна»
191123, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Рылеева, д. 24

Обоснование. Ключевым звеном в патогенезе атопического дерматита является нарушение барьерной функции кожи. Искусственное увлажнение кожи эмолентами является основой терапии при заболевании. Разработка комплексных методов лечения пациентов с атопическим дерматитом с учетом патогенетических механизмов возникновения заболевания, его стадийности является актуальной задачей современной дерматологии.

Цель исследования. Целью клинического исследования являлась оценка эффективности и переносимости косметического средства крема Адмера при регулярном применении в составе комплексной терапии у детей с атопическим дерматитом.

Методы. В статье приведены результаты открытого проспективного наблюдательного несравнительного исследования эффективности и безопасности крема Адмера у пациентов детского возраста с атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести, проведенного на базе французской Клиники кожных болезней Пьера Волькенштейна в период июнь — август 2020 г.

Результаты. В исследование вошли 35 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет включительно. В ходе клинического исследования было продемонстрировано статистически значимое снижение суммарного балла индекса Severity scoring of atopic dermatitis (SCORAD). Среднее значение данного показателя снизилось на 33% со значения $36,2 \pm 12,3$ на визите скрининга до $24,2 \pm 11,4$ на визите 3, ($p < 0,001$). Оценка динамики индекса Eczema area and severity index (EASI) показала значительное снижение суммарного балла показателя через 14 и 28 дней терапии относительно исходного уровня ($p < 0,001$).

Изучаемое косметическое средство хорошо переносилось пациентами. В ходе настоящего исследования было зарегистрировано 3 нежелательных явления у 2 пациентов. Согласно экспертному мнению, зарегистрированные нежелательные явления не были связаны с нанесением исследуемого косметического средства. Зарегистрированные нежелательные явления представляли собой желудочно-кишечные нарушения и включали случаи диареи, боли в животе и на момент окончания исследования полностью разрешились.

Заключение. Оценка результатов проведенного исследования показала высокую эффективность и безопасность применения исследуемого косметического средства в качестве увлажняющего средства: четырехнедельная терапия приводит к уменьшению выраженности проявлений и степени тяжести атопического дерматита, снижению интенсивности зуда, повышению уровня гидратации кожи.

Ключевые слова: филагринол, эмоленты, крем, атопический дерматит.

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

Источник финансирования: исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Др. Редди'сЛабораторис Лтд.».

Для цитирования: Заславский Д.В., Соболев А.В., Скрек С.В., Юновидова А.А., Зеянина М.И., Машука Д.М., Стародубцева Д.А., Шиманская М.Л., Зяблова Д.Д., Хамнагдаева А.С. Нормализация эпидермального барьера как способ патогенетической терапии атопического дерматита у детей. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):52–65. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1255>



Normalization of the epidermal barrier as a method of pathogenetic therapy of Atopic Dermatitis in children

© Denis V. Zaslavsky^{2*}, Aleksey V. Sobolev³, Sergey V. Skrek¹, Anastasiya A. Yunovidova^{3,4}, Maria I. Zelianina^{3,4}, Dana M. Mashuka⁴, Darya A. Starodubceva², Maria L. Shimanskaya², Darya D. Zyablova², Ayalga S. Khamnagdaeva²

¹ Dermatological Service of the Henri Mondor University Hospital
Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 51, 94000, Créteil, France

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

³ North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov
Piskarevskiy prosp., 47, 195067, Saint Petersburg, Russia

⁴ The Pierre Wolkenstein French Dermatological Clinic, LLC
Ryleeva str., 24, 191123, Saint Petersburg, Russia

Background. A key link in the pathogenesis of atopic dermatitis is a violation of the barrier function of the skin. Artificial skin moisturizing with emollients is the basis of palliative therapy for the disease.

Aims. The purpose of the study was to assess the effectiveness and tolerability of the cosmetic product Admera.

Materials and methods. The article presents the results of an open non-comparative prospective observational study of the efficacy and safety of Admera cream in pediatric patients with mild to moderate atopic dermatitis, conducted at the Pierre Wolkenstein Clinic for Skin Diseases in June-August 2020.

Results. The study included 35 patients aged 4 to 17 years. The study included 35 patients aged 4 to 17 years inclusive. The clinical study demonstrated a statistically significant decrease in the Severity scoring of atopic dermatitis (SCORAD) index total score. The average value of this indicator decreased by 33% from the value 36.2 ± 12.3 at the screening visit to 24.2 ± 11.4 at the visit 3 ($p < 0.001$). Assessment of the dynamics of the Eczema area and severity index (EASI) index showed a significant decrease in the total score of the indicator after 14 and 28 days of therapy relative to the baseline ($p < 0.001$). The cosmetic product studied was well tolerated by patients. During the present study, 3 adverse events were reported in 2 patients. According to expert opinion, the recorded undesirable phenomena were not associated with the application of the studied cosmetic product. Reported adverse events were gastrointestinal disorders and included cases of diarrhea, abdominal pain and at the end of the study completely

Conclusions. Evaluation of the results of the study showed high efficacy and safety of the study drug as a moisturizing agent: four-week therapy leads to a decrease in the severity of Atopic dermatitis manifestations, a decrease in the intensity of pruritus, an increase in the level of skin hydration in the T-zone and on the patient's body.

Keywords: filagrinol, emollients, cream, atopic dermatitis, filament aggregating protein.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Source of funding: the research was carried out with the support of Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

For citation: Zaslavsky DV, Sobolev AV, Skrek SV, Yunovidova AA, Zelianina MI, Mashuka DM, Starodubceva DA, Shimanskaya ML, Zyablova DD, Khamnagdaeva AS. Normalization of the epidermal barrier as a method of pathogenetic therapy of Atopic Dermatitis in children. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(5):52–65. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1255>



Обоснование

Атопический дерматит — хроническое воспалительное заболевание, развивающееся у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, имеющее рецидивирующее течение с возрастными особенностями клинических проявлений и характеризующееся экссудативными или лихеноидными высыпаниями, повышением сывороточного IgE и гиперчувствительностью к специфическим (аллергенным) и неспецифическим раздражителям [1].

Атопический дерматит — одно из самых распространенных заболеваний детского возраста, поражающее приблизительно от 15 до 20% детей и от 1 до 7% взрослых. Дебют обычно происходит у 45% детей грудного возраста в течение первых 6 мес. жизни, на первом году жизни у 60% и до 5-летнего возраста у 85% больных [2, 3].

Атопический дерматит может иметь гистологическую картину острого, подострого или хронического спонгиоза дерматита. Полагают, однако, что, в отличие от других спонгиозных дерматитов, в частности от аллергического дерматита, для атопического дерматита характерны: акантоз, выраженная васкуляризация сосочкового слоя дермы, отсутствие или незначительное количество эозинофилов в дермальном инфильтрате. Кроме того, у пациентов с атопическим дерматитом в клинически здоровой коже отмечается рыхлый поверхностный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, гистиоцитов и эозинофилов [4].

В результате молекулярно-генетических исследований у пациентов с атопическим дерматитом были выявлены мутации гена белка филаггрина (FLG), ведущие к нарушению барьерной функции кожи, а также мутации, способствующие сверхэкспрессии генов аллергического

воспаления. Мутации гена, кодирующего белок филаггрина, наблюдаются у 2/3 пациентов с атопическим дерматитом. Структурные изменения гена ассоциированы с утратой функции FLG и являются основным звеном патогенеза развития данного заболевания [5].

Известно, что в норме FLG регулирует процесс кератинизации в клетках эпидермиса, способствуя агрегации отдельных разрозненных филаментов, составляющих цитоскелет клеток, в единый комплекс (от англ. fillaggrin, filament aggregating protein — способствующий агрегации филаментов). Результатом этого является формирование богатых белком постклеточных структур, не имеющих органелл, называемых корнеоцитами. Ген, кодирующий FLG, находится на длинном плече хромосомы 1 (1q21). Филаггрин образуется путем дефосфорилирования из полимерного белка профилаггрина, который содержит от 10 до 12 структурных мономеров. Меньшее количество мономеров в молекуле профилаггрина (то есть 10 против 12) определяет повышенный риск развития атопического дерматита [6].

На границе зернистого и рогового слоев профилаггрин-полимеры расщепляются на FLG-мономеры с помощью определенных протеаз, таких как ксазаза 1. Затем эти мономеры организуют полипептидные филаменты кератина для укрепления рогового слоя. В конечном итоге в верхней части рогового слоя FLG деградирует с образованием свободных аминокислот — уроганиновой (UCA) и пирролидонкарбоновой кислот (PCA). Данные молекулы образуют натуральный увлажняющий фактор (natural moisturizing factor, NMF), который способствует удержанию воды и гидратации кожи, а также поддержанию кислого pH эпидермиса [7] (рис. 1).

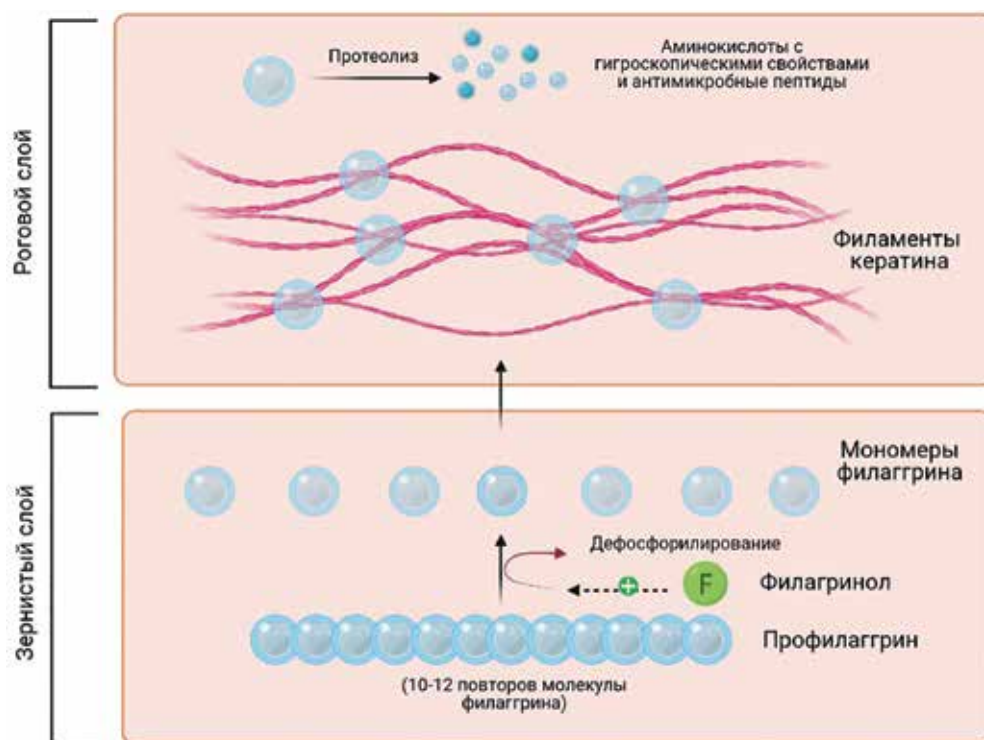


Рис. 1. Схематическое изображение процесса созревания молекулы филаггрина и ее биодegradации

Fig. 1. A schematic of the process of formation of the filaggrin molecule and its biodegradation

Кроме того, при деградации белковой молекулы образуется натуральный увлажняющий фактор, основные функции которого — увлажнение рогового слоя эпидермиса и поддержание кислого pH кожи.

Снижение уровня филаггина в эпидермисе приводит к формированию щелей между кератиноцитами, что неизменно способствует потере влаги. Как правило, температура кожи в очагах поражения из-за локального воспаления выше, чем в здоровых тканях, что, в свою очередь, дополнительно способствует испарению жидкости. У пациентов с атопическим дерматитом увеличивается трансэпидермальная потеря жидкости, недостаток филаггина приводит к истончению подкожно-жирового слоя — депо влаги, нарушению работы сальных желез, а также процессов клеточного деления [8]. Попадая в кожу сквозь микротрещины, экзогенные аллергены способствуют гиперсенсibilизации, запуская иммунный ответ, лежащий в основе хронического воспаления при атопическом дерматите (рис. 2).

Еще одним свойством филаггина является его способность ограничивать рост золотистого стафилококка, обеспечивая нормальный состав микробиома кожи и поддерживая физиологический уровень кислотности эпидермиса [9, 10].

Воздействие факторов среды и вторичной пиодермии выступает в качестве пускового триггера и провоцирует обострения атопического дерматита у лиц с наследственной предрасположенностью, обуславливая хроническое течение болезни [11]. Воздействие внешних раздражителей на кожу с ослабленными барьерными свойствами приводит к формированию хронического

воспаления, вызывающего зуд. В свою очередь, стойкое воспаление дополнительно снижает барьерную функцию кожи, что приводит к возникновению патологической положительной обратной связи между эпидермисом и иммунной системой, формируя порочный круг патогенеза атопического дерматита [12].

В коже пациентов с атопическим дерматитом снижены содержание связывающих воду компонентов и гидратация рогового слоя эпидермиса, повышена ТЭПВ, значение pH демонстрирует тенденцию к повышению, что, в свою очередь, усиливает функцию сериновых протеаз калликреина 5 (kallikrein 5 KLK5), калликреина 7 (KLK7) и калликреина 14 (KLK14), которые ответственны за отшелушивание корнеоцитов [10, 13].

Применение эмолюентов позволяет прервать сформировавшийся цикл, восполнить водный баланс кожного покрова, восстановить его защитные свойства, уменьшить проявления воспаления и предупредить присоединение вторичной инфекции. Использование эмолюентов в качестве увлажняющих и смягчающих средств обосновано для всех пациентов с атопическим дерматитом независимо от степени тяжести заболевания [3].

Защитные свойства эмолюентов предопределяются молекулами, входящими в их состав. Крем Адмера имеет химический состав, свойства которого направлены на коррекцию эпидермальных показателей кожи. Компоненты Адмера крема включают: филаггинол — 5%, церамид РС 104 — 1%, ниацинамид — 4%, 18-бета-глицирретиную кислоту — 1%, масла ши — 1%, манго — 0,5%, какао — 0,5%, алоэ — 0,5% — и позволяют оказывать комбинированное действие на кожу.

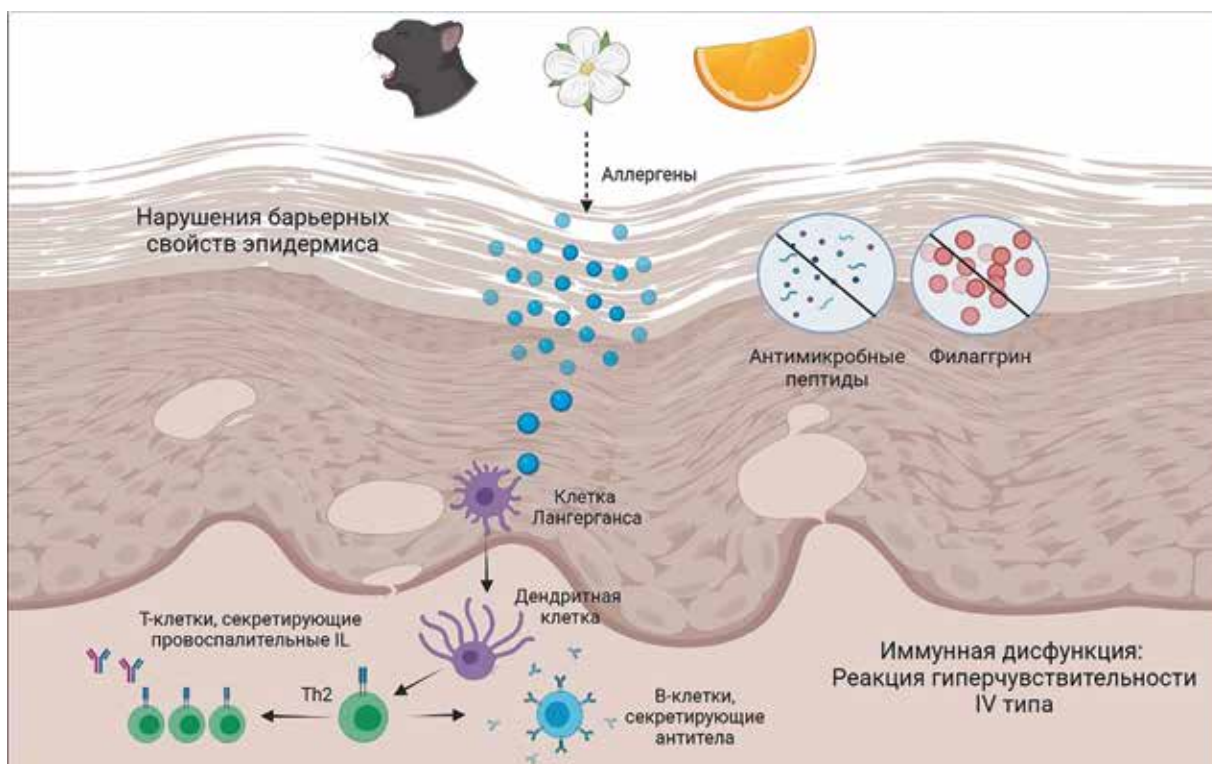


Рис. 2. Нарушение барьерных свойств эпидермиса ведет к формированию микротрещин, позволяющих аллергенам попадать вглубь кожного покрова, формируя реакции гиперсенсibilизации

Fig. 2. Violation of the barrier characteristics of the epidermis leads to the formation of microcracks that allow allergens to penetrate the depths of the skin, forming hypersensitivity reactions

Филаггрина является модулятором активности филаггрина, стимулирует его выработку. Его молекулы способны активировать ферменты АТФ-азы, участвующие в дефосфорилировании профилаггрина. Филаггрина также увеличивает концентрацию в кератиноцитах зернистого слоя гликопротеина, богатого гистидином (HRG). Этот белок взаимодействует с филаментами кератогиалиновых гранул, формируя плотно упакованные микрофибриллы, что благотворно влияет на состояние кожи и обеспечивает увлажнение ее поверхности [14] (см. рис. 1).

Ниацинамид, также известный как никотинамид или витамин В3, способен улучшать функционирование кожного барьера за счет повышения уровня керамидов и прочих межклеточных липидов эпидермиса, а также способствует повышению экспрессии исходного фермента в биосинтезе сфинголипидов серин-пальмитойл-трансферазы [15].

Церамид РС 104 относится к природным липидам и вместе с жирными кислотами и холестерином формирует защитный слой кожи. Церамиды представляют собой ключевой компонент межклеточных липидов рогового слоя эпидермиса. Уровни керамидов в коже у пациентов с атопическим дерматитом снижены [15].

18-бета-глицирретиновая кислота — это тритерпеноид, получаемый из корня солодки. Она обладает противовоспалительными, противовирусными свойствами. Согласно результатам предшествующих исследований, глицирретиновая кислота может снижать воспаление за счет подавления экспрессии поверхностных маркеров и медиаторов воспаления, стимулируемых липополисахаридами зрелых дендроцитов [16].

Масла ши, манго, какао и алоэ являются природными компонентами, которые способствуют восстановлению защитной липидной пленки, предотвращая излишнюю потерю влаги, смягчают и придают коже эластичность [17].

Крем Адмера не содержит парабенов, красителей, минеральных масел и спирта, вызывающих раздражение кожи.

На базе французской Клиники кожных болезней Пьера Волькенштейна в период июнь — август 2020 г. было проведено открытое проспективное наблюдательное несравнительное исследование, направленное на изучение эффективности и безопасности применения эмоленга Адмера крем («Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия) на протяжении 4 недель в составе комплексной терапии (бальнео- и антибактериальная терапия) атопического дерматита легкой и средней степени тяжести у детей разных возрастных групп. Протокол клинического исследования, информационный листок пациента и форма информированного согласия были утверждены на заседании локального этического комитета ООО «Клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна» (выписка из протокола 06/2020 от 20 июня 2020 г.).

Целью клинического исследования являлась оценка эффективности и переносимости косметического средства Адмера (крем) при регулярном применении в составе комплексной терапии у детей с атопическим дерматитом.

Материалы и методы

В проведенном открытом проспективном наблюдательном несравнительном исследовании приняли

участие 35 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 4 до 17 лет включительно с диагнозом атопический дерматит легкой и средней степени тяжести, неосложненной формы. Средний возраст пациентов составил $8,6 \pm 3,4$ года. Длительность исследования составила 28 дней.

Диагноз атопический дерматит устанавливался на основании критериев Дж. М. Ханифин (J. M. Hanifin) и Г. Райка (G. Rajka) (1980 г.). Тяжесть заболевания устанавливалась на основании значения индекса SCORAD (легкая степень — менее 25 баллов, средняя степень — от 25 до 50 баллов, тяжелая — более 50 баллов).

Критериями включения также были:

- стадия атопического дерматита: стадия выраженных клинических проявлений (период обострения) без мокнутия и присоединения вторичной инфекции или стадия неполной ремиссии (заболевание контролируется, но имеются небольшие очаги поражения в виде инфильтрации, лихенизации, сухости кожи);
- распространенность кожного процесса: ограниченно-локализованный процесс;
- клинико-морфологические формы атопического дерматита: экссудативная или эритематозно-сквамозная или эритематозно-сквамозная с лихенификацией или лихеноидная;
- наличие клинических проявлений атопического дерматита, требующих применения увлажняющих средств без применения глюкокортикостероидов.

Пациенты после подписания формы информированного согласия наблюдались в амбулаторных условиях в течение 28 дней. Для дальнейшего анализа использовались данные, полученные на 3 визитах (визит 1 — скрининг, день 1; визит 2 — день 14 ± 1 ; визит 3 — день 28 ± 2).

Согласно протоколу клинического исследования крем следовало наносить не реже одного раза в день тонким слоем на чистую и сухую кожу как непосредственно на высыпания, так и на здоровую кожу. Дополнительные аппликации крема следовало также наносить после контакта с водой. Способ применения исследуемого продукта соответствовал рекомендациям, представленным в аннотации к косметическому средству [18]. Средняя частота нанесения продукта соответствовала стандартным рекомендациям об использовании эмоленгов при атопическом дерматите [3].

В рамках комплексной терапии в числе разрешенных препаратов и процедур в данном исследовании могли использоваться:

- антимикробные препараты для наружного применения, например наружные средства, содержащие соединения серебра, водные растворы анилиновых красителей;
- ежедневные ванны с теплой водой ($27-30$ °С) в течение 5 минут с мягким мылом pH 5–5,5 и с последующим нанесением на влажную кожу эмоленга Адмера крем.

На этапе планирования клинического исследования предполагалось, что применение дерматокосметического средства Адмера у детей разных возрастных групп с атопическим дерматитом на фоне применения комплексной терапии будет содействовать более эффективному устранению симптомов заболевания, в частности, способствуя увлажнению и смягчению кожи, а также ослаблению субъективных ощущений.

С клинической точки зрения оценивались следующие параметры:

- Оценка выраженности (степени тяжести) атопического дерматита осуществлялась с учетом значения индекса SCORAD в начале исследования, полученного на скрининге, на 14-е сутки от начала исследования и в конце исследования на 28-е сутки. Уменьшение индекса SCORAD на $\geq 25\%$ соответствовало значимому эффекту при лечении атопического дерматита.
- В качестве дополнительных критериев оценивалась динамика индекса EASI, IGA, интенсивности ксероза через 14 и 28 дней терапии по сравнению с исходным значением по данным ВАШ (визуальной-аналоговой шкалы).
- Также оценивалась частота применения крема Адмера и удовлетворенность от его применения на 28-й день терапии посредством психометрической шкалы Ликерта. По завершении курса применения крема оценивались его органолептические свойства.

В качестве объективных методик использовались инструментальные методы оценки индексов трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ) методом вапометрии, прямая оценка влажности кожи методом корнеометрии и изменения pH кожи при помощи мультифункционального аппарата MultiSkinTestCenterMC 750 с возможностью измерения широкого спектра параметров кожи. Вапометрия, корнеометрия и pH-метрия проводились на различных участках кожи: щека, Т-зона, туловище, плечи, кисти, нижние конечности.

В рамках клинического исследования была организована обучающая программа при атопическом дерматите: избегание раздражителей, таких как мыло, шерсть животных, аллергены, химические вещества и других; соблюдение температурного режима помещения и режима влажности; пищевая культура; санитарная уборка домашних помещений; контакты с животными; поведение в период цветения растений и другие рекомендации были даны пациентам и их родителям.

Выбор метода статистического анализа определялся типом исходных данных, видом распределения. Демографические и другие исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, обобщены с помощью описательной статистики. Категориальные (качественные) данные описаны с помощью частот, процентов или долей. Интервальные (количественные) данные описаны с помощью: среднего арифметического, стандартного отклонения, медианы, нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей, минимума, максимума и коэффициента вариации. Основной популяцией для оценки критериев эффективности являлась популяция по протоколу (PP).

В исследовании проверялась гипотеза о значимом улучшении после применения исследуемого косметического средства относительно исходного уровня (отсутствия «равенства»). В качестве первичного критерия эффективности был выбран показатель: «Динамика индекса SCORAD через 28 дней терапии по сравнению с исходным значением, полученным на скрининге».

Для оценки динамики количественных данных сравнение значений с исходным уровнем проводилось с помощью непараметрического Т-критерия Вилкоксона для зависимых выборок при распределении данных, отличном от нормального, или с помощью

параметрического t-критерия Стьюдента для зависимых выборок, если данные на каждом визите соответствовали нормальному закону распределения. Проверка на соответствие нормальному закону распределения проводилась с использованием критерия Шапиро — Уилка.

Для тестирования гипотезы о значимом улучшении после применения исследуемого косметического средства при уровне значимости $\alpha = 0,05$ (5%) для обеспечения мощности 80% объем выборки был рассчитан для первичного критерия эффективности индекса SCORAD с учетом несравнительного одностороннего дизайна и составил 29 пациентов, с учетом возможного выбывания планировалось включить в исследование дополнительных пациентов. Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования для статистической обработки данных R (версии 3.6.0).

Результаты

В исследование были включены 35 пациентов: 15 мужского пола (42,9%) и 20 женского (57,1%), в возрасте от 4 до 17 лет с диагностированным атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести, соответствующие всем критериям отбора. Средний возраст составил $9,7 \pm 3,5$ года ($M \pm \delta$, где M — среднее арифметическое, δ — стандартное отклонение).

У 25,7% пациентов зарегистрирован прием предшествующей терапии препаратами групп топических ГКС (I и II степени потентности), антигистаминных препаратов, прочих эмолентов. Число пациентов с установленными предшествующими или сопутствующими заболеваниями или аллергическими реакциями составило 45,7%.

В ходе физикального осмотра у всех пациентов были отмечены отклонения только по результатам оценки состояния кожных покровов и видимых слизистых, что обусловлено наличием основного заболевания атопического дерматита. Каких-либо иных отклонений по результатам осмотра других органов не зарегистрировано ни у одного из участников исследования.

У всех пациентов были оценены исходные параметры, необходимые для последующей оценки эффективности терапии (медианы значений): индекс SCORAD (34,9 балла), индекс EASI (5,5 балла), шкала IGA (2,5 балла), шкала ВАШ для оценки ксероза (5 баллов), индекс ТЭПВ (от 29 до 33 г/м²/ч на различных участках кожи), показатель корнеометрии (27 до 36 ед. на различных участках кожи) и pH кожи (от 5,1 до 5,8 на различных участках кожи). По результатам скрининга все включенные пациенты соответствовали критериям отбора и были допущены к применению терапии в рамках исследования. Оценка комплаентности к исследуемому продукту проводилась на основании данных, представленных в Дневнике пациента.

Согласно значению индекса SCORAD, в группу исследования вошли 15 (42,9%) пациентов с легкой степенью тяжести атопического дерматита и 20 пациентов (57,1%), у которых течение с атопическим дерматитом было расценено как среднетяжелое.

По полученным данным, среднее арифметическое значение суммарного балла индекса SCORAD на скрининге составило $36,2 \pm 12,3$. Через 28 дней терапии среднее значение данного показателя равнялось $24,2 \pm 11,4$ балла. По результатам сравнения с исходным уровнем (визит 1) с помощью Т-критерия Вилкоксона

через 28 ± 2 дня (визит 3) терапии отмечено статистически значимое снижение суммарного балла по индексу SCORAD ($p < 0,001$) (рис. 3).

Разница средних значений между визитами 3 и 1 и 95% двусторонний доверительный интервал (ДИ) для разности средних составили $-11,946$ ($-14,323$; $-9,568$). Поскольку ДИ не содержит в себе 0, то гипотеза об отсутствии «равенства» выполняется.

Оценка распространенности и тяжести атопического дерматита по индексу EASI основывалась на установлении процента пораженной поверхности тела и степени тяжести ключевых симптомов: эритемы, инфильтрации, папул, отека, эксфолиаций, лихенификации. Чем более высокий балл был получен по указанному индексу, тем более выраженными являлись проявления атопического дерматита. На основании анализа индекса EASI оценивался вторичный критерий эффективности: динамика индекса EASI через 14 и 28 дней терапии по сравнению с исходным значением, полученным на скрининге.

Среднее значение индекса EASI на визите скрининга составило $6,4 \pm 4,3$, через 14 и 28 дней терапии зафиксировано статистически значимое снижение среднего значения индекса до $5,9 \pm 3,2$ и $3,9 \pm 2,8$ соответственно ($p < 0,001$) (рис. 4). В частности, степень выраженности таких клинических симптомов, как эритема и инфильтрация, в среднем уменьшились более чем на 62%.

В качестве вторичного критерия эффективности рассматривался показатель оценки степени поражения кожи у пациентов на основании шкалы IGA, отражавшей выраженность эритемы, утолщения (уплотнения) кожи и шелушения. Чем более высокий балл был получен

по указанному индексу, тем более тяжелыми были поражения кожи. Оценка поражения кожи и тяжести атопического дерматита, проведенная по индексу IGA, показала, что на скрининге средний балл по шкале составил $2,5 \pm 0,4$: у 11% пациентов была зарегистрирована практически чистая кожа (степень 1), у 32% — легкая степень тяжести (степень 2), у оставшихся 57% — средняя степень тяжести основного заболевания (степень 3). Значение среднего балла индекса IGA на визите 2 через 2 недели терапии статистически значимо не отличалось от такового на визите 1 ($p \geq 0,05$). После четырех недель терапии различия с исходным уровнем достигли статистической значимости — среднее значение балла равнялось $1,5 \pm 0,5$ ($p = 0,003$); у 2,9% была отмечена чистая кожа (степень 0), у 20% установлена практически чистая кожа (степень 1), количество пациентов с легкой степенью тяжести атопического дерматита (степень 2) по шкале IGA составило 57,1%, а удельный вес пациентов со средней степенью тяжести атопического дерматита (степень 3) снизился до 20% (рис. 5).

Оценка интенсивности ксероза, проводившаяся по 10-балльной ВАШ (визуальная аналоговая шкала), продемонстрировала, что исходно на визите скрининга средний балл составил $5,0 \pm 1,4$. Последующая оценка ксероза по ВАШ через 2 и 4 недели терапии обнаружила статистически значимое снижение среднего балла ($p < 0,001$): $3,9 \pm 1,4$ и $3,0 \pm 1,4$ соответственно (рис. 6). Уже через 2 недели терапии интенсивность ксероза оценивалась на 1 балл у 5,7% пациентов (на скрининге на 1 балл не был оценен ни один случай ксероза), при этом максимальное значение оценки по ВАШ

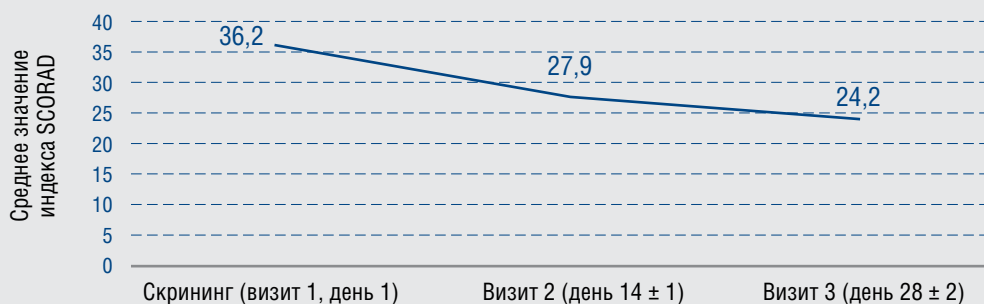


Рис. 3. Динамика значений индекса SCORAD у пациентов с атопическим дерматитом на протяжении всего исследования, средний балл

Fig. 3. Dynamics of SCORAD index score in patients with atopic dermatitis throughout the study

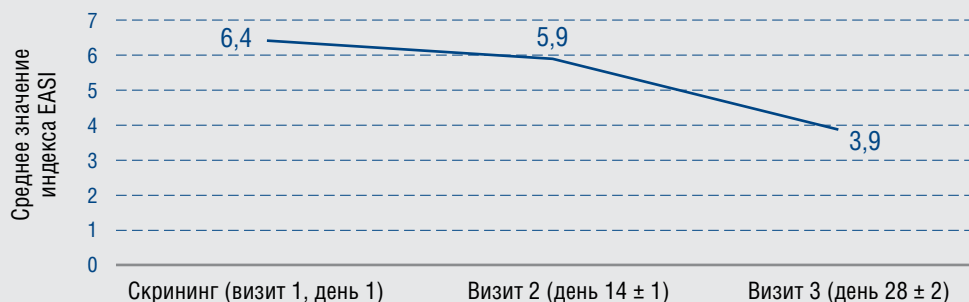
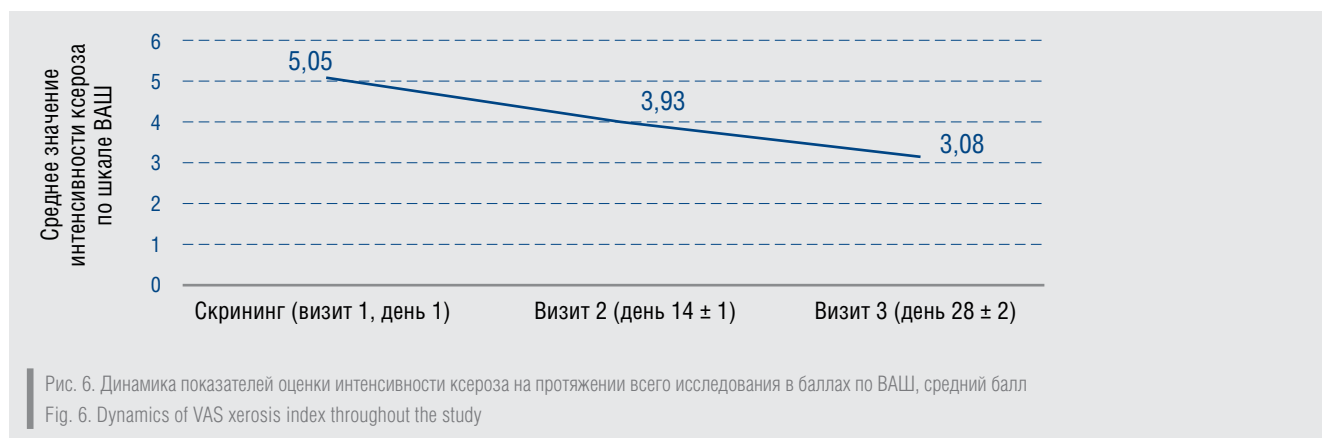
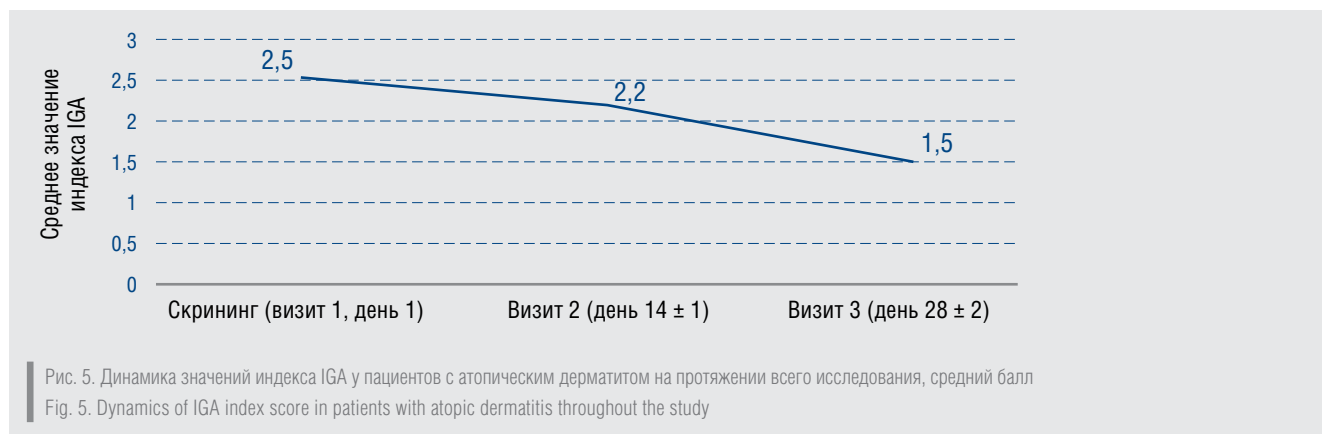


Рис. 4. Динамика значений индекса EASI у пациентов с атопическим дерматитом на протяжении всего исследования, средний балл

Fig. 4. Dynamics of EASI index score in patients with atopic dermatitis throughout the study



уменьшилось с 8 до 6 баллов. Через 4 недели терапии интенсивность ксероза в 1 балл была оценена у 25,7% пациентов, а наибольшая выраженность ксероза достигала только 5 баллов по ВАШ.

Для объективизации данных командой исследователей было принято решение использовать два диагностических метода (инструментальный и клинический).

Проведенный инструментальный анализ параметров кожи при помощи мультифункционального аппарата MultiSkinTestCenterMC 750 показал статистически значимое уменьшение индекса ТЭПВ относительно исходного уровня на теле после 2-й и 4-й недель терапии ($p < 0,001$): на визите 1 среднее значение индекса составило $47,3 \pm 11,1$ г/м²/ч, на визите 2 — $41,6 \pm 8,7$ г/м²/ч, на визите 3 — $31,3 \pm 11,0$ г/м²/ч.

Было также отмечено статистически значимое увеличение уровня гидратации кожи в Т-зоне через 4 недели лечения по сравнению с исходным уровнем: на визите 1 среднее значение показателя корнеометрии составляло $30,5 \pm 12,0$ ед., на визите 3 — $45,9 \pm 12,3$ ед. ($p = 0,027$), через 2 недели статистически значимых от исходного уровня отличий не отмечалось ($p \geq 0,05$).

Уровень кислотности (pH) кожи в исследовании измерялся с помощью pH-метрии на щеках, теле, плечах, кистях, ногах, а также в Т-зоне. Полученные средние результаты pH находились в пределах нормы (от 5,1 в зонах плеч, кистей, ног до 5,7 в зоне щек) и не продемонстрировали статистически значимых различий до начала лечения и через 2 и 4 недели его применения ($p \geq 0,05$).

По окончании 4 недель терапии родители или усыновители пациентов оценивали удовлетворенность от применения косметического средства крема Адмера по 5-балльной шкале Ликерта. Чем более высокий балл был достигнут по данной шкале, тем более высокая удовлетворенность отмечалась после применения крема. Средний балл по шкале Ликерта составил $4,6 \pm 0,4$. Все опрошенные оценили удовлетворенность от применения крема посредством ответов «хорошо» (34,3%) и «отлично» (65,7%), равных 4 и 5 баллам по шкале Ликерта соответственно.

Частота применения исследуемого косметического продукта рассчитывалась на основании данных, представленных в Дневнике пациента. Согласно проведенному статистическому анализу, в разные дни исследования один раз в день крем использовали от 2,9 до 20,6% пациентов, два раза в день — от 8,6 до 37,1%, три раза в день — от 34,3 до 71,4%, четыре раза в день — от 2,9 до 37,1%, пять раз в день — от 2,9 до 11,4%.

После окончания использования крема Адмера на визите 3 по результатам опроса родителей или усыновителей была произведена оценка органолептических свойств косметического продукта — запаха и текстуры, консистенции. Большинство пациентов положительно оценили органолептические свойства крема Адмера (рис. 7, 8).

Исзуемое косметическое средство хорошо переносилось пациентами. В ходе настоящего исследования было зарегистрировано 3 нежелательных явления (НЯ) у 2 пациентов. Согласно экспертному мнению,



зарегистрированные НЯ не были связаны с нанесением исследуемого косметического средства. Каждое НЯ в исследовании было зарегистрировано однократно (частота встречаемости 2,9%), общее количество пациентов с НЯ в исследовании составило 5,7%. Зарегистрированные НЯ представляли собой желудочно-кишечные нарушения и включали случаи диареи, боли в животе и на момент окончания исследования полностью разрешились. В ходе настоящего исследования не было установлено случаев развития серьезных нежелательных явлений (СНЯ).

Обсуждение результатов

Значительная доля нарушений барьерной функции эпидермиса при атопическом дерматите связана с метаболизмом межклеточных липидов [13]. Они являются фундаментальной частью рогового слоя и рассматриваются как раствор в «кирпичной» модели эпидермиса. Эти липиды состоят из керамидов, свободных жирных кислот и холестерина в соотношении 1:1:1. Липиды формируются и хранятся в пластинчатых тельцах зернистого слоя и высвобождаются во внеклеточное пространство, когда кератиноциты дифференцируются в роговом слое эпидермиса. Аномалии в ферментах, ответственных за обработку липидов и транспортировку из пластинчатых телец, приводят к множеству заболеваний, связанных с недостаточной барьерной функцией кожи. Снижение содержания керамидов с длинной цепью также может способствовать дефекту эпидермального барьера, поэтому в крем Адмера включены керамиды.

Средства базового ухода за атопичной кожей являются важнейшей составляющей в лечении пациентов с атопическим дерматитом. Эмоленты назначаются всем пациентам вне зависимости от тяжести,

распространенности, остроты кожного процесса, наличия или отсутствия осложнений [1].

В проведенном открытом проспективном наблюдательном несравнительном исследовании проверка статистической гипотезы подтвердила значимое улучшение состояния детей разного возраста с атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести после 4 недель применения крема Адмера в составе комплексной терапии по сравнению с исходным уровнем. Результаты оценки эффективности продемонстрировали, что четырехнедельная терапия с использованием исследуемого продукта восстанавливает свойства эпидермального барьера, снижает интенсивность ксероза и усиливает гидратацию кожи.

У подавляющего числа пациентов, получающих исследуемый продукт, выявлено статистически значимое снижение коэффициента индекса SCORAD. Его снижение на третьем визите определялось диапазоном от $36,2 \pm 12,3$ до $24,2 \pm 11,4$, что соответствует снижению на 33% ($p < 0,001$). Кроме этого, анализ динамики снижения индекса EASI подтвердил значительное снижение суммарного коэффициента относительно исходного уровня через 14 и 28 дней терапии (рис. 9–14).

Снижение выраженности клинических проявлений атопического дерматита может свидетельствовать об эффективности применения крема Адмера и повышении качества жизни пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания. Также согласно данным, полученным в ходе оценки пациентами органолептических свойств препарата, в подавляющем большинстве случаев запах и консистенция крема Адмера были оценены как хорошие или отличные.

Таким образом, наблюдаемая положительная динамика в отношении кожных проявлений атопического дерматита легкой и средней степени тяжести



а



б

Рис. 9. Пациент А., 16 лет. Атопический дерматит, среднетяжелая степень тяжести до (а) и после четырех недель применения крема Адмера (б)
 Fig. 9. Patient A., 16 years old. Atopic dermatitis, medium severity before (a) and after four weeks of application of Admera cream (b)



а



б

Рис. 10. Пациент А., 16 лет. Атопический дерматит, среднетяжелая степень тяжести до (а) и после четырех недель применения крема Адмера (б)
 Fig. 10. Patient A., 16 years old. Atopic dermatitis, medium severity before (a) and after four weeks of application of Admera cream (b)



а



б

Рис. 11. Пациент В., 14 лет. Атопический дерматит, среднетяжелая степень тяжести до (а) и после четырех недель применения крема Адмера (б)
 Fig. 11. Patient B., 14 years old. Atopic dermatitis, medium severity before (a) and after four weeks of application of Admera cream (b)



а



б

Рис. 12. Пациент В., 14 лет. Атопический дерматит, среднетяжелая степень тяжести до (а) и после четырех недель применения крема Адмера (б)
 Fig. 12. Patient B., 14 years old. Atopic dermatitis, medium severity before (a) and after four weeks of application of Admera cream (b)



а

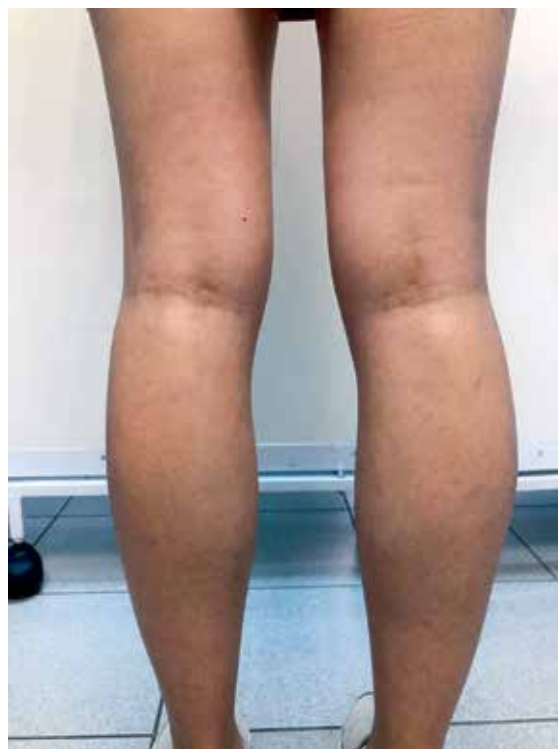


б

Рис. 13. Пациент С., 7 лет. Атопический дерматит, среднетяжелая степень тяжести до (а) и после четырех недель применения крема Адмера (б)
Fig. 13. Patient С., 7 years old. Atopic dermatitis, medium severity before (a) and after four weeks of application of Admera cream (b)



а



б

Рис. 14. Пациент D., 10 лет. Атопический дерматит, среднетяжелая степень тяжести до (а) и после четырех недель применения крема Адмера (б)
Fig. 14. Patient D., 10 years old. Atopic dermatitis, medium severity before (a) and after four weeks of application of Admera cream (b)

у детей позволяет рекомендовать крем Адмера в качестве средства выбора для достижения и поддержания контроля кожных проявлений атопического дерматита. В ходе проведенного исследования были также установлены высокий уровень безопасности и хорошая переносимость крема, что подтверждается малой частотой НЯ и приверженностью пациентов к лечению. Положительные результаты оценки пациентами влияют на деятельность медицинского персонала и повышают комплаентность лечения [19, 20].

Заключение

Основным патогенетическим обоснованием применения крема Адмера является его способность

восстанавливать свойства эпидермального барьера (уровень гидратации, значение pH, состояние гидролипидной мантии). Репарация эпидермиса приводит к уменьшению выраженности клинических проявлений атопического дерматита, снижению интенсивности зуда и сухости кожи, значительно повышая качество жизни пациентов. Согласно результатам проведенного исследования, было отмечено, что крем обладает высоким профилем безопасности, оптимальными органолептическими свойствами и подходит для регулярного использования. Эффективность крема подтверждена как в период обострения атопического дерматита в качестве патогенетической терапии, так и в период ремиссии в качестве поддерживающего лечения. ■

Литература/References

1. Горланов И.А., Леина Л.М., Мильявская И.Р., Заславский Д.В. Болезни кожи новорожденных и грудных детей. СПб.: Фолиант, 2016. [Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR, Zaslavsky DV. Diseases of the skin of newborns and infants. Saint Petersburg: Foliant Publishing House; 2016 (In Russ.)]
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
3. Горланов И.А., Мильявская И.Р., Леина Л.М., Заславский Д.В., Оловянишников О.В., Куликова С.Ю. Детская дерматология. М.: ИГ ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Gorlanov IA, Leina LM, Zaslavsky DV, Milyavskaya IR, Olovyanishnikov OV, Kulikova SYu. Pediatric dermatovenereology. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)]
4. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Чупров И.Н., Насыров П.А., Зайцев В.С., Ибрагимов К.У. и др. Дерматопатология воспалительных заболеваний кожи. Ташкент: Baktria Press; 2014. [Rodionov AN, Zaslavsky DV, Chuprov IN, Nasyrov RA, Zajcev VS, Ibragimov KU, et al. Dermatopathology of the inflammatory skin diseases. Tashkent: Baktria Press; 2014 (In Russ.)]
5. Hongwei H, Roan F, Ziegler F. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunological reviews*. 2017;278.1:116–130. doi: 10.1111 / imr.12546
6. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Сыдинов А.А. Экзематозные (спонгиозные) дерматозы. Иллюстрированное руководство для врачей. М.: Фармтек; 2018. [Rodionov AN, Zaslavsky DV, Sidikov AA. Eczematous dermatoses. Illustrated guideline for clinical practitioners. Moscow: Farmtek; 2018 (In Russ.)]
7. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochemia medica*. 2019;29.2:214–227. doi: 10.11613/BM.2019.020501
8. Czarnowicki T, Krueger J, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139.6:1723–1734. doi: 10.1016 / j.jaci.2017.04.004
9. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Annals of nutrition and metabolism*. 2015; 66.Suppl. 1: 8–16. doi: 10.1159 / 000370220
10. Заславский Д.В., Барнинова А.Н. Микробиом кожи при атопическом дерматите и особенности различных средств базисного ухода за кожей. *Медицинский совет*. 2018;2:170–176. [Zaslavsky DV, Barinova AN. Cutis microbiome in patients with atopic dermatitis, and features of the various basic care products. *Medical council*. 2018;2:170–176 (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-170-176
11. Sirikudta W, Wararat K. Moisturizers for patients with atopic dermatitis: an overview. *J Allergy Ther*. 2013;4.4:1–6. doi:10.4172/2155-6121.1000143
12. Заславский Д.В., Туленкова Е.С., Монахов К.Н., Холодилова Н.А., Кондратьева Ю.С., Тамразова О.Б. и др. Экзема: тактика выбора наружной терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018; 94(3):56–66. [Zaslavsky DV, Tulenkova ES, Monahov KN, Holodilova NA, Kondrat'eva YUS, Tamrazova OB, et al. Eczema: tactics of choice external therapy. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2018;94(3):56–66 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-3-56-66
13. Levin J, Friedlander SF, Del Rosso JQ. Atopic dermatitis and the stratum corneum: part 2: other structural and functional characteristics of the stratum corneum barrier in atopic skin. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2013;6.11.49.
14. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):350-358.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.002
15. Giacomoni PU. Human Stratum Corneum homeostasis: the relevance of filaggrin and of inducers of filaggrin production. *Relata Technica Website, Issues*. 2015.
16. Chromy A. Multispectral 3D Surface Scanning System RoScan and its Application in Inflammation Monitoring and Quantification. *Biomagine*. 2018. doi: 10.5220/0006557601060113
17. Purnamawati S, Indrastuti N, Danarti R, Saefudin T. The Role of Moisturizers in Addressing Various Kinds of Dermatitis: A Review. *Clin Med Res*. 2017;15(3-4):75–87. doi: 10.3121/cm.2017.1363
18. Информационный листок-вкладыш крема Адмера [Informational list-insert of the Admera cream (In Russ.)]
19. Заславский Д.В., Харбедия Ш.Д., Хведелидзе М.Г., Исеннов С.К., Витенко Н.В., Кучумова Н.Г. Результаты оценки пациентами деятельности медицинского персонала. В сборнике: Новые горизонты: инновации и сотрудничество в медицине и здравоохранении. Материалы IX российско-немецкой научно-практической конференции Форума им. Р. Коха и И.И. Мечникова. Под общей редакцией О.В. Кравченко, Г. Хана. 2010; 28–29. [Zaslavsky DV, Harbediya SHD, Hvedelidze MG, Isenov SK, Vitenko NV, Kuchumova NG. Results of the patient's assessment of the medical care provider's work. *New horizons: innovations and cooperation in medicine and health care. Materials of the IX Russian-*

German scientific practical conference of the Forum named R. Kokha and I.I. Mechnikova edited by O.V. Kravchenko, G. Hana. 2010;28–29 (In Russ.)]
 20. Юрьев В.К., Заславский Д.В., Витенко Н.В., Артамонов К.В., Исенов С.К., Харбедия Ш.Д. и др. Некоторые результаты оценки пациентами качества медицинской помощи. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2010;17(2):5–7. [Yuryev VK, Zaslavsky DV, Vitenko NV, Artamonov KV, Isenov SK, Harbedia SD, et al. Some results of the assessment of patients of the quality of medical care Scientific notes of St. Petersburg State Medical University named after Acad. I.P. Pavlova. 2010;17(2):5–7 (In Russ.)]

им. акад. И.П. Павлова. 2010;17(2):5–7. [Yuryev VK, Zaslavsky DV, Vitenko NV, Artamonov KV, Isenov SK, Harbedia SD, et al. Some results of the assessment of patients of the quality of medical care Scientific notes of St. Petersburg State Medical University named after Acad. I.P. Pavlova. 2010;17(2):5–7 (In Russ.)]

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Заславский Д.В., Соболев А.В.; сбор и обработка материала — Скрек С.В., Юновидова А.А.; написание текста — Зелянина М.И., Машука Д.М.; иллюстрации — Зяблова Д.Д., Хамнагдаева А.С.; редактирование — Стародубцева Д.А., Шиманская М.Л.

Authors' participation: all authors approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Contribution: concept and design of the study — Denis V. Zaslavsky, Aleksey V. Sobolev; collection and processing of material — Sergey V. Skrek, Anastasiya A. Yunovidova; text writing — Maria I. Zelyanina, Dana M. Mashuka; figures — Darya D. Zyablova, Ayalga S. Khamnagdaeva; editing — Darya A. Starodubceva, Maria L. Shimanskaya.

Информация об авторах

***Заславский Денис Владимирович** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; e-mail: venerology@gmail.com
Соболев Алексей Владимирович — д.м.н., профессор; <https://orcid.org/0000-0001-7866-1878>; e-mail: sobolev757@rambler.ru
Скрек Сергей Владиславович — к.м.н., <https://orcid.org/0000-0002-9112-6834>; e-mail: sergeyskrek@yahoo.fr
Юновидова Анастасия Александровна — <https://orcid.org/0000-0002-7986-798X>; e-mail: anastasia.yunovidova@gmail.com
Зелянина Мария Ивановна — <https://orcid.org/0000-0002-0172-9763>; e-mail: m.zelianina@rambler.rue-mail
Машука Дана Мамуновна — e-mail: dmashuka@mail.ru
Стародубцева Дарья Андреевна — e-mail: zablovadara3913@gmail.com
Шиманская Мария Леонидовна — e-mail: m_shimanskaya93@mail.ru
Зяблова Дарья Дмитриевна — e-mail: Night_dream_joker@mail.ru
Хамнагдаева Аялга Сергеевна — e-mail: khamnagdayeva@inbox.ru

Information about the authors

***Denis V. Zaslavsky** — Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 2 Litovskaya street, 194100, Saint Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; e-mail: venerology@gmail.com
Aleksey V. Sobolev — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; <https://orcid.org/0000-0001-7866-1878>; e-mail: sobolev757@rambler.ru
Sergey V. Skrek — MD, Cand. Sci. (Med.); <https://orcid.org/0000-0002-9112-6834>; e-mail: sergeyskrek@yahoo.fr
Anastasiya A. Yunovidova — <https://orcid.org/0000-0002-7986-798X>; e-mail: anastasia.yunovidova@gmail.com
Maria I. Zelyanina — <https://orcid.org/0000-0002-0172-9763>; e-mail: m.zelianina@rambler.rue-mail
Dana M. Mashuka — e-mail: dmashuka@mail.ru
Darya A. Starodubceva — e-mail: zablovadara3913@gmail.com
Maria L. Shimanskaya — e-mail: m_shimanskaya93@mail.ru
Darya D. Zyablova — e-mail: Night_dream_joker@mail.ru
Ayalga S. Khamnagdaeva — e-mail: khamnagdayeva@inbox.ru

Статья поступила в редакцию: 26.06.2021
 Принята к публикации: 16.09.2021
 Дата публикации: 15.10.2021

Submitted: 26.06.2021
 Accepted: 16.09.2021
 Published: 15.10.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1246>

Взаимосвязь клинических и психологических характеристик женщин, обращающихся за косметологической помощью

© Багненко Е.С.^{1*}, Аравийская Е.Р.^{1,2}, Богатенков А.И.¹, Багненко С.С.³

¹ Санкт-Петербургский Институт красоты «Галактика»

194044, Россия, г. Санкт-Петербург, Пироговская наб., д. 5/2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Обоснование. Пациенты, обращающиеся за косметологической помощью, как правило, не только имеют дефекты внешности, в частности, кожи лица, но и испытывают в связи с этим определенные психологические проблемы. С другой стороны, реакция на проведенную косметологическую коррекцию упомянутых дефектов зависит в том числе и от психологических характеристик пациенток. Изучение взаимосвязи клинических и психологических характеристик должно способствовать индивидуализации процесса косметологической коррекции и оптимизации качества жизни пациенток.

Цель исследования. Установить взаимосвязь между возрастом, клиническими и психологическими характеристиками женщин с косметологическими проблемами кожи лица.

Методы. С помощью методов психологической диагностики обследовано 110 женщин, получивших косметологическую помощь. Полуколичественным методом оценивали степень выраженности косметологической проблемы, длительность ее существования и эффект от проведенной коррекции. Клинико-психологическое исследование проводили с помощью авторского структурированного интервью, вопросы которого были направлены на фиксацию как формальных социальных позиций пациенток, так и характеристик системы значимых отношений. Психометрическое исследование проводили с использованием стандартизованных опросников с целью выявления широкого спектра характеристик личности. При статистической обработке результатов проведены частотный анализ градаций номинативных и ранговых признаков с помощью χ^2 Пирсона, а также корреляционный анализ клинических и психологических характеристик с использованием ρ -критерия Спирмена.

Результаты. Прослежена статистическая взаимосвязь между степенью выраженности косметологической проблемы и ее влиянием на психологическое состояние пациенток, а также между степенью их удовлетворенности ее решением и рядом личностных характеристик и жизненных установок.

Заключение. Подтверждено предположение о том, что эффект лечения определяется не только клиническими факторами и возможностями современной косметологии, но и психологическими факторами, среди которых решающее значение имеют мотивационная направленность и активность личности, составляющие основу комплаентности пациента.

Ключевые слова: косметологическая коррекция, психологический стресс, лицо, возраст.

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

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

Для цитирования: Багненко Е.С., Аравийская Е.Р., Богатенков А.И., Багненко С.С. Взаимосвязь клинических и психологических характеристик женщин, обращающихся за косметологической помощью. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):66–75. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1246>



The correlation of clinical and psychological characteristics of women seeking cosmetic help

© Elena S. Bagnenko^{1*}, Elena R. Araviiskaia^{1,2}, Alexey I. Bogatenkov¹, Sergey S. Bagnenko³

¹ Saint-Petersburg Institute of Beauty "Galaktika"
Pirogovskaya embankment, 5/2, 194044, Saint Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg
Lev Tolstoy str., 6–8, 197022, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University
Litovskaya str., 2, 194100, Saint Petersburg, Russia

Background. Patients seeking cosmetic help, most commonly, haven't only defects in appearance, in particular, facial skin, but also experience certain psychological problems in this regard. On the other hand, the reaction to the performed cosmetic correction of the mentioned defects depends, including on the patients psychological characteristics. The study of the correlation between clinical and psychological characteristics should contribute to the individualization of the cosmetological correction process and optimization of the patient life quality.

Aims. To establish the correlation between age, clinical and psychological characteristics of women with cosmetic problems of the facial skin.

Materials and methods. Using the methods of psychological diagnostics, we examined 110 women who received cosmetic assistance. Semi-quantitative method was used to assess the cosmetic problem intensity, the duration of its existence and the effect of the correction performed. Clinical and psychological research was carried out using the author's structured interview, which questions were aimed at fixing both the formal social positions of the patients and the characteristics of the system of significant relationships. Psychometric research was carried out using standardized questionnaires in order to identify a wide range of personality characteristics. In the course of statistical processing of the results, a frequency analysis of the gradations of nominative and rank signs was carried out using Pearson's χ^2 , as well as a correlation analysis of clinical and psychological characteristics using the Spearman ρ -test.

Results. The author traced the statistical correlation between the degree of manifestation of the cosmetic problem and its influence on the psychological state of patients, as well as between the degree of their satisfaction with its solution and a number of personal characteristics and attitudes.

Conclusions. The assumption was confirmed that the effect of treatment is determined not only by clinical factors and the possibilities of modern cosmetology, but also by psychological factors, among which the motivational orientation and activity of the individual, which form the basis of patient compliance, are of decisive importance.

Keywords: cosmetic techniques, psychological, stress, face, age.

Conflict of interest: conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

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

For citation: Bagnenko ES, Araviiskaia ER, Bogatenkov AI, Bagnenko SS. The correlation of clinical and psychological characteristics of women seeking cosmetic help. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(5):66–75.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1246>



Обоснование

В отличие от значительного количества психологических исследований больных с хроническими заболеваниями кожи, а также лиц, обращающихся к пластическим хирургам [1], психологические исследования в области косметологии крайне малочисленны. В то же время клинический опыт показывает, что пациенты косметологической клиники имеют различные психологические проблемы, затрудняющие их свободную самореализацию, межличностное взаимодействие, в целом снижающие качество жизни. Одновременно отношение пациентов к результатам косметологической коррекции связано не только с объективным эффектом лечения, но и с глубинными переживаниями, особенностями личности, жизненной ситуации пациентов; специальные исследования показывают роль в этом процессе усвоения (принятия) стандартной «идеальной» телесности, представленной в определенной культуре [2]. Однако, несмотря на очевидную роль психологических факторов в возникновении, течении и лечении косметологических проблем кожи лица, изучение этих факторов практически не проводилось.

Одним из первых стало проведенное нами ранее исследование психосоциальных характеристик пациенток косметологической клиники, составившее основу для настоящей работы. Были изучены структура и динамика эмоционального состояния и самооценки, личностно-типологические характеристики особенностей совладающего со стрессом поведения (копинга) и ценностно-мотивационной направленности личности, системы значимых отношений, включая отношение к себе, к жизненной ситуации, к косметологической проблеме и лечению 110 пациенток [3, 4]. Логическим продолжением этого этапа работы явилось изучение взаимосвязи выявленных ранее психологических характеристик пациенток с рядом клиничко-биологических факторов, таких как возраст, клинические симптомы, эффект лечения.

Цель исследования

Установить взаимосвязь возраста, клинических, индивидуально- и социально-психологических характеристик женщин с косметологическими проблемами кожи лица.

Методы

После получения информированного согласия проведено клиническое и психологическое корреляционное исследование 110 женщин (средний возраст $35,64 \pm 1,11$ года), обратившихся в Санкт-Петербургский Институт красоты «Галактика» с различными жалобами на состояние кожи лица. Исследование проведено с соблюдением деонтологических норм и этических принципов медицинской психодиагностики, в том числе с получением письменного информированного согласия на участие в психологическом исследовании и получении заключения этического комитета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Распределение пациенток по характеру косметологических проблем было следующим: 26 человек (23,6%) — гравитационный птоз мягких тканей лица и шеи; 37 (33,6%) — мимические морщины; 19 (17,3%) — акне; 28 (25,5%) — ксероз (дегидратация кожи лица).

Дизайн исследования предполагал: 1) изучение взаимосвязи возраста, клинических и психологических характеристик женщин; 2) выявление возможной

связи между степенью влияния косметологической проблемы на жизнедеятельность (качество жизни) пациенток и их психологическими характеристиками; 3) изучение связи между эффективностью косметологического лечения и психологическими характеристиками в группе.

Использованы следующие методы исследования.

Клинический метод включал визуальную оценку косметологической проблемы при первичном осмотре и оценку эффекта соответствующего лечения. При обращениях пациенток оценивали соответствие состояния кожи их возрасту. Фиксировали выраженность тургора кожи, увлажненности, наличие локальных дефектов, воспалительных элементов, степень выраженности мимических морщин в состоянии покоя и активности мышц лица, равномерность пигментации кожи лица, степень изменения овала лица. Оценивали степень выраженности косметологической проблемы, ее длительность и эффект от проведенной коррекции. Оценку эффективности лечения всем пациентам осуществляли экспертным путем через 3 месяца от начала терапии. Субъективная оценка эффективности лечения осуществлялась с помощью трехградусной шкалы, входящей в структуру клиничко-психологического интервью: «Эффективность лечения, по оценке клиента: 1) минимальная; 2) средняя (частичное устранение косметологической проблемы); 3) максимальная (полное устранение косметологической проблемы).

Клиничко-психологический метод был реализован с помощью разработанного нами структурированного интервью, вопросы которого направлены на фиксацию как формальных социальных позиций пациенток (семейное положение, трудовой статус, особенности профессиональной деятельности и др.), так и характеристик системы значимых отношений (отношения в ближайшем социальном окружении — в собственной семье, в родительской семье, с детьми, с лицами противоположного пола), отношение к своей внешности и уверенность в своей женской привлекательности, к косметологическому дефекту и его лечению, отношения с лечащим врачом, удовлетворенность своим социальным, профессиональным, экономическим положением, а также результатами косметологического лечения и др.). Центральное место в интервью занимали вопросы, касающиеся эмоционально-личностного отношения женщин к различным аспектам своей жизнедеятельности в условиях объективно выявляемой косметологической проблемы кожи лица, а также мотивы обращения за специализированной помощью, связанные, главным образом, со стремлением быть более успешной в профессиональной деятельности и в личной жизни, а также с общей неудовлетворенностью своими физическими данными; учитывались также мотивы, связанные с модной тенденцией, желанием «быть в тренде» [3].

Психометрический метод был представлен стандартизованными опросниками, направленными на выявление широкого спектра характеристик личности:

1. Преобладающего фона настроения, включая такие его проявления, как тревожность, подавленность, склонность к колебаниям, ощущение общей неудовлетворенности, астенические компоненты, или, напротив, спокойствие, оптимизм, устойчивость, активность — «Доминирующее состояние» [5].

2. Базисных типологических черт личности, согласно современной пятифакторной модели личности [6], составляющих ее структуру (экстраверсия-интроверсия,

самосознание, способность к кооперации, эмоциональная стабильность, личностные ресурсы), — «Сквозной биполярный перечень» [7].

3. Ценностно-мотивационной направленности (жизненные цели и уверенность в возможности их осуществления, удовлетворенность пройденным отрезком жизни и самореализацией, интерес к жизни и ощущение ее эмоциональной насыщенности) — «Смысложизненные ориентации» [8].

4. Стратегий стресс-преодолевающего поведения (копинга), а именно конструктивных стратегий, направленных на анализ и решение проблемы, или, напротив, неконструктивных стратегий, связанных с избеганием проблемы, иррациональными способами дистанцирования от нее, с перекалыванием ответственности на окружающих или с конфронтацией с ними, — «Способы совладающего поведения» [9].

5. Для изучения самооценки и Я-концепции использовалась психодиагностическая техника «Личностный дифференциал» [10], позволяющая оценить степень принятия себя, развития волевых сторон личности (уверенности, целеустремленности, самоконтроля) и активности в позициях «Я-реальное» (какая я на самом деле) и «Я-идеальное» (какой мне бы хотелось быть), а также «расстояние» между этими позициями.

6. Использовалась также классическая «Визуально-аналоговая шкала самооценки» [11], характеризующая общий уровень удовлетворенности собой и отдельные аспекты самопринятия: ум, характер, внешность, здоровье.

7. Для изучения удовлетворенности/неудовлетворенности различными сферами жизни (взаимоотношения с родными и близкими; взаимоотношения в ближайшем социальном окружении вне семьи, социальный статус, экономическое положение, здоровье и работоспособность) в дополнение к интервью была использована медико-социологическая шкала «Уровень социальной фрустрированности» [12].

При математико-статистической обработке результатов настоящего этапа исследования проведен частотный анализ градаций номинативных и ранговых признаков с помощью χ^2 Пирсона, а также корреляционный анализ клиническо-биологических и психологических характеристик с использованием ρ -критерия Спирмена.

Результаты

Анализ возрастного распределения в диагностических группах показал, что наиболее часто обращались за косметологической помощью женщины в возрасте 26–35 лет (36,4% от всех обратившихся), и их жалобы

были связаны со всеми рассматриваемыми косметологическими проблемами с преобладанием ксероза кожи лица. Количество пациенток в зрелой (46–55 лет) и самой молодой (18–25 лет) возрастных группах было равным (по 20%). Реже всего жалобы предъявляли женщины 56 лет и старше (5,5%), и их обращения были связаны, главным образом, с изменением овала лица и мимическими морщинами.

Во всех диагностических группах значительно преобладали лица с высшим образованием (72,7%), постоянно работающие (73,6%), а также состоящие в браке (53,6%) и имеющие детей (60,9%).

В научном сообществе существуют различные взгляды на оценку выраженности той или иной косметологической проблемы, поэтому в своей работе мы использовали унифицированный подход, предполагающий трехступенчатую характеристику выявленных изменений при каждой нозологической форме. Соответствующее распределение пациенток представлено в табл. 1.

Из таблицы следует, что степень выраженности косметологической проблемы более чем в половине случаев оценивалась лечащим врачом как незначительная (минимальная) и лишь у 11,8% пациенток как максимальная. Частотный анализ показал существенные различия степени выраженности косметологической проблемы в зависимости от конкретных клинических симптомов. Так, максимальная выраженность отмечалась у 30,8% пациенток с гравитационным птозом и не встречалась в группе с ксерозом кожи. Соответственно, минимальная выраженность проблемы была у 92,9% женщин с ксерозом кожи и у 26,9% с гравитационным птозом. Средняя выраженность проблемы наиболее часто встречалась в группах с гравитационным птозом и мимическими морщинами.

Длительность существования косметологической проблемы, которая послужила поводом обращения к врачу-косметологу, в целом по группе относительно редко составляла менее одного месяца (12,7%) или более трех лет (19,1%). Гораздо чаще женщины обращались за косметологической помощью в течение первого года после возникновения проблемы (30,9%), а также в течение от одного года до трех (37,3%). При этом при гравитационном птозе и акне значительно чаще, чем в других группах, длительность проблемы была максимальной (более трех лет) и отмечалась, соответственно, в 38,5 и 36,8% наблюдений. При ксерозе кожи преобладала длительность от одного месяца до одного года.

Таблица 1. Распределение пациенток различных клинических групп по выраженности косметологической проблемы
Table 1. Patient group distribution according to the severity of the cosmetological problem

Выраженность косметологической проблемы	Клинические симптомы								Всего	
	гравитационный птоз		мимические морщины		акне		ксероз кожи			
	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%
Минимальная	7	26,9	15	40,5	9	47,4	26	92,9	57	51,8
Средняя	11	42,3	19	51,4	8	42,1	2	7,1	40	36,4
Максимальная	8	30,8	3	8,1	2	10,5	0	0	13	11,8

Методы лечебной коррекции и их сочетания представлены в табл. 2.

Из таблицы следует, что в большинстве случаев (65,5%) назначали косметические средства. Реже (41,8%) использовали инъекционные процедуры (наибольший процент их применения приходился на клинические группы с гравитационным птозом и мимическими морщинами, наименьший — при наличии акне). В группе женщин с жалобами на воспалительные элементы (группа с акне) статистически значимо чаще применяли лечение в домашних условиях.

В соответствии с задачами исследования был изучен эффект косметологического лечения, по оценке врача и по мнению пациентки. Экспертная оценка врача показала, что низкие результаты проведенного лечения в целом по группе составляли 18,2%, наиболее часто встречались в группе с ксерозом кожи (28,6%) и только у одной женщины при лечении мимических морщин. Важно отметить, что если морщины являются локальной проблемой, то сухость кожи отражает как конституциональные особенности организма, так и общее его состояние, меняющееся динамично и зависящее от гормонального статуса женщины, степени насыщенности организма витаминами, характера текущего рациона, уровня испытываемых организмом физических и эмоциональных нагрузок, вредных привычек (курение) и ряда других факторов, которые с трудом поддаются анализу, в связи с чем медикаментозное лечение, назначаемое эмпирически, не всегда достигает своей цели. Кроме

того, ряд пациенток склонны делегировать всю ответственность за состояние здоровья врачу и не всегда придерживаются данных им рекомендаций, полагая, что проводимое местное лечение является решающим в разрешении существующей проблемы.

В субъективном представлении пациенток в целом по группе и в выборках с мимическими морщинами и акне преобладала средняя степень оценки проведенного лечения (частичное устранение проблемы); 50,0% женщин с гравитационным птозом расценили результаты коррекции как максимальные (полное устранение проблемы); не удовлетворены результатами лечения были 11,8% женщин всех групп; максимально высокий процент таких пациенток (26,3%) наблюдался при акне.

При объективной оценке результатов лечения врачом-косметологом во всей группе выявляется больший процент лиц с низкой эффективностью лечения (минимальная эффективность лечения: 18,2% — по оценке врача, 11,8% — по оценке пациенток). Таким образом, лечащие врачи относятся к результатам лечения более критично. Особенно ярко проявилось расхождение между низкой оценкой эффективности лечения со стороны врача (23,1%) и со стороны пациенток (3,8%) в группе с гравитационным птозом.

Взаимосвязь между возрастом и клиническими симптомами

В табл. 3 приведено возрастное распределение женщин, относящихся к различным диагностическим группам.

Таблица 2. Распределение пациенток по применяемым методам косметологической коррекции
Table 2. Distribution of patients according to the applied cosmetological techniques

Методы косметологической коррекции	Клинические симптомы								Всего	
	гравитационный птоз		мимические морщины		акне		ксероз кожи			
	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%
Дерматокосметика	16	61,5	23	62,5	13	68,4	20	71,4	72	65,5
Аппаратные методы	12	46,2	22	59,5	10	52,5	13	46,4	57	51,8
Инъекционные методы	13	50,0	19	51,4	5	26,3	9	32,1	46	41,8
Медикаментозное лечение в домашних условиях	13	50,0	11	29,7	17	89,5	10	35,7	51	46,4

Таблица 3. Распределение пациенток различных клинических групп по возрасту
Table 3. Distribution of patients of different clinical groups by age

Возрастной диапазон (лет)	Клинические симптомы								Всего	
	гравитационный птоз		мимические морщины		акне		ксероз кожи			
	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%
18–25	1	3,8	0	0,0	10	52,6	11	39,3	22	20,0
26–35	4	15,4	14	37,8	8	42,1	14	50,0	40	36,4
36–45	4	15,4	13	35,1	1	5,3	2	7,1	20	18,2
46–55	13	50,0	8	21,6	0	0	1	3,6	22	20,0
56 и более	4	15,4	2	5,4	0	0	0	0	6	5,5

$\chi^2 = 67,06; p < 0,001$

Распределение частот встречаемости лиц различных возрастов в отдельных клинических группах показало существующую связь между возрастом и косметологическими симптомами. Как видно из табл. 3, в группе женщин с гравитационным птозом преобладали пациентки в возрасте 46–55 лет, в группе с мимическими морщинами — в возрастном диапазоне 26–45 лет. Лица самого молодого (18–25 лет) и молодого (26–35 лет) возраста составляли подавляющее большинство (94,7%) в группе пациенток с акне, в то время как лица старше 36 лет в этой группе практически не встречались. В выборке с ксерозом кожи также большинство составляли лица молодого возраста (до 35 лет) — 89,3%; при этом 50% женщин находились в возрастном диапазоне от 26 до 35 лет.

Взаимосвязь между возрастом и психологическими характеристиками

На рис. 1 представлены выявленные значимые корреляционные связи между возрастом и изученными психодиагностическими показателями.

Как показано на рис. 1, выявлены положительные корреляционные связи между возрастом и психодиагностическими показателями «положительная переоценка» [9], «положительный образ самого себя» [5] и «оценка» в структуре образа «Я-реальное» [10]. Полученные данные свидетельствуют о том, что с возрастом увеличивается частота использования конструктивной копинг-стратегии «положительная переоценка», смысл

которой заключается в умении видеть положительные стороны и извлекать полезный опыт из негативных жизненных обстоятельств, трудных и кризисных ситуаций. Также с возрастом увеличивается оценка и удовлетворенность социально-позитивными чертами своей личности и поведения, такими как добросовестность, моральность, ответственность и др.

Полученные отрицательные корреляционные связи свидетельствуют о том, что с возрастом снижаются оценка и уверенность в собственной внешней привлекательности, а также оценка собственного физического здоровья и активности.

Взаимосвязь между эффектом косметологического лечения и психологическими характеристиками

На следующем этапе была изучена взаимосвязь эффективности лечения (по оценке лечащего врача дерматовенеролога-косметолога и по оценке пациента) и психологических характеристик женщин. Результаты приведены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, удовлетворенность пациенток результатами косметологического лечения положительно коррелировала с экстравертированной направленностью личности: чем выше активность, общительность и эмоциональная откликаемость, тем выше оценка эффекта терапии.

Более насыщенной корреляционными связями (по сравнению с оценкой пациента) являлась объективная оценка эффекта лечения (оценка врача). Так,

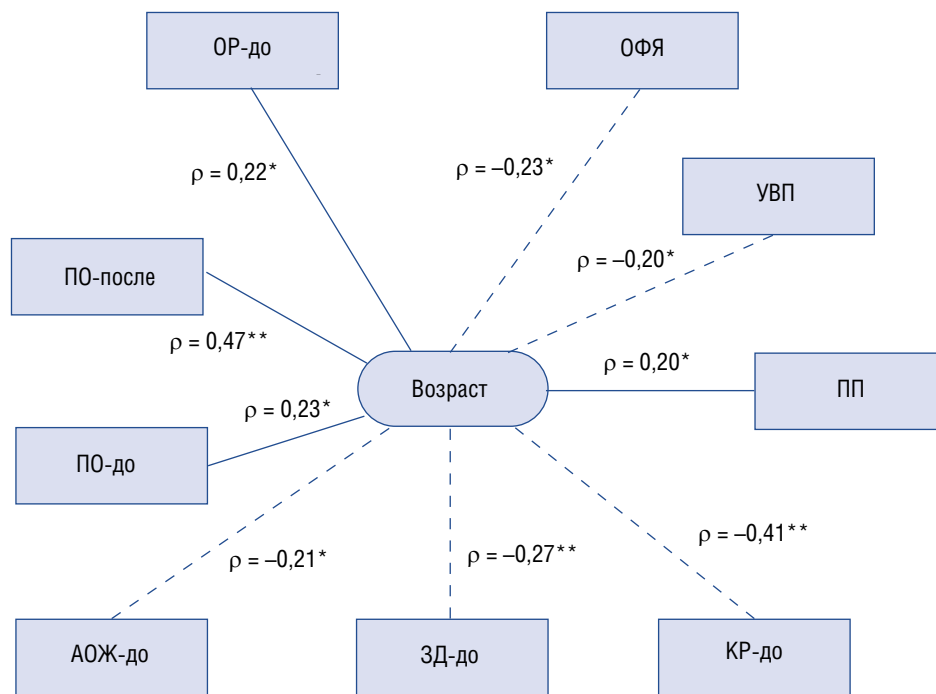


Рис. 1. Взаимосвязь между возрастом и психологическими характеристиками женщин с дефектами кожи лица

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; ОФЯ — отношение к своему физическому «Я»; УВП — уверенность в своей внешней привлекательности; ПП — положительная переоценка; КР-до — красота до лечения; ЗД-до — здоровье до лечения; АОЖ-до — активное отношение к жизненной ситуации до лечения; ПО-до — положительный образ самого себя до лечения; ПО-после — положительный образ самого себя после лечения; ОР-до — оценка «Я-реальное» до лечения.

Fig. 1. The relationship between age and psychological characteristics of women with facial skin defects

Note: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; ОФЯ — Attitude to your physical "Ego"; УВП — Confidence in your visual appeal; ПП — Positive overvaluation; КР-до — Beauty (before treatment); ЗД-до — Health (before treatment); АОЖ-до — Active attitude to life situation (before treatment); ПО-до — Positive self-image (before treatment); ПО-после — Positive self-image after treatment; ОР-до — Self-rating, real "Ego" (before treatment).

Таблица 4. Взаимосвязь между эффектом лечения и психологическими характеристиками пациенток
Table 4. Relationship between treatment effect and patient psychological characteristics

Психологические методики и характеристики	Эффект лечения по мнению:	
	пациента	врача
Структурированное клинико-психологическое интервью		
Эффект лечения, по оценке врача	0,53**	1,00
Эффект лечения, по оценке пациента	1,00	0,53**
Влияние косметологической проблемы на жизнедеятельность	–	–0,21*
Уровень социальной фрустрированности (УСФ)		
Удовлетворенность социальным и профессиональным статусом	–	0,28**
Личностный тест-опросник «Сквозной биполярный перечень»		
Экстраверсия	0,21*	–
Тест-опросник «Смысло-жизненные ориентации» (СЖО)		
Общий показатель	–	0,50**
Цели	–	0,27**
Результат	–	0,22*
Локус контроля — Я	–	0,31**
Локус контроля — Жизнь	–	0,24*

В столбцах приведены статистически значимые коэффициенты корреляции ρ и уровень значимости корреляций: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

с эффектом лечения положительно и высоко значимо коррелировали все показатели методики «Смысло-жизненные ориентации». Это свидетельствует о том, что чем более наполненными, содержательными, результативными воспринимают пациентки настоящий и пройденный периоды жизни, чем больше удовлетворены ими, чем больше у них выражено ощущение внутренней свободы и способности влиять на ход собственной жизни, а также нести ответственность за нее, тем лучше результаты косметологического лечения. Экспертная оценка эффективности лечения положительно коррелировала также с удовлетворенностью обследованных своим профессиональным и социальным статусом. Следует отметить, что оценка эффективности лечения, даваемая врачом, высоко положительно коррелировала с соответствующей оценкой пациента.

Отрицательные корреляционные связи были выявлены между эффектом лечения и степенью влияния косметологической проблемы на жизнедеятельность: чем больше эстетический недостаток ограничивал социальное функционирование и другие возможности личности, определяющие качество жизни, тем ниже пациентки оценивали результаты терапии.

Взаимосвязь между степенью влияния косметологической проблемы на жизнедеятельность и психологическими характеристиками

На рис. 2 представлены значимые корреляционные связи между степенью влияния косметологической проблемы на жизнедеятельность пациенток (по самоотчету и оценке врача) и психодиагностическими показателями.

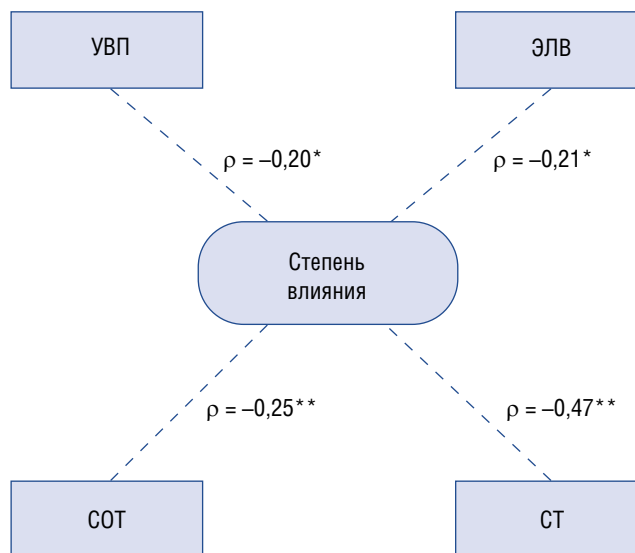


Рис. 2. Взаимосвязь между степенью влияния косметологической проблемы на жизнедеятельность и психологическими характеристиками пациенток
Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; ЭЛВ — эффект лечения, по оценке врача; УВП — уверенность в своей внешней привлекательности; СТ — после — спокойствие-тревога после лечения; СОТ — сотрудничество.

Fig. 2. The relationship between the degree of influence of a cosmetic problem on vital functions and the psychological characteristics of women with facial skin defects

Note: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; ЭЛВ — Effectiveness of treatment (cosmetologist's assessment); УВП — Confidence in your visual appeal; СТ-после — Tranquility-anxiety (after treatment); СОТ — Collaboration.

Степень влияния косметологической проблемы на жизнедеятельность была отрицательно связана с эффектом лечения. Кроме того, отрицательные взаимосвязи получены между отмеченной степенью влияния и такими психологическими характеристиками, как уверенность в своей внешней привлекательности, положительный фон настроения (спокойствие) и сотрудничество с окружающими (отсутствие подозрительности и ожидания недоброжелательности с их стороны).

Обсуждение

Согласно результатам настоящей работы, наиболее часто обращались за косметологической помощью по поводу проблем кожи лица женщины в возрасте 26–35 лет, и в структуре их жалоб преобладала сухость кожи. Реже всего обращались за коррекцией женщины 56 лет и старше, и их визиты были связаны, главным образом, с изменением овала лица и мимическими морщинами. Невыборочный характер исследования позволяет предположить, что полученные данные соответствуют реальному соотношению частоты обращения, характера жалоб и возраста пациенток, которое встречается в косметологической практике.

Анализ результатов психологического исследования показал наличие проблем в области самопринятия и самооценки большинства обследованных женщин с дефектами кожи лица. Эти проблемы (неудовлетворенность и непринятие, а также желание многое изменить) в большей степени касались своего физического «Я», чем собственной личности, и преобладали в возрастных группах женщин с мимическими морщинами и особенно гравитационным птозом. В подавляющем большинстве случаев неудовлетворенность собой не достигала степени, позволяющей делать вывод о наличии у исследованных женщин невротических или эмоционально-аффективных нарушений, а отражала естественные психологические переживания женщин, имеющих дефекты столь важной для их жизненного функционирования области тела, как кожа лица. В процессе косметологического лечения отмечалась положительная динамика различных аспектов самооценки [3].

Следует отметить, что выявленные в исследовании взаимосвязи возраста и самооценки не позволяют определить, насколько эти связи специфичны именно для женщин с проблемами кожи лица, так как они отражают общепсихологические возрастные тенденции: возрастание самооценки социально-позитивных качеств своей личности и снижение оценки собственного здоровья, активности и особенно внешности. Одновременно эти данные соответствуют приведенным в литературе сведениям о том, что молодой внешний вид является одним из универсальных атрибутов красоты [13, 14] и о том, что у большинства людей красота ассоциируется со здоровьем, причем такая ассоциация характерна преимущественно для оценки женской внешности [15, 16]. Существенное значение для раскрытия психологических аспектов косметологического лечения имеет выявленная на высоком уровне статистической значимости корреляционная связь между показателем методики УСФ «Удовлетворенность социальным и профессиональным статусом» и экспертной оценкой эффективности лечения: чем лучше результат косметологического лечения, тем выше

удовлетворенность пациенток своими социальными позициями. Полученные данные соответствуют современным представлениям о значении удовлетворенности своей внешностью для успешности межличностных отношений [17, 18] и социальной адаптации в целом [19]. Важно отметить также, что полученная закономерность особенно важна для женской выборки пациентов, поскольку, согласно результатам современных исследований, социальный статус женщин в гораздо большей мере, чем статус мужчин, зависит от внешнего облика [20], при этом коррекция этого облика косметическими методами [4, 21, 22] и с помощью пластической хирургии [1] может в значительной степени способствовать восстановлению оптимального психологического состояния личности и качества жизни.

Этим представлениям не противоречат и полученные в настоящем исследовании результаты изучения влияния косметологической проблемы на различные аспекты качества жизни пациенток: степень такого влияния оказалась отрицательно связанной с уверенностью в себе, спокойствием (отсутствием тревоги) и стремлением к сотрудничеству с окружающими (в силу настороженного и сензитивного отношения к ним).

В исследовании получен, на наш взгляд, важный результат, показывающий наличие положительной связи между ценностно-смысловой ориентацией женщин, уровнем интернальности (самостоятельности, активности, уверенности) и эффектом лечения: чем больше пациентка лично вовлечена в лечебный процесс, воспринимая себя как ответственного партнера врача, тем выше лечащий врач оценивает эффект лечения. Этот результат соответствует многочисленным данным, полученным в различных областях клинической медицины, о связи комплаентности пациента с успешностью лечения [23–25].

Проведенное нами ранее [3] с помощью структурированного интервью изучение мотивов обращения к врачу-косметологу показало, что эти мотивы связаны не только с медицинскими аспектами состояния кожи лица. Не меньшее значение имеют психологические аспекты этой проблемы. Так, почти три четверти женщин с воспалительными элементами на лице (акне) отмечают неудовлетворенность своим эмоциональным состоянием и социальным функционированием, связывая эту неудовлетворенность с дефектами кожи лица. Поэтому основным мотивом обращения в косметологическую клинику этих молодых женщин является «желание иметь здоровую кожу». В то же время в других группах (с гравитационным птозом и мимическими морщинами), отличающихся характером косметического дефекта и возрастом пациенток, на первый план выступает мотив «повышение успешности в профессиональной деятельности», объективируя тем самым основной приоритет в иерархии жизненных ценностей. В целом полученные нами данные убеждают в необходимости учитывать индивидуальные особенности пациентов и личностные смыслы их обращения за косметологической помощью, а также психосоциальные ресурсы, способствующие комплаентному поведению и удовлетворенности результатами лечения.

Заключение

Результаты настоящего исследования подтвердили предположение о том, что эффект лечения определяется не только клиническими факторами

и возможностями современной косметологии, но и психологическими факторами, среди которых решающее значение имеют мотивационная направленность и активность личности, составляющие основу

комплаентности пациента. Эти данные могут найти практическое применение при разработке врачом-косметологом индивидуализированных программ комплексного омоложения лица. ■

Литература/References

1. Asimakopoulou E, Zavrides H, Askitis T. Plastic surgery on body image, body satisfaction and self-esteem. *Acta Chir Plast.* 2020;61(1-4):3–9.
2. Тхостов А.Ш. Психология телесности. М.: Смысл, 2002. 288 с. [Tkhostov ASH. Psychology of corporality. Moscow: Smysl, 2002. p. 288 (In Russ.)]
3. Багненко Е.С. Система значимых отношений и мотивационная направленность личности женщин с дефектами кожи лица. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2012;3:42–47. [Bagnenko ES. The System of significant relations in women seeking cosmetological help. *Obzrenie psykhiatrii i meditsinskoj psykologii im. VM Bekhtereva.* 2012;3:42–47 (In Russ.)]
4. Александров А.А., Багненко Е.С. Психологические характеристики женщин с косметическими дефектами кожи лица. *Вестник психотерапии.* 2012;41(46):52–66. [Alexandrov AA. Bagnenko ES. Psychological characteristics of women with cosmetic defects of the facial skin. *Vestnik psichoterapii.* 2012;41(46):53–66 (In Russ.)]
5. Куликов Л.В. Эмоциональная устойчивость личности. СПб.: Факультет психологии СПбГУ. 2008. 41 с. [Kulikov LV. Emotional stability of the personality. Saint Petersburg: Psychology Faculty of Saint-Petersburg State University. 2008. p. 41 (In Russ.)]
6. Первин Л., Джон О. Психология личности: теория и исследования / Пер. с англ. М.: Аспект-Пресс, 2001. 607 с. [Pervin L, John O. Personality psychology: theory and research. Moscow: Aspekt-Press. 2001. p. 607 (In Russ.)]
7. Яничев Д.П. Когнитивные аспекты самовосприятия личностных черт у пациентов с невротической и неврозоподобной симптоматикой: Дисс. ... канд. психол. наук. СПб., 2006. 156 с. [Janichev DP. Cognitive aspects of self-perception of personality traits in patients with neurotic and neurosis-like symptoms: Dissertation. ... candidate of psychology sciences. Saint-Petersburg. 2006. p. 156 (In Russ.)]
8. Леонтьев Д.А. Тест смысловых ориентаций (СЖО). 2-е изд. М.: Смысл, 2000. 15 с. [Leont'ev DA. Life-meaning orientation test. 2nd ed. Moscow: Smisl. 2000. p. 15 (In Russ.)]
9. Вассерман Л.И., Абабков В.А., Трифонова Е.А. Соправление со стрессом: теория и психодиагностика. СПб.: Речь. 2010. 192 с. [Wasserman LI, Ababkov VA, Trifonova EA. Coping with stress: theory and psychodiagnostics. Saint-Petersburg:Rech. 2010. p. 192 (In Russ.)]
10. Личностный дифференциал: методические рекомендации. Сост.: Е.Ф. Бажин, А.М. Эткинд, Л. НИПНИ им. В.М. Бехтерева. 1983. 12 с. [Personality differential: guidelines. Bazhin AM. Etkind L. compilers. NIPNI im. VM Bekhtereva. 1983. p. 12 (In Russ.)]
11. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике: практическое руководство. М.: ЭКСМО-Пресс, 1999. 303 с. [Rubishtein SJa. Experimental methods of pathopsychology and experience of their application in the clinical practices: a practical guide. Moscow: Eksmo-Press. 1999. p. 303 (In Russ.)]
12. Вассерман Л.И., Березин М.А., Иовлев Б.В. Психологическая диагностика уровня социальной фрустрированности. Психологическая диагностика расстройств эмоциональной сферы и личности: Коллект. моногр. Науч. ред. Вассерман Л.И., Щелкова О.Ю. СПб.: Скифия-принт, 2014. С. 187–213. [Wasserman LI, Berebin MA, Iovlev BV. Psychological diagnostics of the level of social frustration. In: Psychological diagnostics of emotional sphere and personality disorders: collective monograph. LI Wasserman, OJu Shchelkova, editors. Saint Petersburg: Skifia-print. 2014. p. 187–213 (In Russ.)]
13. Little AC, Jones BC, DeBruine LM. Facial attractiveness: evolutionary based research. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011;366(1571):1638–1659. doi: 10.1098/rstb.2010.0404
14. Bueller H. Ideal facial relationships and goals. *Facial Plast Surg.* 2018;34(5):458–465. doi: 10.1055/s-0038-1669401
15. Samson N, Fink B, Matts PJ. Visible skin condition and perception of human facial appearance. *Int J Cosmet Sci.* 2010;32(3):167–184. doi: 10.1111/j.1468-2494.2009.00535.x
16. Brierley M-E, Brooks KR, Mond J, Stevenson RJ, Stephen ID. The Body and the Beautiful: Health, Attractiveness and Body Composition in Men's and Women's Bodies. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156722. doi: 10.1371/journal.pone.0156722. eCollection 2016
17. Rumsey N, Harcourt D. *The Psychology of appearance.* McGraw-Hill. Open University Press. 2005. p. 256.
18. Sarwer DB. Body image, cosmetic surgery, and minimally invasive treatments. *Body Image.* 2019;31:302–308. doi: 10.1016/j.bodyim.2019.01.009.
19. Carrard I, Argyrides M, Ioannou X, Kvaalem IL, Waldherr K, Harcourt D, McArdle S. Associations between body dissatisfaction, importance of appearance, and aging anxiety with depression, and appearance-related behaviors in women in mid-life. *J Women Aging.* 2019;1–14. doi: 10.1080/08952841.2019.1681882
20. Сац Е.А. Особенности самосознания женщин, недовольных собственной внешностью: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. М., 2015. 28 с. [Sats EA. Features of self-awareness of women who are dissatisfied with their own appearance: Avtoref. dis. ... cand. psychol. Sciences. Moscow, 2015. p. 28 (In Russ.)]
21. Balkrishnan R, McMichael AJ, Hu JY, Camacho FT, Shew KR, Bouloc A, et al. Correlates of health-related quality of life in women with severe facial blemishes. *Int J Dermatol.* 2006;45(2):111–115. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02371.x
22. Sadick NS. The impact of cosmetic interventions on quality of life. *Dermatol Online J.* 2008;14(8):2.
23. Яковлева М.В., Щелкова О.Ю. Личностно-мотивационные факторы приверженности лечению больных ИБС. Ананьевские чтения-2013: Психология в здравоохранении. Материалы научной конференции 22–24 октября 2013 года. Отв. ред. О.Ю. Щелкова. СПб.: Скифия-принт, 2013. С. 135–136. [Yakovleva MV, Shchelkova OYu. Personal-motivational factors of adherence to the treatment of patients with coronary artery disease. Anan'evskie chteniya-2013: Psychology in health care. Materials of the scientific conference on October 22–24, 2013, editors. OYu Shchelkov. Saint Petersburg: Scythia-print, 2013. p. 135–136 (In Russ.)]
24. Weiner JR, Toy EL, Sacco P, Duh MS. Costs, quality of life and treatment compliance associated with antibiotic therapies in patients with cystic fibrosis: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(5):751–66. doi: 10.1517/14656566.9.5.751
25. Mathes T, Jaschinski T, Pieper D. Adherence influencing factors — a systematic review of systematic reviews. *Arch Public Health.* 2014;72(1):37. doi: 10.1186/2049-3258-72-37

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Е.Р. Аравийская, Е.С. Багненко; сбор и обработка материала — Е.С. Багненко, А.И. Богатенков, С.С. Багненко; написание текста — Е.С. Багненко; редактирование — Е.Р. Аравийская, С.С. Багненко.

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 — Elena R. Araviyskaya, Elena S. Bagnenko; collection and processing of material — Elena S. Bagnenko, Alexey I. Bogatenkov, Sergey S. Bagnenko. Text writing — Elena S. Bagnenko; editing — Elena R. Araviyskaya, Sergey S. Bagnenko.

Информация об авторах

***Багненко Елена Сергеевна** — к.м.н.; адрес: Россия, 196135, г. Санкт-Петербург, ул. Гастелло, 10, кв. 29; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4584-7005>; eLibrary SPIN: 7857-0659; e-mail: e_bagnenko@mail.ru

Аравийская Елена Роальдовна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6378-8582>; eLibrary SPIN: 4389-9374; e-mail: arelenar@mail.ru

Богатенков Алексей Игоревич — врач-дерматовенеролог; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8433-5446>; eLibrary SPIN: 4537-6558; e-mail: alex.bogatenkov@mail.ru

Багненко Сергей Сергеевич — д.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>; eLibrary SPIN: 4389-9374; e-mail: bagnenko_ss@mail.ru

Information about the authors

***Elena S. Bagnenko** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 10 Gastello street, apt. 29, 196135, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4584-7005>; eLibrary SPIN: 7857-0659; e-mail: e_bagnenko@mail.ru

Elena R. Araviiskaia — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6378-8582>; eLibrary SPIN: 4389-9374; e-mail: arelenar@mail.ru

Alexey I. Bogatenkov — dermatovenereologist, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8433-5446>; eLibrary SPIN: 4537-6558; e-mail: alex.bogatenkov@mail.ru

Sergey S. Bagnenko — MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>; eLibrary SPIN: 4389-9374; e-mail: bagnenko_ss@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 13.05.2021
Принята к публикации: 27.09.2021
Дата публикации: 15.10.2021

Submitted: 13.05.2021
Accepted: 27.09.2021
Published: 15.10.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1240>

Синдром желтых ногтей

© Моторина А.В., Рукша Т.Г.*

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

Синдром желтых ногтей — крайне редко встречающийся синдром преимущественно у лиц старше 50 лет, протекающий как системно, так и изолированно и требующий наиболее тщательного сбора анамнеза, так как у данного состояния наблюдается тесная взаимосвязь с заболеваниями дыхательных путей, злокачественными новообразованиями внутренних органов и ревматоидным артритом. Более того, данное редкое заболевание недостаточно изучено для полного понимания его патогенеза и эффективного лечения. Пациенты обращают внимание на желтый цвет ногтей, связанный с отложением в подногтевом пространстве меланина, желчных пигментов и гемосидерина, замедление роста и утолщение ногтя. Следует отметить, что изменение ногтевых пластин может наблюдаться задолго до того, как обнаруживаются остальные клинические проявления данного синдрома, и, вероятно, это может в некоторых случаях служить предвестником начинающихся изменений в легочной ткани, новообразований и изменения лимфатических сосудов. В связи с этим крайне важно четко дифференцировать данное состояние и направлять пациентов к смежным специалистам для верификации диагноза и дальнейшего лечения.

Ключевые слова: синдром желтых ногтей, онихолизис, YNS.

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

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

Согласие пациента: пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Для цитирования: Моторина А.В., Рукша Т.Г. Синдром желтых ногтей. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):76–80. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1240>



Yellow nail syndrome

© Anna V. Motorina, Tatiana G. Ruksha*

Krasnoyarsk State Medical University
Partizana Zheleznyaka str., 1, 660022, Krasnoyarsk, Russia

Yellow nail syndrome is an extremely rare syndrome, mainly in people over 50 years of age, occurring both systemically and in isolation and requiring the most careful collection of anamnesis, since this condition has a close relationship with respiratory diseases, malignant neoplasms of internal organs and rheumatoid arthritis. Moreover, this rare disease is not sufficiently studied to fully understand its pathogenesis and effective treatment. Patients pay attention to the yellow color of the nails, associated with the deposition of melanin, bile pigments and hemosiderin in the submarginal space, slowing down the growth and thickening of the nail. It should be noted that the change in the nail plates can be observed long before the other clinical manifestations of this syndrome are detected, and probably this can in some cases serve as a harbinger of incipient changes in the lung tissue, neoplasms and changes in the lymphatic vessels. In this regard, it is extremely important to clearly differentiate this condition and refer patients to related specialists for verification of the diagnosis and further treatment.

Keywords: Yellow nail syndrome, onycholysis, YNS.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

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

Patient consent: patient voluntarily signed an informed consent for the publication of personal medical information in an impersonal form.

For citation: Motorina AV, Ruksha TG. Yellow nail syndrome. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(5):76–80. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1240>



Актуальность

Впервые случай синдрома желтых ногтей в литературе был описан в 1927 г., в 1947 г. стало известно, что проявления заболевания включали в себя крайне медленный рост ногтей, изменение цвета ногтевых пластин от бледно-желтого до темно-зеленоватого с исчезновением кутикулы, часто встречающийся онихолизис и лимфедему, а в 1966 г. была отмечена связь данного синдрома у пациентов с плевральным выпотом, также были выявлены случаи заболевания у детей и новорожденных, но все же преимущественно у лиц старше 50 лет [1]. Несмотря на то что этиология до конца не изучена, в настоящее время известно, что диагноз синдрома желтых ногтей может быть поставлен на основании наличия триады следующих симптомов: изменение цвета ногтевой пластинки, проявления заболевания дыхательной системы и лимфедема нижних конечностей. Постановка диагноза затрудняется тем, что клинические проявления могут быть последовательными, не проявляться одновременно или часть из них отсутствует вовсе, а также присутствием злокачественного новообразования или аутоиммунного заболевания [2]. На фоне всех полученных данных предполагается, что синдром желтых ногтей связан с врожденной аномалией лимфатической системы [3].

В литературе описаны менее 400 случаев синдрома желтых ногтей, и известны даже те редкие случаи, когда данный синдром встречается после кардиохирургических вмешательств — их описано три, единичные семейные случаи, не подтвержденные генетическими доказательствами [4].

Единого принципа в отношении лечения синдрома желтых ногтей не существует, однако отмечена положительная динамика при применении высоких дозировок витамина Е местно и перорально, эффективна симптоматическая терапия, а в некоторых случаях, при отсутствии какой-либо терапии, изменения ногтевых пластин разрешались самостоятельно [5].

Описание случая

Пациентка К., 1957 г. рожд., в марте 2014 г. обратилась к дерматологу с жалобами на изменение цвета ногтевых пластинок кистей на желтый, их уплотнение в течение последних трех лет (см. рисунок). В течение трех месяцев перорально получала антимикотическую терапию — без эффекта. В момент обращения находилась на учете у пульмонолога по поводу диссеминированного процесса невыявленной этиологии с 2013 г., в течение последних четырех лет беспокоит одышка, при МСКТ органов грудной клетки выявлена двусторонняя диссеминация. Исключался лимфангиолейомиоматоз. Киста левого яичника. Объективно: ногтевые пластинки кистей утолщены, непрозрачные, желтого цвета. При ФГС патологии не выявлено, на УЗИ органов брюшной полости обнаружены протоковые изменения в печени, конкремент желчного пузыря, диффузные изменения в поджелудочной железе. Трехкратное микроскопическое исследование и культуральное исследование ногтевых пластинок кистей на грибы дали отрицательный результат. Поставлен диагноз: синдром желтых ногтей. Рекомендовано лечение патологии легких.



Рисунок. Пораженные ногтевые пластинки пациентки с синдромом желтых ногтей

Figure. Affected nails of the patient with yellow nail syndrome

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Произведена чрезбронхиальная биопсия легкого; в легочной ткани картина хронического бронхолита с обострением по типу гнойного: явления умеренно выраженного перибронхиального склероза с очагами фибробластических фокусов с умеренной, местами выраженной лимфо-лейкоцитарной воспалительной инфильтрацией, отмечается очаговая периваскулярная и (преимущественно) перибронхиальная, местами густая лимфоцитарная инфильтрация, кое-где с примесью плазматических клеток, отмечается выраженная нейтрофильная инфильтрация эпителия и собственной пластинки преимущественно по периферии бронхов. Просветы терминальных бронхиол содержат обильный лейкоцитарно-макрофагальный экссудат, отмечается бокаловидная трансформация респираторного эпителия. Определяются очаги эмфиземы, участки ателектазов с признаками фибрирования стромы, гладкомышечная пролиферация, местами выраженная. Данных

за специфический и опухолевый процесс в присланном материале не определяется. Выполнено ИГХ-исследование срезов тканей легких с антителами в отношении CD34, Ki67, Melanosome HMB45, Progesteron receptor, SMA, где в микроскопической картине обнаружено нарушение гистоархитектоники ткани, имеется очаговая выраженная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация по периферии бронхов и бронхиол с формированием лимфоидных фолликулов. Также имеется очаговая воспалительная инфильтрация стенок бронхов и бронхиол нейтрофилами, нейтрофилы определяются скоплениями в просвете бронхиол. Стенки бронхов и бронхиол со склеротическими изменениями, бронхоэктатической трансформацией — просветы очагово расширены, деформированы, имеют звездообразную форму и прерывистый слой гладкомышечных элементов в стенке. Эпителий бронхиол пролиферирует, очагово слущен в просвет. Также определяются лимфо-плазмоцитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок по периферии бронхиол, их умеренные склеротические изменения, имеется очаговая пролиферация гладкомышечных элементов, местами просвет альвеол выстилает альвеолярный эпителий кубической формы, местами пролиферирующий с образованием сосочков. В окружающей ткани легких определяются явления эмфиземы. Имеются некоторый склероз и утолщение стенок сосудов. В просвете альвеол, особенно периваскулярных, определяются скопления гемосидерофагов. В результате иммуногистохимического исследования представленного материала определяется экспрессия гладкомышечными элементами легочной ткани в сосудах и бронхах SMA, в стенках сосудов экспрессированы CD34. PR и HMB-45 в препаратах не экспрессированы. Ki67 экспрессирован ядро в альвеолярном эпителии и небольшом количестве лимфоидных элементов. Таким образом, иммуноморфологически лимфангиолейомиоматоз исключен,

в препаратах морфологическая картина хронического бронхита и бронхиолита в стадии обострения по типу гнойного, с бронхоэктатической трансформацией, интерстициальным компонентом.

О дальнейшем состоянии пациентки информации нет.

Обсуждение

На основании опубликованных научных данных мы можем предполагать, что синдром желтых ногтей действительно обнаруживается довольно редко, но случаи его описания встречаются по всему миру, вне зависимости от места проживания и расовой принадлежности. Приведенный нами клинический случай в полной мере соответствует наблюдающимся и описанным ранее состояниям, характеризующимся как синдром желтых ногтей. Данное состояние следует дифференцировать с поражением ногтевых пластин другой этиологии, и важно отметить, что пациенты обращают внимание не только на изменение цвета ногтя, но и на его утолщение и отсутствие интенсивного роста, а в некоторых случаях и исчезновение кутикулы. Тщательное обследование дыхательной и лимфатической систем, исключение развития злокачественного новообразования и грамотное лечение выявленной патологии могут уменьшить измененные проявления ногтевых пластин или устранить вовсе.

Заключение

Данный синдром может свидетельствовать о наличии или быть предшественником заболеваний дыхательной системы, лимфатической системы, а также дает основание подозревать злокачественное новообразование. В связи с этим крайне важно своевременно устанавливать правильный диагноз и направлять пациентов на дополнительные обследования в отношении сопутствующих заболеваний. ■

Литература/References

1. Cheslock M, Harrington DW. Yellow Nail Syndrome. 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
2. Vignes S, Baran R. Yellow nail syndrome: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):42. doi: 10.1186/s13023-017-0594-4
3. Matsubayashi S, Suzuki M, Suzuki T, Shiozawa A, Kobayashi K, Ishii S, et al. Effectiveness of clarithromycin in patients with yellow nail syndrome. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):138. doi: 10.1186/s12890-018-0707-4
4. Sarmast H, Takriti A. Yellow nail syndrome resulting from cardiac mitral valve replacement. *J Cardiothorac Surg.* 2019;14(1):72. doi: 10.1186/s13019-019-0903-1
5. Preston A, Altman K, Walker G. Yellow nail syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2018;31(4):526–527. doi: 10.1080/08998280.2018.1487662

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

Концепция и дизайн исследования — Т.Г. Рукша; сбор и обработка материала — Т.Г. Рукша, А.В. Моторина; написание текста — А.В. Моторина; редактирование — Т.Г. Рукша.

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

Contribution: concept and design of the study — Tatiana G. Ruksha; collection and processing of material — Tatiana G. Ruksha, Anna V. Motorina. Text writing — Anna V. Motorina; editing — Tatiana G. Ruksha.

Информация об авторах

***Рукша Татьяна Геннадьевна** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8142-4283>; eLibrary SPIN: 180361; e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Моторина Анна Викторовна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2211-1708>; eLibrary SPIN: 1070463; e-mail: kozlova.v@mail.ru

Information about the authors

***Tatiana G. Ruksha** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 1 Partizana Zheleznyaka street, 660022, Krasnoyarsk, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8142-4283>; eLibrary SPIN: 180361; e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Anna V. Motorina — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2211-1708>; eLibrary SPIN: 1070463; e-mail: kozlova.v@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 13.04.2021

Принята к публикации: 31.08.2021

Дата публикации: 15.10.2021

Submitted: 13.04.2021

Accepted: 31.08.2021

Published: 15.10.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1259>

Профессиональный дерматомикоз лица, шеи и верхней части груди, вызванный *T. mentagrophytes*

© Михеев Г.Н., Матвеева О.В.*, Соколовский Е.В.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

У 43-летней женщины-зоолога профессиональный дерматомикоз лица, шеи и верхней части груди, вызванный *T. mentagrophytes*, в течение 1,5 года ошибочно диагностировали и лечили как «розацеа, папуло-пустулезный подтип, офтальморозацеа». Симметричные атипичные клинические проявления с рецидивирующим блефароконъюнктивитом развились в результате самолечения с использованием топического стероида. Обнаружение рубцующих фолликулитов в области бровей и дугообразного периферического края в свежих очагах на груди помогло заподозрить дерматомикоз. Окончательный диагноз был установлен после обнаружения обильного грубого септированного мицелия и спор при микроскопическом исследовании кожных чешуек, волос бровей и ресниц из очагов на лице и груди с 30% раствором КОН и получения обильного роста *Trichophyton mentagrophytes* при культуральном исследовании. Применение в течение 4 недель тербинафина привело к выздоровлению пациентки.

Ключевые слова: дерматомикоз, розацеа, фолликулиты, офтальморозацеа, *Trichophyton mentagrophytes*.

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.

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

Для цитирования: Михеев Г.Н., Матвеева О.В., Соколовский Е.В. Профессиональный дерматомикоз лица, шеи и верхней части груди, вызванный *T. mentagrophytes*. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):81–87. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1259>



Experience Professional dermatomycosis of the face, neck and upper part of chest caused by *T. mentagrophytes*

© Georgy N. Mikheev, Oksana V. Matveeva*, Evgeny V. Sokolovskiy

First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg
Lev Tolstoy str., 6–8, 197022, Saint Petersburg, Russia

A 43-year-old female zoologist has an occupational dermatomycosis of the face, neck and upper part of chest caused by *T. mentagrophytes*. It was mistakenly diagnosed and treated as "Rosacea, papulopustular subtype, ocular rosacea" for 1.5 years. Symmetrical, atypical clinical manifestations with recurrent blepharoconjunctivitis developed as a result of self-treatment using a topical steroid. The detection of cicatrizing folliculitis in the eyebrow area and an arcual peripheral edge in fresh foci on the chest helped to suspect dermatomycosis. The definitive diagnosis was made after the detection of abundant coarse septate mycelium during microscopic investigation of skin scales from foci on the face and chest with 30% KOH and an abundant growth of *Trichophyton mentagrophytes* during a cultural research study of skin scales, eyebrow hair and eyelashes from lesions. The use of terbinafine for 4 weeks led to the recovery of the patient.

Keywords: dermatomycosis, rosacea, folliculitis, ocular rosacea, *Trichophyton mentagrophytes*.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of funding: the preparation of the manuscript was carried out by the means of the author's team.

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: Mikheev GN, Matveeva OV, Sokolovskiy EV. Experience Professional dermatomycosis of the face, neck and upper part of chest caused by *T. mentagrophytes*. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(5):81–87. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1259>



Актуальность

Дерматомикоз лица является одним из редко диагностируемых грибковых поражений кожи и встречается в структуре дерматомикозов лишь в 2,9% случаев [1]. Обычно поражение лица дерматомицетом (чаще всего это *T. rubrum*) является этапом дальнейшего распространения грибкового заболевания, реже — первоначальным очагом поражения. Кроме красного трихофитона, кожу лица могут также поражать *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis* и *Microsporum ferrugineum* (в основном у детей), *Trichophyton violaceum* и *Trichophyton tonsurans* (в основном у взрослых как одно из проявлений хронической трихофитии) и некоторые другие дерматомицеты.

Обычно очаги дерматомикоза на лице при их недостаточной выраженности (вследствие частого мытья, использования лосьонов и кремов с противовоспалительным действием) просматриваются или их принимают за проявления другого заболевания. Дерматомикоз лица может имитировать другие дерматозы этой локализации: небуллезную форму импетиго, дискоидную красную волчанку, полиморфный фотодерматоз, розацеа, периоральный дерматит, демодекс, себорейный дерматит, лимфоцитарную инфильтрацию Джесснера — Канофа и др. [2, 3]. Ни одна другая локализация, рассматриваемая изолированно, не сопровождается таким количеством диагностических ошибок — 70–80% и более [4]. Это приводит к постановке неправильного диагноза и нерациональной терапии.

I. Alteras и соавт. (1988 г.) наблюдали в Израиле 78 больных дерматомикозом лица, вызванным *Trichophyton rubrum*. У 37 больных клинические проявления были сходны с дискоидной красной волчанкой, у 12 — с лимфоцитарной инфильтрацией кожи, у 11 — с себорейным дерматитом, у 8 — с розовыми угрями, у 5 — с контактным дерматитом, у 3 — с полиморфным фотодерматозом, у 2 больных — с кольцевидной гранулемой [5]. В большинстве случаев правильный диагноз помогает поставить выявление распространенного дерматомикоза, который может сопровождать поражение лица. Однако при первоначальном поражении кожи лица и отсутствии распространенных высыпаний постановка правильного диагноза может вызывать затруднения. К тому же ошибочный диагноз особенно часто встречается у лиц, необоснованно применявших наружные глюкокортикостероиды или топические ингибиторы кальциневрина, что приводит к стертым клиническим проявлениям дерматомикоза [6].

Описание случая

Пациентка А. 43 лет в апреле 2021 г. была направлена кожно-венерологическим диспансером Санкт-Петербурга в клинику кафедры дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с жалобами на рецидивирующие высыпания на коже лица, которые впервые появились 1,5 года назад. Дебют заболевания ни с чем не связывает. Работает зоологом в Экзопарке, контактируя с крысами, мышами, птицами и млекопитающими. Первые высыпания появились в ноябре 2019 г. на коже лица в периоральной области в виде пятен красного цвета. Самостоятельно использовала наружный глюкокортикостероид — 0,05% мазь бетаметазона, отметила незначительный положительный эффект, который оказался непродолжительным.

Обратилась в КВД по месту жительства, был выставлен диагноз «периоральный дерматит» и назначена наружная терапия — 0,1% мазь такролимуса 2 р/д в течение 1 месяца. Во время лечения отмечала положительную динамику, однако спустя месяц после отмены препарата вновь отметила появление высыпных элементов в тех же участках, а также новых очагов. В связи с этим обратилась за консультацией к другому дерматологу, был заподозрен «дерматомиозит без миозита?», рекомендованы биопсия кожи и исследование анализов крови для подтверждения диагноза. Данные рекомендации пациентка не выполнила. В феврале 2020 г. при очередном посещении дерматолога в КВД был установлен диагноз «розацеа, папуло-пустулезный подтип», назначено лечение — доксициклин 100 мг перорально ежедневно и 0,1% мазь такролимуса 2 р/д в течение 1 месяца. После лечения отметила положительный эффект с частичным разрешением высыпаний. В связи с разившейся пандемией COVID-19 за повторной консультацией не обратилась. Весной 2020 г. заметила частичное выпадение волос бровей. Летом 2020 г. появились гиперемия и отек век, гнойничковые высыпания в области ресниц, покраснение конъюнктивы и слезотечение. Обратилась к офтальмологу, был поставлен диагноз «блефароконъюнктивит». После месяца лечения тетрациклиновой мазью отметила улучшение, но затем высыпания рецидивировали. Осенью 2020 г. обратилась к дерматологу в КВД, где данные проявления были расценены как «офтальморозацеа», назначен метронидазол 1,0 г/сут перорально в течение 4 недель. После лечения отметила кратковременный положительный эффект — уменьшение яркости высыпных элементов в области ресниц и на коже лица, уменьшение отека век. В марте 2021 г. была госпитализирована в КВД Невского района Санкт-Петербурга с обострением кожного процесса на лице, жалобами на отек век, покраснение конъюнктивы, слезоточивость, появление мелких узелков и гнойничков в области роста ресниц и бровей. Был поставлен диагноз «розацеа, папуло-пустулезный подтип, рецидив». Полученная терапия — доксициклин 100 мг перорально ежедневно, наружная терапия 0,1% мазью такролимуса в течение 1 месяца — с временным положительным эффектом. В апреле 2021 г. высыпания распространились на кожу шеи и верхней трети груди, появились пустулы в области наружной части бровей и по краю роста ресниц, внешне напомиавшие гордеолум. 19.04.2021 была вновь диагностирована «розацеа, папуло-пустулезный подтип», «фолликулиты в области наружного края бровей и ресниц». Назначена терапия — левофлоксацин 0,5 г перорально ежедневно в течение 7 дней. Была направлена на обследование и лечение в клинику кафедры дерматовенерологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Таким образом, в течение 1,5 года у больной последовательно диагностировали «периоральный дерматит», «дерматомиозит?» без миозита, «розацеа (папуло-пустулезный подтип, офтальморозацеа)». В связи с этим получала циклами 0,1% мазь такролимуса, тетрациклиновую мазь, доксициклин и метронидазол перорально. Во время лечения отмечала незначительную и временную положительную динамику, но заболевание продолжало рецидивировать и распространилось на кожу шеи и верхней трети груди.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Status localis: Поражение симметрично расположено на коже лица, шеи и в зоне декольте. Кожа лица неравномерно гиперемирована, на этом фоне имеются папуло-пустулезные фолликулярные высыпания, эритематосквамозные очаги без четких границ, окраска которых сгущается в периорбитальных, нососщечных и периоральной областях. На коже лба пятно красно-розового цвета с нечеткими границами и папуло-пустулезными элементами в его пределах (рис. 1). В орбитальной локализации неравномерный рост бровей, значительное разрежение волос в их наружных частях, наличие фолликулярных папул и пустул. На веках, преимущественно на верхних, по краю роста ресниц — фолликулярные пустулы. Отмечается отсутствие части ресниц и волос в наружной части бровей, местами с фолликулярными атрофическими рубчиками в наружном крае бровей (рис. 2). Веки гиперемированы и отечны, сосуды конъюнктивы слегка инъекцированы. На коже шеи и зоны декольте высыпания представлены округлыми пятнами красно-розового цвета с поверхностным, слабо выраженным шелушением и отдельными папуло-пустулезными элементами, сгруппированными по краю очагов. На коже груди справа два очага красно-розового цвета, с близко расположенными фолликулярными папуло-пустулами,

образовавшими узкие периферические края в форме дуги и полукольца (рис. 3). Отмечается выраженная вегето-сосудистая реакция кожи лица и шеи (blushing syndrome).

При обследовании клинический и биохимический анализы крови в норме; показатели общего анализа мочи в норме. Микроскопическое исследование кожных чешуек с очагов на лице и груди с 30% раствором КОН: обнаружен обильный грубый септированный мицелий. Микроскопическое исследование в люминесцентном микроскопе волос бровей и ресниц из фолликулярных пустулезных элементов с 0,1% водным раствором калькофлюора белого и 30% раствором едкого калия: в гное обнаружен мицелий и споры гриба, поражение волос по типу "trichophyton endothrix" (рис. 4; [7]). При культуральном исследовании кожных чешуек, волос бровей и ресниц из очагов поражения получен обильный рост *Trichophyton mentagrophytes*.

Клинический диагноз: Профессиональный дерматомикоз лица, шеи и верхней части груди, вызванный *Trichophyton mentagrophytes*, имитировавший розацеа. Blushing syndrome.

Больной был назначен тербинафин в дозе 250 мг/сут перорально в течение 4 недель. После проведенной терапии при повторном осмотре через 4 недели отмечалась положительная динамика — регресс всех



Рис. 1. Неравномерная застойная гиперемия лица; на коже лба, в области орбит и нососщечных участках сгущение эритемы с отдельными мелкими фолликулярными папуло-пустулами и корочками

Fig. 1. Uneven congestive hyperemia of the face; on the skin of the forehead, in the orbits and nasolabial areas of erythema thickening with separate small follicular papules-pustules and crusts



Рис. 2. Застойная гиперемия без четких границ в области верхнего века и брови. Диффузное поредение бровей и ресниц верхнего века. Фолликулярные папулы, пустулы и корочки в области наружного края брови и по краю верхнего века

Fig. 2. Congestive hyperemia without clear boundaries in the upper eyelid and eyebrow area. Diffuse thinning of the eyebrows and eyelashes of the upper eyelid. Follicular papules, pustules and crusts in the area of the outer edge of the eyebrow and along the edge of the upper eyelid



Рис. 3. В центре груди кожа слабо и неравномерно гиперемирована, с отдельными мелкими фолликулярными папулами и пустулами, образовавшими на двух участках справа узкий дугообразный, слегка приподнятый край (отмечены стрелками)

Fig. 3. In the center of the breast, the skin is weakly and unevenly hyperemic, with separate small follicular papules and pustules that have formed a narrow arcuate, slightly raised edge in two areas on the right (marked with arrows)

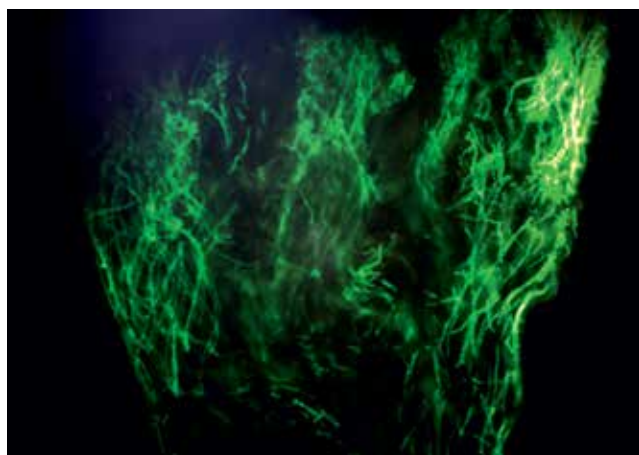


Рис. 4. Люминесцентная микроскопия с использованием калькофлюора белого вместе с 30% раствором KOH: зеленая флюоресценция нитей септированного мицелия и спор гриба, расположенных в волосе, — поражение волоса по типу "trichophyton endothrix" (x200)

Fig. 4. Luminescent microscopy with white calcofluor and 30% KOH solution: green fluorescence of filaments of separated mycelium and fungal spores located in the hair — trichophyton endothrix type (x200)

клинических проявлений дерматомикоза (рис. 5 и 6), однако сохранялась вегето-сосудистая реакция кожи лица и шеи. По результатам трех микроскопических исследований на грибы, проведенных после окончания лечения с интервалом 5 дней, мицелиев и спор в кожных чешуйках, волосах бровей и ресниц обнаружено не было.



Рис. 5. Регресс всех клинических проявлений дерматомикоза на коже груди через 4 недели после лечения

Fig. 5. Regression of all clinical manifestations of dermatomycosis on the breast skin 4 weeks after treatment



Рис. 6. Регресс всех клинических проявлений дерматомикоза на коже лица через 4 недели после лечения

Fig. 6. Regression of all clinical manifestations of dermatomycosis on the skin of the face 4 weeks after treatment

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует важность дифференциальной диагностики проявлений розацеа на лице с дерматомикозом, несмотря на редкое поражение дерматомицетами в данной локализации. Следует отметить, что по статистике лидирующим возбудителем дерматомикоза лица является антропофил *T. rubrum*, однако в данном случае поражение кожи лица было связано с профессиональной деятельностью пациентки и обусловлено *T. mentagrophytes*. Этот дерматомицет поражает лицо значительно реже и клинически может не отличаться от дерматомикоза, вызванного *T. rubrum*.

В приведенном случае высыпания на лице, сопровождавшиеся blushing syndrome, весьма напоминали проявления розацеа (папуло-пустулезный подтип, офтальморозацеа). Причиной такой мимикрии явилось нерациональное лечение с применением топического стероида, 0,1% мази такролимуса и других препаратов, которые изменили клинические проявления и затрудняли диагностику дерматомикоза лица в течение 1,5 года. Насторожить врача могли рецидивы заболевания на старых участках, появление рубцующих фолликулитов (не характерных для розацеа) в области наружного края бровей и по краю верхних век с очаговым поредением бровей и ресниц верхнего века. При этом, несмотря на лечение, заболевание распространилось на кожу шеи и верхней трети

груди, где в очагах появился характерный для дерматомикоза приподнятый периферический край в форме дуги и полукольца. Это помогло заподозрить атипично протекающий дерматомикоз и сразу провести микологическое исследование. Примечательными оказались результаты микологического исследования и в том, что зооантропофильный дерматомицет *T. mentagrophytes*, вызвавший на лице фолликулиты (папуло-пустулезные, рубцующие), поразил волосы ресниц и бровей по типу "trichophyton endothrix".

Заключение

Дерматомикоз лица может ошибочно диагностироваться как розацеа, периоральный дерматит, себорейный дерматит, дискоидная красная волчанка, контактный дерматит, полиморфный фотодерматоз и др. Установление неверного диагноза и, как следствие, назначение неадекватного лечения, в особенности топическими глюкокортикостероидами или ингибиторами кальциневрина, приводит к атипичному течению заболевания. Все это затруднило диагностику дерматомикоза лица. В случае длительного отсутствия положительной динамики от терапии, при частых рецидивах и прогрессировании заболевания, необходимо проводить микроскопическое и культуральное исследование кожных чешуек, гноя из пустул и волос из очагов поражения для подтверждения или исключения грибкового поражения. ■

Литература/References

1. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Дубенский В.В., Новоселов В.С., Дубенский В.В. Микозы кистей, стоп и туловища. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Клинические рекомендации. Москва, 2016. С. 6. [Kubanova AA, Kubanov AA, Dubenskij VV, Novoselov VS, Dubenskij VV. Mycoses of the hands, feet and trunk. The Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. Clinical guidelines. Moscow, 2016. p. 6 (In Russ.)]
2. Nicola A, Laura A, Natalia A, Monica P. A 20-year survey of tinea faciei. *Mycoses* 2010;(6):504–508. doi: 10.1111/j.1439-0507.2009.01748.x
3. Bimbi C, Brzezinski P. Rosacea-like tinea faciei. *Our Dermatology Online* 2016;7(1):78–80. doi: 110.7241/ourd.20161.20
4. Pravda DJ, Pugliese MM. Tinea faciei. *Arch Dermatol* 1978;114(2):250–252.
5. Рукавишников В.М. Микозы стоп. Москва: ЭлиСКом; 2003. С. 330. [Rukavishnikova VM. Mycoses of the feet. Moscow: JelisKom; 2003. p. 330 (In Russ.)]
6. Calcaterra R, Fazio R, Mirisola C, Baggi L. Rosacea-like tinea incognita due to *Trichophyton mentagrophytes* var. *Mentagrophytes*. *Acta Dermatovenerol Croat* 2013;21(4):263–264.
7. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Разнатовский К.И. Дерматомикозы, или поверхностные микозы кожи и ее придатков — волос и ногтей. Лабораторная диагностика. Проблемы медицинской микологии 2008;10(1):27–34. [Elinov NP, Vasil'eva NV, Raznatovskij KI. Dermatormycosis or superficial mycoses of the skin and its appendages — hair and nails. Laboratory diagnostics. Problems of Medical Mycology 2008;10(1):27–34 (In Russ.)]

Участие авторов: обоснование рукописи, анализ литературных данных и их интерпретация, написание статьи, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — Г.Н. Михеев; поисково-аналитическая работа, написание статьи, направление рукописи на публикацию — О.В. Матвеева; проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение на представление рукописи — Е.В. Соколовский.

Authors' participation: justification of the manuscript, literature analysis and interpretation, writing an article, approval of the submission of the manuscript for publication — Georgy N. Mikheev; search and analytical work, writing an article, approval of the submission of the manuscript for publication — Oksana V. Matveeva; checking critically for important intellectual content, final approval of the submission of the manuscript — Evgeny V. Sokolovskiy.

Информация об авторах

***Матвеева Оксана Вадимовна** — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8;
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4847-6254>; eLibrary SPIN: 1544-0180; e-mail: ksusha721128@mail.ru

Михеев Георгий Николаевич — к.м.н., доцент; eLibrary SPIN: 2865-7996

Соколовский Евгений Владиславович — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>; eLibrary SPIN: 6807-7137;
e-mail: s40@mail.ru

Information about the authors

***Oksana V. Matveeva** — Dermatovenereologist; address: 6–8 Lev Tolstoy street, 197022, Saint Petersburg, Russia;
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4847-6254>; eLibrary SPIN: 1544-0180; e-mail: ksusha721128@mail.ru

Georgy N. Mikheev — MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor; eLibrary SPIN: 2865-7996

Evgeny V. Sokolovskiy — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>; eLibrary SPIN: 6807-7137;
e-mail: s40@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 01.07.2021

Принята к публикации: 06.09.2021

Дата публикации: 15.10.2021

Submitted: 01.07.2021

Accepted: 06.09.2021

Published: 15.10.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1250>

Анемия при раннем врожденном сифилисе

© Вислобоков А.В.* , Хмельницкий Р.А.

Орловский кожно-венерологический диспансер
302030, Россия, г. Орел, ул. Пушкина, д. 68

Определение показателей крови позволило установить, что при ряде инфекционных заболеваний развивается анемия, получившая название «анемия воспаления», или анемия хронических заболеваний. В статье представлен редкий клинический случай развития анемии воспалительного ответа, сопровождающейся выраженным уменьшением содержания гемоглобина (менее 110 г/л), гематокрита (ниже 30%) и эритроцитов (менее $3,0 \times 10^{12}/л$), у ребенка, больного ранним врожденным сифилисом, с симптомами специфического ринита, папулезной инфильтрации, пузырьчатки, гепатоспленомегалии и поражения нервной системы. В результате проведенного специфического лечения водорастворимой солью бензилпенициллина из расчета 100 ЕД/кг массы тела в течение 28 дней и трансфузии эритроцитарной массы 15 мл/кг веса ребенка наблюдался параллельный регресс клинических проявлений сифилиса с положительной динамикой серологических реакций и восстановление количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови.

Ключевые слова: врожденный сифилис, анемия, диагностика, лечение.

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: мать пациентки добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Для цитирования: Вислобоков А.В., Хмельницкий Р.А. Анемия при раннем врожденном сифилисе. 2021;97(5):88–93. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1250>



Anemia in early congenital syphilis

© Andrej V. Vislobokov*, Roman A. Khmel'nitskij

Oryol Skin-Venereologic Dispensary
Pushkin str., 68, 302030, Oryol, Russia

The determination of blood parameters allowed us to establish that anemia develops in a number of infectious diseases, which is called "anemia of inflammation" or anemia of chronic diseases. The article presents a rare clinical case of the development of anemia of the inflammatory response, accompanied by a marked decrease in the content of hemoglobin (less than 110 g/l), hematocrit (less than 30%) and red blood cells (less than $3,0 \times 10^{12}/l$), in a child with early congenital syphilis with symptoms of: specific rhinitis, papular infiltration, pemphigus, hepatosplenomegaly and damage to the nervous system. As a result of specific treatment with water-soluble benzylpenicillin salt at the rate of 100 U/kg of body weight for 28 days, and transfusion of erythrocyte mass of 15 ml/kg of child weight, there was a parallel regression of clinical manifestations of syphilis with positive dynamics of serological reactions and restoration of the number of red blood cells and the concentration of hemoglobin in the blood.

Keywords: congenital syphilis, anemia, diagnostics, treatment.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

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

Patient consent: patient's mother voluntarily signed an informed consent for the publication of personal medical information in impersonal form.

For citation: Vislobokov AV, Khmel'nitskij RA. Anemia in early congenital syphilis. 2021;97(5):88–93.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1250>



Актуальность

Несмотря на то что в последние десятилетия в Российской Федерации наблюдается тенденция к значительному снижению заболеваемости сифилисом, по-прежнему в структуре данной инфекции регистрируются случаи врожденного сифилиса. Так, по данным официальной статистики, в 2018 г. показатель заболеваемости всеми формами сифилиса составлял 16,7 на 100 тыс. населения (24 563 случая с вновь установленным диагнозом). Врожденный сифилис был выявлен у 31 ребенка, что составляло 0,12 на 100 тыс. детского населения [1].

Врожденный сифилис (*Syphilis congenita*) возникает вследствие инфицирования плода во время беременности, чаще всего встречается у детей, которые родились от больных женщин, не лечившихся или не получавших полноценного лечения [2].

Возможны три варианта проникновения бледных трепонем. Наиболее часто происходит проникновение возбудителя через пупочную вену. Возбудитель сифилиса, являясь преимущественно тканевым паразитом, быстро элиминируется из крови. Об этом свидетельствует заражение по типу трепонемной септицемии с поражением в первую очередь печени, куда кровь поступает непосредственно из пупочной вены, а также селезенки, нервной системы и эндокринных желез плода. Печень значительно увеличивается в размерах, так, если нормальное соотношение веса печени к весу плода составляет 1:21, то при сифилисе соответственно 1:14. Селезенка 1:320 в норме и 1:190 при сифилисе [2, 3].

Для врожденного сифилиса детей грудного возраста характерны специфические изменения кожи и слизистых.

Сифилитическая пузырчатка, которая появляется уже при рождении ребенка или в первые дни жизни. Высыпания диагностируются у 20% новорожденных с преимущественной локализацией на ладонях и подошвах, являясь прогностически неблагоприятным симптомом [3].

Диффузная папулезная инфильтрация Гохзингера развивается на 8–10-й неделе жизни ребенка. Наиболее частая локализация на подошвах, ладонях, вокруг рта и на подбородке, на ягодицах. Данный признак встречается (М. В. Милич, 1982) у 23,4% больных [3].

Сифилитический ринит появляется уже при рождении ребенка и диагностируется, по данным М. В. Милича (1982), — у 28% больных. Выделяют сухую, катаральную и язвенную стадии ринита, при этом дыхание становится резко затрудненным, громким, приобретает особый свистящий характер, что осложняет сосание [3].

Специфические поражения внутренних органов и систем начинаются еще внутриутробно, определяя хроническое развитие воспаления, они в основном носят диффузный характер, обуславливая тяжелое течение инфекционного процесса, при этом могут страдать органы кроветворения, приводя к возникновению анемий.

Описание случая

Приводим собственное наблюдение в связи с редкостью данного симптома.

Больная Е. в возрасте 1 месяца и 6 дней была госпитализирована для обследования и лечения в связи с жалобами на обильную сыпь, выраженную бледность кожных покровов, заложенность носа, стойкий белый

налет на слизистой языка в инфекционное отделение для новорожденных БУЗ Орловской области «НКМЦ им. З. И. Круглой» в марте 2021 г.

Роды от первой беременности в 38 недель, вес — 2680 гр, рост — 48 см, по шкале АПГАР — 7/8 баллов, из роддома была выписана на 5-е сутки. Ребенок с 3 недель на искусственном вскармливании в связи с прекращением лактации у матери. Мать ребенка — жительница сельской местности (сифилис скрытый ранний). При обследовании кожные покровы и видимые слизистые без изменений, лимфоузлы не пальпируются, со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Серологические исследования крови от 10.03.2021: РМП — (4+). РПГА — (4+). РИФ-абс — (2+), РИФ-200 — (2+). Мать ребенка во время беременности не лечилась. Со слов матери, настоящая беременность протекала с обострением пиелонефрита и ХФПН; компоненты крови ребенку не переливались.

При поступлении в отделение общее состояние ребенка тяжелое за счет симптомов анемии, инфекционного токсикоза, функциональных расстройств ЖКТ, симптомов нервно-рефлекторной возбудимости. Девочка правильной телосложения, подкожно-жировая клетчатка распределена равномерно. Большой родничок 2,5 x 1,7 см на уровне костей черепа, выбухает при крике. Форма черепа округлая, черепные швы сомкнуты. На осмотр ребенок реагирует крайне беспокойно: гримаса, плач, переходящий в эмоциональный болезненный крик, периодическая гиперстезия с нарастанием. Мышечный тонус в конечностях умеренно снижен. Безусловные рефлексы ослаблены, легко истощимы.

Кожные покровы бледные, с элементами розеолезной сыпи на животе и конечностях. На задне-боковой поверхности левой голени с переходом на пятку участок папулезной инфильтрации розово-фиолетового цвета, с блестящей поверхностью, плотнотканевой консистенции. На стопах обрывки эпидермиса (рисунок). Видимые слизистые бледно-розовой окраски, на спинке языка грубый белый налет. В легких дыхание пузрильное, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧДД — 48/мин. Тоны сердца ритмичные, звучные, выслушивается систолический шум по левому краю грудины в II–IV межреберье, ЧСС — 148 уд/мин. Живот значительно увеличен в объеме. При пальпации: печень увеличена +8,0 см, селезенка +5,0 см. Наружные половые органы развиты по женскому типу, без патологии. Разведение в тазобедренных суставах асимметричное.

Данные лабораторных исследований. Общий клинический анализ крови 04.03.2021: гемоглобин — 73; эритроциты — 2,37; гематокрит — 23,7%; лейкоциты — 16,7; СОЭ — 52; тромбоциты — 119; пал. ядер. — 5; сегм. ядер. — 27; эозинофилы — 5; лимфоциты — 49; моноциты — 14. Биохимический анализ крови: глюкоза — 8,5 ммоль/л; общий белок — 62 г/л; альбумины — 28 г/л; мочевины — 3,0 ммоль/л; креатинин — 0,032 мкмоль/л; АЛТ — 37,1 МЕ/л; АСТ — 57,8 МЕ/л; билирубин (общий, прямой, непрямой) — 16,7 — 7,1 — 9,6 мкмоль/л; Na — 127 ммоль/л; Ca — 4,8 ммоль/л; СРБ — 12 мг/л. Коагулограмма: АЧТВ — 35,6 с; МНО — 0,94; ПТИ — 116%; фибриноген — 2,17 г/л; ТВ — 23 с. Посев крови — *St. epidermidis*. Кровь на ЦМВ — отрицательная. Мазок из зева на COVID-19 у ребенка и матери — отрицательный.



Рисунок. Папулезная инфильтрация Гохзингера на голени и эрозии с остатками эпидермиса на пятке у ребенка с ранним врожденным сифилисом

Figure. Gohsinger papular infiltration on the lower leg and erosion with epidermis flaps on the heel in a child with early congenital syphilis

Серологические исследования крови от 05.03.2021: определение суммарных антител к *Tr. pallidum* методом ИФА — положительные. РМП — (4+). РПГА — (4+). РИФ-абс — (3+), РИФ-200 — (2+). Исследование ликвора от 05.03.2021: в пунктате: цвет жидкости после центрифугирования белый; цитоз — 6 клеток; белок — 1,7 г/л; реакция Панди — (3+). РМП — (отрицательная). РПГА — (4+). РИФ-абс — (3+), РИФ-200 — (2+).

Общий анализ мочи — без патологии.

Копроскопия: реакция на скрытую кровь — отрицательная, лейкоциты: 2—4 в поле зрения, эритроциты отсутствуют.

Данные инструментальных обследований от 05.03.2021: Рг-графия длинных трубчатых костей нижних конечностей и легких: патологии не выявлено. Нейросонография (НСГ): I = II = 3,8 мм. Передние рога боковых желудочков по 3,5 мм. III = 3,5 мм. Межполушарная щель 1,5 мм. Субарахноидальное пространство 1,5 мм. Борозды и извилины прослеживаются. Срединные структуры не смещены. Эхокардиография: ОАП 1,5 мм, ПП 14 мм, ЛП 16 мм, давление в ЛА 24 мм рт. ст. МПС 3 мм, лево-правый сброс. ФВ 77%, ФС 43%. УЗИ органов брюшной полости: печень — левая доля 45 мм, правая 59 мм, сосудистый рисунок сохранен, мелкие ветви воротной вены — стенки уплотнены, утолщены. Желчный пузырь 28 x 7 мм. Холедох до 3 мм, стенки его утолщены. Поджелудочная железа 12 x 7 x 14 мм. Селезенка 72 x 38 мм. Добавочная селезенка 8,5 мм. Почки:

левая 48 x 24 мм, паренхима по 11 мм с обеих сторон; правая 42 x 23 мм, лоханка справа 5 мм.

Консультации специалиста: офтальмолога — патологии не выявлено; отоларинголога — острый катаральный ринофарингит; невропатолога — последствия перинатального поражения головного мозга гипоксически-ишемического генеза, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, мышечной дистонии; дерматолога — сифилис врожденный ранний с симптомами (гепатоспленомегалия, сифилитическая пузырчатка, папулезная инфильтрация, ринит).

Диагноз: сифилис врожденный ранний с симптомами. Последствия перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемически-инфекционного генеза. Синдром повышенной нервнорефлекторной возбудимости, мышечной дистонии. Сопутствующий: анемия тяжелой степени. Реципиент компонентов крови. Функционирующая фетальная коммуникация: открытое овальное окно 2 мм. НК 0. Ринофарингит. Кандидоз слизистой рта.

Проведено лечение. Энтеральное питание: смесь «Нутрилонпептигастро», затем «Нутрилак». Per os: холекальциферол — по 500 МЕ 3 р/сут, железа III полимальтозный комплекс — 2,5 мл/сут, левокарнитин — 0,03 (4 кап.) 2 р/сут, фенистил — 200 мкг/кг/сут, флуконазол — 10 мг/кг/сут, креон — 100 ЛЕД/сут, гопантеновая кислота — 0,5 г/сут. Ректально — свечи «Виферон-1». На область носа: инфракрасный свет лампой «Солюкс», ингаляции в нос: фурацилин-адреналиновые капли, 2% раствор протаргола. Однократная трансфузия эритроцитарной взвеси 0 (I) положительная из расчета 15 мл/кг и инъекция нормального иммуноглобулина человека 0,02 мл/кг. Антибактериальная специфическая терапия: бензилпенициллина натриевая соль в/м из расчета 100 тыс. ЕД/кг массы тела 6 раз в сутки в течение 28 дней. На фоне лечения дважды отмечался подъем температуры (до 39,0 °С): в первый день после второй инъекции пенициллина (реакция Яриша — Герксгеймера — Лукашевича) и на 6-й день лечения, после чего дополнительно педиатром был назначен ванкомицин в/в 10 мг/кг 2 р/сут в течение 7 дней.

На момент выписки — состояние с положительной динамикой, удовлетворительное, регрессировали элементы сыпи на конечностях и симптомы инфекционного токсикоза, менее выражена гипервозбудимость, исчезла гиперестезия. Ребенок прибавил в весе 890 г. Размеры печени и селезенки на фоне лечения значительно уменьшились: печень — (+3 см), селезенка — (+2,5 см). Общий клинический анализ крови от 05.04.2021: гемоглобин — 103; эритроциты — 3,46; гематокрит — 29,7%; лейкоциты — 10,9; СОЭ — 25; тромбоциты — 347; пал. ядер. — 5; сегм. ядер. — 25; эозинофилы — 3,4; лимфоциты — 61,4; моноциты — 14. Биохимический анализ крови: глюкоза — 5,6; общий белок — 62; альбумины — 35; мочевины — 3,0; креатинин — 0,038; АЛТ — 22,0; АСТ — 33,0; билирубин (общий, прямой, непрямой) — 5,1 — 1,1 — 4,0; Na — 127; Ka — 4,8; СРБ — 3.

Серологические исследования крови от 24.03.2021: РМП — (отрицательная). РПГА — (3+). РИФ-абс — (3+), РИФ-200 — (2+). Анализ СМЖ от 24.03.2021: РМП — (отрицательная), РПГА — (3+). РИФ-абс — (2+), РИФ-200 — (отрицательная). В пунктате от 24.03.2021: цвет жидкости белый; цитоз — 3 клетки;

белок — 0,9 гр/л; реакция Панди — (1+). Анализ СМЖ методом ПЦР: ДНК вирусов ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-I, II, токсоплазмы — не обнаружены.

Данные инструментальных обследований от 26.03.2021: нейросонография (НСГ): I = II = 3,5 мм. Передние рога боковых желудочков по 6,5 мм. III = 3,0 мм. Стенки уплотнены. Межполушарная щель 5 мм, в области таламусов и перивентрикулярно наблюдаются участки повышенной эхогенности. Эхокардиография: МПС 2 мм, лево-правый сброс. ФВ 75%, ФС 41%. ЛП 12 мм, ПП 11 мм, МЖП 5 мм, ЗСЛЖ 4,5 мм. УЗИ органов брюшной полости: печень: левая доля — 47 мм, правая — 60 мм; эхогенность повышена, неоднородна. Ствол воротной вены 4 мм, стенки уплотнены. Под правой долей печени — незначительное количество жидкости. Поджелудочная железа — 13 x 7 x 12 мм. Селезенка — 69 x 35 мм. Почки: левая — 48 x 24 мм, паренхима по 11 мм с обеих сторон; правая — 42 x 23 мм, лоханка справа — 5 мм.

Обсуждение

Анемия — патологическое состояние, характеризующееся снижением гемоглобина (Hb) и эритроцитов в единице объема крови. Одной из разновидностей анемий является анемия при хронических инфекционных воспалительных заболеваниях, обозначается как анемия хронических заболеваний, или «анемия воспаления» [4], первое описание которой принадлежит M. Wintrobe и G. Carnight в 1949 г. [5]. В мире этот вид анемий занимает второе место после железодефицитных [6, 7].

Согласно современным представлениям, анемия хронических заболеваний — вторичное состояние, в основе которого лежит гематологический стресс-синдром в ответ на повреждение тканей, вызванное инфекцией или воспалением. Гематологические реакции включают анемию, лейкоцитоз, тромбоцитоз, рост цитокинов, изменения, касающиеся продукции железа и системы макрофагов-моноцитов [8]. В основе этого полифакторного патофизиологического механизма гематологических нарушений: цитокины и клетки ретикулоэндотелиальной системы вызывают изменения в пролиферации эритроидных предшественников, продукции эритропоэтина, в продолжительности жизни эритроцитов и нарушение реутилизации железа [8–10]. Последовательными звеньями этого механизма являются активация под влиянием инфекции дизрегуляции Т-клеток и моноцитов, которые продуцируют в ходе иммунной реакции провоспалительные цитокины — интерферон- γ (ИФ- γ), фактор некроза опухоли- α (ФНО α), цитокины ИЛ-1, -6, -10 [4]. Наиболее изученные цитокины — ИЛ-1 и ФНО- α , обладающие плеотропным характером биологической активности. Данные цитокины ингибируют почечную продукцию эритропоэтина путем образования активных форм кислорода, что подавляет пролиферацию клеток эритроидного роста [10]. ИЛ-1, образующийся в макрофагах, эндотелиоцитах и фибробластах под влиянием бактериальных эндотоксинов [8], усиливает способность макрофагов поглощать и разрушать эритроциты [11]. В ряде исследований также доказано, что в результате действия ИЛ-6 и липополисахаридов микробных клеток в печени повышается продукция железорегулирующего острофазового белка гепсидина, который ингибирует абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке. Установлено, что при тяжелых инфекциях содержание гепсидина в крови возрастает в сотни раз, что подтверждает

связь между иммунным механизмом нарушения гомеостаза железа и развитием анемии хронических заболеваний [5, 12]. Провоспалительные цитокины оказывают влияние на процессы депонирования и транспорта железа. Доказано, что ИЛ-6 угнетает экспрессию белка ферропортина на мембране клеток-депо железа (гепатоцитов, макрофагов). Этот белок отвечает за транспорт железа из клетки наружу, таким образом, при его уменьшении нарушается высвобождение железа из депо [8, 13, 14]. Основной особенностью анемии хронических заболеваний является накопление железа в макрофагах и снижение содержания железа в крови [15]. Это нашло подтверждение в изменениях количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита в крови больной в данном клиническом случае.

Больная мать инфицирует плод начиная с 10-й недели беременности, чаще на 4–5-м месяце гестации, поэтому на момент рождения ребенка инфекция уже может представлять хронический процесс. Бледная трепонема, попадая в организм плода, не встречает преград со стороны лимфатической системы, в связи с чем инфекция протекает более тяжело, чем приобретенный сифилис в виде специфической септицемии. При этом в ответ на сифилитическую инфекцию макрофагами вырабатывается провоспалительный цитокин ИЛ-1 β [16]. При сифилисе наибольшее количество макрофагов образуется при вторичном периоде. В данном случае по времени течения заболевания соответствует раннему врожденному сифилису. В этот период концентрация возбудителя в крови больных максимальна [2]. Происходит стимуляция эндотелиоцитов компонентами клеточной стенки микроорганизма и, как следствие, увеличение концентрации ИЛ-1 [16]. В патогенезе анемий воспаления показано, что ИЛ-1, ФНО- α и интерфероны действуют синергично, ингибируя эритропоэз [17]. Они могут действовать и последовательно. ФНО может стимулировать высвобождение ИЛ-1 из макрофагов, что в свою очередь стимулирует выработку других цитокинов — ИФ- γ из Т-лимфоцитов, последний может затем повышать продукцию ИЛ-1 или ФНО, либо их обоих, тем самым замыкать порочный круг в патогенезе анемии хронических заболеваний [8, 13]. Данный интерферон (ИФ- γ) обнаруживается в крови в максимальной концентрации в начале развития сифилитической инфекции, соответствующей первичному периоду сифилиса, его концентрация уменьшается при вторичном периоде сифилиса, но не до уровня здоровых людей [16]. Поэтому повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов может являться ключевым звеном патогенеза анемии хронических заболеваний и при сифилисе.

Изменения в гематологической картине, подтвержденный диагноз сифилиса в сопоставлении с литературными данными цитокинового дисбаланса в патогенезе анемий и сифилитической инфекции позволяют расценить данную анемию как «анемию воспаления» при раннем врожденном сифилисе у пациента.

Заключение

Данный клинический случай представляет интерес в связи с редкостью развития анемии при раннем врожденном сифилисе и подтверждает, что сифилис является инфекцией с многообразием клинических проявлений. ■

Литература/References

1. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 г. Вестник дерматологии и венерологии 2019;95(4):8–23. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Organization of medical care in the profile "dermatovenerology" 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. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., Иванов О.Л. ред. Дерматовенерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-медиа, 2013. 1024 с. [Skripkin YuK, Butov YuS, Ivanov OL, editors. Dermatovenerologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-media, 2013. p. 1024 (In Russ.)]
3. Венерические болезни. Руководство для врачей / Под ред О.К. Шапошникова. М.: Медицина, 1991. 554 с. [Venereal diseases. A guide for doctors / Edit. OK Shaposhnikov. Moscow: Meditsina, 1991. p. 554 (In Russ.)]
4. Lipschitz DA. The anemia of chronic disease. J. Am. Geriatr. Soc. 1990;(38):1258–1264. doi: 10.1111/j.1532-5415.1990.tb01509.x
5. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М: Ньюдиамед, 2001. 168 с. [Vorobyov PA. Anemic syndrome in clinical practice. Moscow: Newdiamed, 2001. p. 168 (In Russ.)]
6. Cullis J. Anaemia of chronic disease. Clin Med (Lond). 2013;13(2):193-196. doi: 10.7861/clinmedicine.13-2-193
7. Patel KV. Epidemiology of anemia in older adults. Semin Hematol 2008;45(4):210–217. doi: 10.1053/j.seminhematol.2008.06.006
8. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 400 с. [Rumyantsev AG, Morshakova EF, Pavlov AD. Erythropoietin: biological properties, age regulation of erythropoiesis, clinical application. Moscow: GEOTAR-MED, 2002. p. 400. (In Russ.)]
9. Cartwright GE, Lee GR. The anemia of chronic disorders. Br. J. Haematol 1971;21(2):147–152. doi: 10.1111/j.1365-2141.1971.tb03424.x
10. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. J Interferon Cytokine Res. 1998;18(8):555–559. doi: 10.1089/jir.1998.18.555.
11. Zarychanski R, Houston DS. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response? CMAJ. 2008;179(4):333–337. doi: 10.1503/cmaj.071131
12. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. J Biol Chem. 2001;276(11):7806–7810. doi: 10.1074/jbc.M008922200
13. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Чеботарева Н.В., Милованов Ю.С., Саркисова И.А. Анемия хронических заболеваний. Врач 2006; 4:17–20. [Kozlovskaya LV, Rameev VV, Chebotareva NV, Milovanov YuS, Sarkisova IA. Anemia of chronic diseases. Vrach 2006;4:17–20 (In Russ.)]
14. De Domenico I, Ward DM, Langelier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundquist WI, et al. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. Mol Biol Cell. 2007;18(7):2569–2578. doi: 10.1091/mbc.e07-01-0060
15. Means RT Jr. The anaemia of infection. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol 2000;13:151–162. doi: 10.1053/beha.1999.0065
16. Пунченко О.Е. Изучение цитокинового статуса больных сифилисом. Национальные приоритеты России. Специальный выпуск 2013;2(9):112–114. [Punchenko O. E. Study of the cytokine status of patients with syphilis. Nacional'nye prioritety Rossii. Special'nyj vypusk 2013;2(9):112–114 (In Russ.)]
17. Camacho J, Arnalich F, Zamorano AF, Vázquez JJ. Serum erythropoietin levels in the anaemia of chronic disorders. J Intern Med. 1991;229(1):49–54. doi: 10.1111/j.1365-2796.1991.tb00305.x

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

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

Информация об авторах

***Вислобоков Андрей Витальевич** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 302030, г. Орел, ул. Пушкина, д. 68;

ORCID iD: <http://orcid.org/0000-003-2484-1827>; e-mail: visl57@yand.ru

Хмельницкий Роман Андреевич — врач-дерматовенеролог; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1128-9239>; e-mail: hmellorel@mail.ru

Information about the authors

***Andrej V. Vislobokov** — Dr. Sci. (Med.); Professor; address: 68 Pushkin street, 302030, Oryol, Russia; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-003-2484-1827>; e-mail: visl57@yand.ru

Roman A. Khmel'nitskij — dermatovenerologist; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1128-9239>; e-mail: hmellorel@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 02.06.2021

Принята к публикации: 17.09.2021

Дата публикации: 15.10.2021

Submitted: 02.06.2021

Accepted: 17.09.2021

Published: 15.10.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1150>

Опыт применения устекинумаба в лечении псориаза у пациента с ВИЧ-инфекцией и аногенитальными бородавками

© Аршинский М.И., Бабкова М.И.*, Фролова З.В., Чудина О.А., Митрофанова Ю.С., Баталова С.К.

Краевой кожно-венерологический диспансер
680006, г. Хабаровск, ул. Ангарская, д. 5

Псориаз — хроническое, иммунологически опосредованное, генетически обусловленное заболевание, зависящее от внешних факторов. В данной статье рассмотрены актуальные методы лечения псориаза на фоне ВИЧ-инфекции. Основной акцент направлен на применение генно-инженерной биологической терапии (инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб, иксекизумаб), а также возможности использования препаратов у этой категории пациентов. Отмечено влияние ВИЧ-инфекции на ключевые звенья патогенеза псориаза. Представлен случай лечения пациента, страдающего псориазом, псориатическим артритом, аногенитальными венерическими бородавками, ассоциированными с ВИЧ-инфекцией, с применением блокатора ИЛ-12, -23, приведены данные лабораторных исследований, изложены результаты применения препарата: регресс аногенитальных бородавок, разрешение псориатических высыпаний, купирование суставного синдрома. К сожалению, на сегодняшний день не существует рекомендаций для лечения пациентов с псориазом на фоне ВИЧ.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, аногенитальные венерические бородавки, вирус папилломы человека, ВИЧ-инфекция, устекинумаб, ингибитор ИЛ-12, -23.

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 подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Аршинский М.И., Бабкова М.И., Фролова З.В., Чудина О.А., Митрофанова Ю.С., Баталова С.К. Опыт применения устекинумаба в лечении псориаза у пациента с ВИЧ-инфекцией и аногенитальными бородавками. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):94–100. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1150>



Experience of using ustekinumab in the treatment of a patient with HIV-associated psoriasis and anogenital warts

© Mark I. Arshinsky, Maria I. Babkova*, Zoya V. Frolova, Olga A. Chudina, Julia S. Mitrofanova, Svetlana S. Batalova

Regional dermatovenerologic dispensary
Angarskaya str., 5, 680006, Khabarovsk, Russia

Psoriasis is a chronic, immunologically mediated, genetically determined disease that depends on external factors. This article discusses current treatments for psoriasis associated with HIV infection. The main focus is on the use of genetically engineered biological therapy (infliximab, adalimumab, ustekinumab, secukinumab, iksekizumab), as well as the possibility of using drugs in this category of patients. The influence of HIV infection on the key links in the pathogenesis of psoriasis was noted. A case of treatment of a patient suffering from psoriasis, psoriatic arthritis, anogenital venereal warts associated with HIV infection with the use of an IL-12, -23 blocker is presented, laboratory data are presented, the results of the use of the drug are presented: regression of anogenital warts, resolution of psoriatic rashes, relief of articular syndrome. Unfortunately, to date, there are no recommendations for the treatment of patients with psoriasis associated with HIV.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, anogenital venereal warts, human papillomavirus, HIV infection, ustekinumab, inhibitor of IL-12, -23.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with 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: Arshinsky MI, Babkova MI, Frolova ZV, Chudina OA, Mitrofanova JS, Batalova SS. Experience of using ustekinumab in the treatment of a patient with HIV-associated psoriasis and anogenital warts. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(5):94–100. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1150>



■ Актуальность

У больных псориазом на фоне ВИЧ-инфекции чаще наблюдается более тяжелое течение кожного процесса, кроме того, многие из этих пациентов имеют тяжелый псориаз артрита. Современные эффективные препараты для лечения псориаза и псориазического артрита являются иммуносупрессивными, поэтому терапия ВИЧ-инфицированного пациента с псориазом является более сложной и требует тщательного исследования пользы и рисков лечения, а также динамического наблюдения за возможными нежелательными явлениями [1].

Увеличилось количество сообщений, в которых описывают использование генно-инженерных биологических препаратов для лечения ВИЧ-ассоциированного псориаза [4].

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) являются распространенной инфекцией, передаваемой половым путем, в мире [2].

Устекинумаб — это моноклональное антитело, которое ингибирует активность интерлейкина ИЛ-12 и ИЛ-23. Во многих зарубежных статьях сообщалось о положительной динамике ВИЧ-ассоциированного псориаза, когда не было ответа на стандартную терапию и пациент получал устекинумаб [3].

■ Описание случая

Пациент X, 49 лет.

Жалобы: на высыпания на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей, зуд в области высыпаний, утреннюю скованность до 2 часов и болезненность в суставах конечностей. Имеются высыпания в области гениталий. Дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index) DLQI 30.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент страдает псориазом с 2011 г. Сезонности в изменении кожного процесса не отмечает. Наблюдается у дерматовенеролога ККВД Хабаровского края по месту жительства. В 2016 г. кожный процесс прогрессировал до эритродермии. При госпитализации в дерматовенерологическое отделение выявлены антитела к ВИЧ. Консультирован инфекционистами Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, установлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний, 4А фаза. Начата специфическая противовирусная терапия: тенофовир внутрь 300 мг/сут, ламивудин внутрь 150 мг 2 р/сут, эфавиренз внутрь 600 мг/сут. На фоне специфической противовирусной терапии и применения топических глюкокортикостероидов площадь поражения кожного покрова (Body Surface Area) BSA снизилась до 75. В феврале 2018 г. диагностированы аногенитальные венерические бородавки. В апреле 2018 г. установлен диагноз: псориазический артрит. Проведен врачебный консилиум с участием специалистов: ревматологов, инфекционистов, дерматовенерологов — принято решение начать курс генно-инженерной биологической терапии с применением препарата устекинумаб 45 мг п/к.

Анамнез жизни: вирусные гепатиты, туберкулез, венерические заболевания, непереносимость лекарственных препаратов, аллергические реакции отрицает. Наследственность по псориазу не отягощена. Флюорография органов грудной клетки проведена 04.06.2020: без патологии. Сопутствующие заболевания: остеопороз. Гипертоническая болезнь 1-й ст.

Артериальная гипертензия 3-й ст., риск 3. Дислипидемия. Лимфаденопатия гр. За. Хронический гастрит. Оперативные вмешательства отрицает. Вредные привычки: стаж курильщика 39 лет.

Status specialis до начала лечения: кожный процесс носит распространенный характер. На фоне неизменной кожи на волосистой части головы, груди, спине, животе, верхних и нижних конечностей, преимущественно на разгибательных поверхностях, имеются папулы ярко-розового цвета, склонные к слиянию в бляшки, размером больше ладони большого, с крупнопластинчатым шелушением на поверхности и наличием трещин в области кистей и стоп. Симптомы «псориазической триады» положительные. BSA = 75, индекс распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index) PASI = 43,2. Ногтевые пластины кистей и стоп утолщены за счет подногтевого гиперкератоза и имеют желтый цвет. Дистальные межфаланговые суставы пальцев кистей и стоп деформированы. Движения в крупных и мелких суставах конечностей ограничены из-за болезненности. Показатель самочувствия пациента, определяемый на основании оценки аксиальной и периферической боли, скованности и энтезопатий, — индекс активности заболевания анкилозирующим спондилитом (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) BASDAI = 8,2. На коже лобка, мошонки, полового члена, перианальной области множественные разрастания телесного цвета, до 0,7 см, возвышающиеся, на ножке. Проведено две инъекции устекинумаба 45 мг п/к с интервалом 4 недели.

При повторной госпитализации для проведения 3-й инъекции через 12 недель пациент активно жалоб не предъявляет. Дерматологический индекс качества жизни DLQI = 0. Кожный процесс носит ограниченный характер: на фоне неизменной кожи верхних и нижних конечностей (преимущественно на разгибательной поверхности) папулы розового цвета, покрытые чешуйками серебристо-белого цвета. На коже туловища и нижних конечностей очаги вторичной гиперпигментации на месте разрешившихся бляшек. BSA = 5, PASI = 3,2. Дистальные межфаланговые суставы пальцев кистей и стоп деформированы. Болезненность и ограничение движения в области суставов уменьшились. BASDAI = 6,9. Отмечается регресс аногенитальных венерических бородавок без проведения дополнительного наружного лечения. Перианальная область стала свободна от высыпаний.

При госпитализации для проведения 9-й инъекции пациент активно жалоб не предъявляет, DLQI = 0. Кожный процесс носит ограниченный характер. На фоне неизменной кожи голени, преимущественно на разгибательной поверхности, единичные папулы розового цвета, которые покрыты чешуйками серебристо-белого цвета. BSA = 2 PASI = 2,4. Дистальные межфаланговые суставы пальцев кистей и стоп деформированы. Болезненность и ограничение движения в области суставов сохраняется. BASDAI = 4,5. Кожа гениталий, перианальной области свободна от высыпаний.

Результаты лабораторного обследования: вирусная нагрузка ВИЧ сохраняется менее 12 копий/мл на фоне проводимой терапии.

По результатам сравнения показателей иммунограммы до начала лечения и через 52 недели, после инициации устекинумаба, можно отметить следующее: показатели CD4 сохраняются на прежнем уровне 51%

Анализ крови

Дата	Эр., 10 ¹² /л	Нв, г/л	Цв. п	Тромб., 10 ⁹ /л	Лейк., 10 ⁹ /л	Базоф., %	Эоз., %	П/я, %	С/я, %	Лимф., %	Моноц., %	СОЭ, мм/ч
28.09.18	4,99	144	0,87	237	7,5	-	-	-	69	24	7	36
29.10.18	4,6	136	0,89	226	8,6	-	-	-	56	35	9	35
21.01.19	4,7	142	0,91	239	6,9	-	-	-	58	35	7	21
03.04.19	4,26	150	1,05	236	7,9	-	-	-	58	39	1	12
25.06.19	4,5	132	0,88	109	9,8	-	5	-	51	41	3	4
16.09.19	4,97	157	0,95	-	6,4	-	2	1	42	49	6	6
11.12.19	4,57	144	0,94	-	8,1	-	3	1	52	41	3	5
19.03.20	5,1	148	0,87	256	8,0	-	-	-	58	35	7	17
04.06.20	4,29	170	0,96	-	8,2	-	-	-	56	39	3	7

Анализ мочи

Дата	Проз-ть	Относ. плотн.	Реакция	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Кетоновые тела	Эпителий в п/з	Лейк. в п/з	Слизь	Соли
28.09.18	Полн	1020	5,0	-	-	-	1–2	ед	-	-
10.10.18	Полн	1015	5,0	-	-	-	ед	ед	-	-
21.01.19	Полн	1016	5,0	-	-	-	0–2	ед	-	-
03.04.19	Полн	1018	5,0	-	-	-	1–2	1–2	-	-
25.06.19	Полн	1013	5,0	-	-	-	0–1	1–2	-	-
16.09.19	Полн	1020	5,5	-	-	-	1–3	1–3	-	-
11.12.19	Полн	1020	5,0	-	-	-	1–2	0–1	-	-
19.03.20	Полн	1020	5,0	-	-	-	0–2	ед	-	-
04.06.20	Полн	1021	5,0	-	-	-	1–2	0–1	-	-

Биохимическое исследование крови

Дата	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Холесте- рин, ммоль/л	Билирубин, мкмоль/л	АЛТ, МЕ/л (норма до 40)	АСТ, МЕ/л (норма до 30)	Общий белок, г/л	СРБ, мг/л	ЩФ, МЕ/л	Глюкоза сыв-ки, ммоль/л
28.09.18	2,74	70,7	6,46	6,3	8,5	10,2	72,6	19,9	278	5,5
29.10.18	5,10	79,5	6,56	7,9	14,0	13,2	82,3	7,4	257	5,3
21.01.19	3,01	88,3	6,77	10,2	14,2	15,9	80,7	5,9	324	5,6
03.04.19	3,54	87,0	6,05	7,8	18	24	76	5,3	343	5,1
03.06.19	4,91	62,0	5,43	-	16,0	15,0	74,0	-	306	4,4
17.06.19	4,82	99	5,16	13,1	14	15	72	-	-	4,1
12.12.19	2,0	91,0	6,29	12,8	13,0	15,0	-	-	291	6,1
19.03.20	4,03	88,2	5,87	18,8	18,4	16,7	74,2	9,7	263	5,1
01.06.20	3,6	71	6,3	9,6	26	18	-	-	276	3,2

(1230 клеток); иммунорегуляторный индекс равен 1,51; абсолютное число лимфоцитов остается в пределах допустимой нормы и составляет 2392. Отмечается увеличение циркулирующих иммунных комплексов с 26 до 49; количество CD8 увеличилось с 33% (811 клеток) до 81% (1945 клеток).

На фоне проводимой терапии в клиническом анализе крови отмечалось снижение СОЭ с 30 мм/ч до 7 мм/ч, другие показатели — без патологии.

На фоне проводимой терапии анализ мочи без патологии.

В биохимическом анализе крови отмечается снижение СРБ с 19,9 мг/л до 9,7 мг/л. По другим показателям отклонений от нормы не наблюдалось.

Обсуждение

Лечение псориаза у ВИЧ-инфицированных пациентов представляет собой особую терапевтическую задачу, так как псориаз, связанный с ВИЧ, является

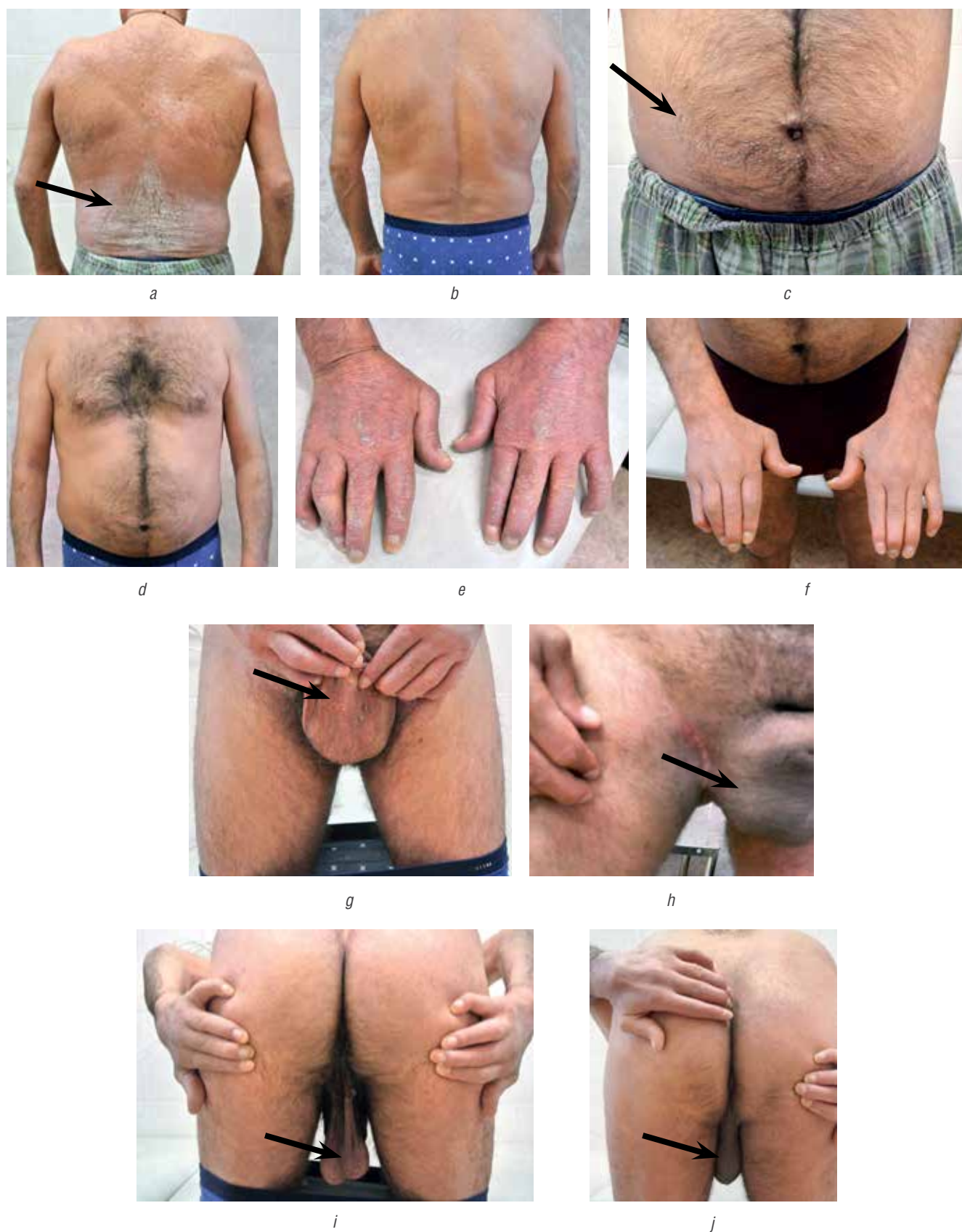


Рисунок. (a, c, e, g, i) пациент в октябре 2018 г., перед началом терапии, (b, d, h, j) пациент в январе 2019 г., 16 недель терапии устекинумабом, (f) пациент в июне 2020 г., 88 недель терапии устекинумабом

Figure. (a, c, e, g, i) patient in October 2018, before starting therapy, (b, d, h, j) patient in January 2019, 16 weeks of ustekinumab therapy, (f) patient in June 2020, 88 weeks of ustekinumab therapy

заболеванием, опосредованным Т-клетками в условиях истощения Т-клеток. Многие из системных методов лечения псориаза иммуносупрессивны и потенциально могут привести к серьезным осложнениям при ВИЧ-инфекции [8]. В настоящее время отсутствуют рекомендации для ведения и лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с псориазом, поскольку рандомизированные клинические испытания не проводились [9].

Применение иммуносупрессивной терапии со средней и тяжелой степенью тяжести псориаза и псориатического артрита, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, такими препаратами, как метотрексат, циклоспорин, затруднительно в связи с развитием нежелательных реакций (лейкопения, нефротоксичность и пр).

За последнее десятилетие было разработано и одобрено несколько генно-инженерных биологических препаратов для лечения псориаза и псориатического артрита. Ингибиторы ФНО- α включают этанерцепт, адалимумаб и инфликсимаб, одобренные для лечения псориаза и псориатического артрита. Устекинумаб является ингибитором р40-ИЛ-12 / -23 и одобрен для лечения обоих показаний, так же как секукинумаб и иксекизумаб, которые являются ингибиторами ИЛ-17А и были одобрены для лечения псориаза и псориатического артрита. Генно-инженерные биологические препараты используются для длительного лечения,

потому что нет доказательств кумулятивной токсичности или лекарственного взаимодействия [10].

Есть сообщения о применении устекинумаба при резистентном ВИЧ-ассоциированном псориазе, который был описан как безопасный и эффективный метод лечения псориаза у таких пациентов, без побочных эффектов или снижения числа CD4, в то время как использование и безопасность секукинумаба и иксекизумаба для этой группы населения еще не установлены [5, 6].

Заключение

Лечение псориаза на фоне ВИЧ является сложной задачей, при которой должны тщательно учитывать риски и преимущества каждого варианта терапии. Независимо от терапии пациенты с ВИЧ должны находиться под тщательным наблюдением на предмет потенциальных нежелательных явлений с регулярным мониторингом числа лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки ВИЧ.

Устекинумаб в комплексе со специфической противовирусной терапией показал высокую эффективность у нашего пациента с ВИЧ-ассоциированным псориазом и аногенитальными бородавками. Однако применение и безопасность генно-инженерных биологических препаратов для лечения псориаза на фоне ВИЧ еще не установлены. Механизм действия устекинумаба на аногенитальные бородавки не изучен. ■

Литература/References

- Menon K, Van Voorhees AS, Bebo BF Jr, Gladman DD, Hsu S, Kalb RE, et al. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):291–299. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.047
- de Camargo CC, Tasca KI, Mendes MB, Miot HA, de Souza Ldo R. Prevalence of Anogenital Warts in Men with HIV/AIDS and Associated Factors. *Open AIDS J*. 2014;8:25–30. doi: 10.2174/1874613601408010025
- Wang DM, Fernandez AP, Calabrese CM, Calabrese LH. Treatment of psoriasis with ustekinumab in a patient with HIV-related Kaposi sarcoma. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(1):113–115. doi: 10.1111/ced.13630
- Little RF, Pluda JM, Wyvill KM, Rodriguez-Chavez IR, Tosato G, Catanzaro AT, et al. Activity of subcutaneous interleukin-12 in AIDS-related Kaposi sarcoma. *Blood*. 2006;107(12):4650–4657. doi: 10.1182/blood-2005-11-4455
- Papazios V, Rallis E, Kirsten L, Kyriakis K. Ustekinumab for the treatment of HIV psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(6):398–399. doi: 10.3109/09546634.2011.579085
- Saeki H, Ito T, Hayashi M, Fukuchi O, Umezawa Y, Nobeyama Y, Teruya K, et al. Successful treatment of ustekinumab in a severe psoriasis patient with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(8):1653–1655. doi: 10.1111/jdv.12531
- Bardazzi F, Magnano M, Campanati A, Loconsole F, Carpentieri A, Potenza C, et al. Biologic Therapies in HIV-infected Patients with Psoriasis: An Italian Experience. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(8):989–990. doi: 10.2340/00015555-2698
- Montazeri A, Kanitakis J, Bazex J. Psoriasis and HIV infection. *Int J Dermatol*. 1996;35(7):475–479. doi: 10.1111/j.1365-4362.1996.tb01658.x
- Menon K, Van Voorhees AS, Bebo BF Jr, Gladman DD, Hsu S, Kalb RE, et al; National Psoriasis Foundation. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):291–299. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.047
- Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983–994. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — М.И. Аршинский, М.И. Бабкова, З.В. Фролова; сбор и обработка материала — О.А. Чудина, С.К. Баталова, Ю.С. Митрофанова; написание текста — М.И. Бабкова; редактирование — М.И. Бабкова, З.В. Фролова.

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

Contribution: concept and design of the study — Mark I. Arshitskiy, Maria I. Babkova, Zoya V. Frolova; collection and processing of material — Olga A. Chudina, Svetlana K. Batalova, Julia S. Mitrofanova. Text writing — Maria I. Babkova; editing — Maria I. Babkova, Zoya V. Frolova.

Информация об авторах

***Бабкова Мария Игоревна** — адрес: Россия, 680003, г. Хабаровск, ул. Ангарская, д. 5. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4906-4297>;
eLibrary SPIN: 7896-2629; e-mail: mariababkova@gmail.com

Аршинский Марк Иванович — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2952-9082>; e-mail: kkvd80@inbox.ru

Фролова Зоя Владимировна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2633-1452>; e-mail: frolowazoya@yandex.ru

Чудина Ольга Анатольевна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0149-1115>; e-mail: olya_chudina@mail.ru

Митрофанова Юлия Сергеевна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7657-0833>; e-mail: kkvd80@inbox.ru

Баталова Светлана Константиновна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9598-3120>; e-mail: kkvdv@mail.ru

Information about the authors

***Maria I. Babkova** — address: 5 Angarskaya street, 680003, Khabarovsk, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4906-4297>;
eLibrary SPIN: 7896-2629; e-mail: mariababkova@gmail.com

Mark I. Arshinsky — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2952-9082>; e-mail: kkvd80@inbox.ru

Zoya V. Frolova — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2633-1452>; e-mail: frolowazoya@yandex.ru

Olga A. Chudina — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0149-1115>; e-mail: olya_chudina@mail.ru

Julia S. Mitrofanova — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7657-0833>; e-mail: kkvd80@inbox.ru

Svetlana S. Batalova — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9598-3120>; e-mail: kkvdv@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 09.07.2021

Принята к публикации: 20.08.2021

Дата публикации: 15.10.2021

Submitted: 09.07.2021

Accepted: 20.08.2021

Published: 15.10.2021