



ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»
ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
"RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEREOLGISTS
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, № 6
Vol. 97, 2021, No. 6

www.vestnikdv.ru/jour



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 97, № 6, 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. 6, 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., МОНЧАКОВСКАЯ Е.С.
Наружная терапия больных врожденным буллезным эпидермолизом

КУБАНОВ А.А., САЙТБУРХАНОВ Р.Р., ПЛАХОВА К.И.,
КОНДРАХИНА И.Н.
Возможности нехирургических методов лечения
базальноклеточного рака кожи

НИКОЛАЕВА М.Ю., МОНАХОВ К.Н., СОКОЛОВСКИЙ Е.В.
Нарушения микробиома кожи при атопическом дерматите
и псориазе

ЖИЛОВА М.Б., ГОРОДНИЧЕВ П.В.
Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия
в лечении атопического дерматита: механизмы действия,
методология проведения

ВЕРБЕНКО Д.А., СОЛОМКА В.С., КОЗЛОВА И.В., КУБАНОВ А.А.
Генетические детерминанты резистентности *Mycobacterium leprae*
к антимикробным препаратам

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПЛАТОНОВА А.В., ЖУКОВ А.С., ВОЛКОВ К.Ю., СВИНЦИЦКАЯ И.С.,
ХАЙРУТДИНОВ В.Р., САМЦОВ А.В., КРЮКОВ Е.В.
Распространенность псориазической ониходистрофии
и значимость ее отдельных симптомов для диагностики
псориазического артрита

ХАРДИКОВА С.А., ШИРШКОВА В.И., ДМИТРУК В.С.,
СКРЫЛОВА К.А., КОРНЕТОВА Е.Г., КОРНЕТОВ А.Н., УРАЗОВА О.И.,
КОЛОБОВНИКОВА Ю.В.
Оценка эффективности и переносимости системного изотретиноина
и влияния терапии на качество жизни пациентов с акне вульгарными
средней и тяжелой степени тяжести

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

СЕРГЕЕВА Е.Ю., ХОРЖЕВСКИЙ В.А., РУКША Т.Г.
Педжетоидный ретикулез

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

КАРАМОВА А.Э., ВОРОНЦОВА А.А., ЖИЛОВА М.Б.,
ЗНАМЕНСКАЯ Л.Ф., САЙТБУРХАНОВ Р.Р., АУЛОВА К.М.
Меланома у больных грибовидным микозом

СЕМЕНОВА В.Г., ЛЕВИЧЕВА Ю.Ю., ШЕЛЕПОВА Т.Н., НАБИЕВА А.Р.,
НИКОНОВ А.А., СМОЛЪЯННИКОВА В.А., КУБАНОВ А.А.
Клинический случай пограничной формы лепры

REVIEW

ALEXEY A. KUBANOV, VADIM V. CHIKIN, ARFENYA E. KARAMOVA,
EKATERINA S. MONCHAKOVSKAYA
Topical treatment of inherited epidermolysis bullosa

ALEXEY A. KUBANOV, RIFAT R. SAYTBURKHANOV,
XENIA I. PLAKHOVA, IRINA N. KONDRACHINA
Non-surgical treatments for basal cell skin cancer

MARINA YU. NIKOLAEVA, KONSTANTIN N. MONAKHOV,
EVGENY V. SOKOLOVSKIY
Disorders of the skin microbiome in atopic dermatitis and psoriasis

MARYANNA B. ZHILOVA, PAVEL V. GORODNICHEV
Narrow-band phototherapy in the treatment of atopic
dermatitis: mechanisms of action, methodology of implementation

DMITRY A. VERBENKO, VICTORIA S. SOLOMKA, IRINA V. KOZLOVA,
ALEXEY A. KUBANOV
The genetic determinants of *Mycobacterium leprae*
resistance to antimicrobial drugs

ORIGINAL STUDIES

ANNA V. PLATONOVA, ALEXANDR S. ZHUKOV,
KONSTANTIN Y. VOLKOV, IRINA S. SVINCICKAYA,
VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, ALEXEI V. SAMTSOV,
EVGENII V. KRYUKOV
The prevalence incidence of psoriatic onychodystrophy
and the significance of its symptoms for the diagnosis of
psoriatic arthritis

SVETLANA A. KHARDIKOVA, VERONIKA I. SHIRSHKOVA,
VADIM S. DMITRUK, KSENIA A. SKRYLOVA, ELENA G. KORNETOVA,
ALEKSANDR N. KORNETOV, OLGA I. URAZOVA,
YULIYA V. KOLOBOVNIKOVA
Efficacy and tolerability of system isotretinoin and effect of
this therapy on the quality of life of patients with severe and
moderate acne

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

EKATERINA YU. SERGEEVA, VLADIMIR A. KHORZHEVSKII,
TATIANA G. RUKSHA
Pagetoid reticulosis

CLINICAL CASE REPORTS

ARFENYA E. KARAMOVA, ANASTASIYA A. VORONTSOVA,
MARYANNA B. ZHILOVA, LYUDMILA F. ZNAMENSKAYA,
RIFAT R. SAYTBURKHANOV, KSENIYA M. AULOVA
Melanoma in patients with mycosis fungoides

VIKTORIYA G. SEMYONOVA, YULIYA Y. LEVICHEVA,
TATYANA N. SHELEPOVA, ANTONINA R. NABIEVA,
ALEKSANDR A. NIKONOROV, VERA A. SMOLAYNNIKOVA,
ALEXEY A. KUBANOV
A clinical case of borderline leprosy

6

20

33

44

54

63

70

81

87

96

<https://doi.org/10.25208/vdv1290>

Наружная терапия больных врожденным буллезным эпидермолизом

© Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э., Мончаковская Е.С.*

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

Врожденный буллезный эпидермолиз — генетически обусловленное заболевание, проявляющееся пузырьными высыпаниями и эрозивно-язвенным поражением кожи и слизистых оболочек, требующее проведения наружной терапии. В обзоре литературы рассмотрены основные клинические проявления врожденного буллезного эпидермолиза и механизмы их развития, в соответствии с которыми выделены основные направления наружной терапии больных врожденным буллезным эпидермолизом — защита кожи от травмирования, ее увлажнение, стимуляция заживления эрозивно-язвенных дефектов кожи, предотвращение и борьба с инфицированием очагов поражения, устранение боли и зуда. Представлены лекарственные препараты, которые могут использоваться для наружной терапии больных врожденным буллезным эпидермолизом с учетом информации о доступных лекарственных формах, способах использования, возрастных ограничениях, приведенной в инструкциях по их медицинскому применению. Обоснована необходимость использования в наружной терапии больных врожденным буллезным эпидермолизом препаратов для лечения ран и язв, антисептиков и дезинфицирующих средств, антибиотиков и противомикробных средств, применяемых в дерматологии, а также средств, уменьшающих сухость кожи, интенсивность зуда и болевые ощущения.

Ключевые слова: врожденный буллезный эпидермолиз, наружная терапия, препараты для лечения ран и язв, антисептики, дезинфицирующие средства, антибиотики, противомикробные средства.

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., Чикин В.В., Карамова А.Э., Мончаковская Е.С. Наружная терапия больных врожденным буллезным эпидермолизом. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(6):06–19. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1282>



Topical treatment of inherited epidermolysis bullosa

© Alexey A. Kubanov, Vadim V. Chikin, Arfenya E. Karamova, Ekaterina S. Monchakovskaya*

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

Inherited epidermolysis bullosa is a group of genetic skin disorders characterized by skin erosions, ulceration, skin and mucosal blistering requiring topical treatment. This review demonstrates major clinical manifestations of epidermolysis bullosa and its mechanisms of development. According to these features the main principles of topical treatment and drug therapy were developed, including physical protection from trauma, moisturizing, improvement of wound healing, prevention and management of infection, itch and pain management. Drug therapy is outlined with dosage forms, drug routes of administration, age restrictions indicated in the instruction for medical use for the medications that could be used in epidermolysis bullosa patients. The authors provide indications for clinical use of antiseptics, disinfectants, antibiotics, antimicrobial agents, emollient cream and drugs reducing itch and pain.

Keywords: inherited epidermolysis bullosa, topical treatment, wound care, antiseptics, disinfectants, antibiotics and antimicrobial agents in dermatology.

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.

For citation: Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AE, Monchakovskaya ES. Topical treatment of inherited epidermolysis bullosa. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(6):06–19. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1282>



■ Врожденный буллезный эпидермолиз представляет собой группу наследственных заболеваний, в основе развития которых лежит генетический дефект структурных белков, обеспечивающих устойчивость кожи и слизистых оболочек к механическим воздействиям. В коже эти белки располагаются в цитоплазме и клеточной стенке кератиноцитов, в светлой и плотной пластинке дермо-эпидермального соединения. Их последовательное связывание друг с другом обеспечивает прочное соединение эпидермиса, представляющего собой эпителиальную ткань, и дермы, основу которой составляет соединительная ткань.

Мутации генов, кодирующих белки, ассоциированные с развитием врожденного буллезного эпидермолиза, могут иметь различные неблагоприятные последствия. Вследствие патогенных мутаций возможны синтез нефункционального белка, синтез белка с сохраненной функцией, но чрезмерно быстро подвергающегося протеолитическому распаду, уменьшение продукции белка, вплоть до его полного отсутствия. Все это приводит к ослаблению связи между эпидермисом и дермой и уменьшению устойчивости кожи и слизистых оболочек к механическим воздействиям. Даже незначительная механическая травма может вызвать у больного врожденным буллезным эпидермолизом расщепление эпидермиса и дермы на уровне расположения мутантного белка в коже. В зависимости от уровня расщепления выделяют 4 типа врожденного буллезного эпидермолиза — простой, пограничный, дистрофический и синдром Киндлера [1].

Простой врожденный буллезный эпидермолиз характеризуется расщеплением и формированием полостей на уровне базального слоя эпидермиса. Наиболее часто его развитие обусловлено мутациями генов, кодирующих белки промежуточных филаментов кератиноцитов — кератины 5-го и 14-го типов [2, 3]. Известны случаи простого врожденного буллезного эпидермолиза, вызванного мутациями генов, кодирующих линкерные белки цитоскелета (цитолинкерные белки), которые обеспечивают взаимодействие между промежуточными филаментами и клеточной стенкой кератиноцита. К этим белкам относятся плектин и антиген буллезного pemфигоида 230 (белок BP230). К развитию простого врожденного буллезного эпидермолиза приводят также генетические дефекты белков экзофилина-5, KLHL24 (24-го члена семейства чашеобразных белков), CD151 (тетраспанина 24) [4–6]. Иногда развитие простого врожденного эпидермолиза обусловлено мутациями белков, основная часть которых располагается в светлой пластинке базальной мембраны, но имеющих домен, проникающий в цитоплазму базальных кератиноцитов. С мутациями цитоплазматического домена белков светлой пластинки связывают случаи простого типа болезни вследствие мутаций интегрин $\alpha\beta 4$ и коллагена 17-го типа [7].

Пограничный врожденный буллезный эпидермолиз характеризуется расщеплением в области светлой пластинки базальной мембраны в результате мутаций генов, кодирующих цепи $\alpha 3$, $\beta 3$ и $\gamma 2$ ламинина-332, $\alpha 6$ - и $\beta 4$ -субъединицы интегрин $\alpha\beta 4$ и коллагена 17-го типа [8, 9]. При дистрофическом врожденном буллезном эпидермолизе расщепление с формированием полостей происходит в области плотной пластики базальной мембраны вследствие мутаций гена коллагена 7-го типа [9]. Синдром Киндлера характеризуется расщеплением, происходящим в различных слоях эпидермиса, и обусловлен мутациями гена, кодирующего белок киндлин-1 [10].

В связи с тем, что в основе развития всех типов врожденного буллезного эпидермолиза лежит ослабление связи между эпидермисом и дермой, все они характеризуются общим клиническим признаком — появлением на коже или слизистых оболочках пузырей даже после незначительной механической травмы. На месте пузырей впоследствии образуются эрозии или язвы. В случае трения кожи больного врожденным буллезным эпидермолизом возможно образование эрозий вследствие отслойки эпидермиса без формирования пузыря.

Тяжесть поражения кожи при различных типах врожденного буллезного эпидермолиза очень различна [11]. Заболевание может иметь легкое течение с нечастым появлением ограниченных, быстро регрессирующих высыпаний. Легкое течение болезни наблюдается при локализованном простом или доминантном дистрофическом врожденном буллезном эпидермолизе. В таких случаях заболевание не влияет на продолжительность жизни больных, которые редко обращаются за медицинской помощью. Намного чаще к врачу-дерматовенерологу обращаются пациенты с тяжелым течением врожденного буллезного эпидермолиза, которое характерно для пограничного и рецессивного дистрофического буллезного эпидермолиза. У этих пациентов отмечается значительное сокращение продолжительности жизни [12–14].

Тяжесть течения и выраженность клинических проявлений болезни врожденного буллезного эпидермолиза определяются различными факторами, среди которых важное значение имеет характер патогенной мутации [15]. Наиболее тяжелые проявления врожденного буллезного эпидермолиза ассоциируются с нонсенс-мутациями или делециями и вставками со сдвигом рамки считывания, приводящими к формированию преждевременного стоп-кодона. Эти мутации приводят к прекращению синтеза функционального белка, полное отсутствие которого ведет к выраженному уменьшению резистентности кожи и слизистых оболочек к механическим нагрузкам и, соответственно, к тяжелому течению болезни. В таких случаях пузыри возникают после минимального воздействия на кожу и слизистые оболочки, а высыпания носят распространенный характер. С другой стороны, следствием миссенс-мутаций, приводящих к замене одной аминокислоты в полипептидной цепи белка на другую, или делеций без сдвига рамки считывания, которые ассоциированы с утратой части полипептидной цепи, является синтез функционального, но быстро разрушающегося белка или синтез белка с частичной утратой функции. В таких случаях возможно легкое течение болезни с ограниченными высыпаниями и быстро эпителизирующимися эрозиями.

Глубина образующегося дефекта кожи зависит от уровня расположения мутантного белка. Для простого врожденного буллезного эпидермолиза, при котором расщепление происходит на уровне базальных кератиноцитов, более характерно образование эрозий, а при дистрофическом типе болезни, который характеризуется расщеплением в нижней части базальной мембраны на границе с дермой, могут формироваться язвы.

Вследствие того, что незначительные механические травмы, повлекшие формирование у больных врожденным буллезным эпидермолизом образование дефектов кожи и слизистых оболочек, часто повторяются, однажды возникшие эрозии и язвы могут долго не заживать

и существовать длительное время. Кроме того, некоторые белки, ассоциированные с развитием врожденного буллезного эпидермолиза, например, ламинин-332, коллагены 7-го и 17-го типов, участвуют в процессах репарации и восстановления целостности кожи, обеспечивая подвижность кератиноцитов, мигрирующих из края раны в ее центр во время заживления [16–19]. Генетически обусловленные дефекты этих белков еще в большей степени задерживают естественное заживление эрозий и язв и способствуют увеличению продолжительности их существования. Поэтому длительное заживление эрозий и язв является характерным признаком врожденного буллезного эпидермолиза, вызванного мутациями генов ламинина-332 и коллагенов 7-го и 17-го типов.

Патологические изменения кожи у больных врожденным буллезным эпидермолизом сопровождаются воспалительной реакцией, развитие которой характеризует первый этап заживления ран [20]. Как и раны, повреждения кожи при этом заболевании вызваны механическими воздействиями. Известно, что на ранних стадиях заживления ран высвобождается множество провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8 [21].

Развитию воспалительной реакции в коже могут также способствовать генетически обусловленные изменения продукции структурного белка, ассоциированного с развитием врожденного буллезного эпидермолиза. В экспериментах получены данные о повышении уровня продукции ФНО- α кератиноцитами, продуцирующими мутантный кератин 14 [22]. В коже мышей с мутацией K5–/– полное отсутствие экспрессии кератина 5-го типа сопровождалось увеличением продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-1 β [23]. Важное значение в патогенезе тяжелого простого ВБЭ (ранее — ВБЭ Дулинга — Меары) придается увеличению продукции кератиноцитами ИЛ-1 β , который индуцирует дифференцировку Th17-лимфоцитов, в то время как ИЛ-6 усиливает этот эффект [24, 25]. Это подтверждено результатами обследования больных тяжелым простым ВБЭ, показавшего повышенный уровень содержания Th17-цитокинов ИЛ-17, ИЛ-21 и ИЛ-22 в пораженной коже [26]. Проявлена повышенная экспрессия ФНО- α и ИЛ-6 макрофагами при синдроме Киндлера [27]. При рецессивном дистрофическом ВБЭ обнаружено повышение экспрессии генов рецепторов ИЛ-13 и ИЛ-4, участвующих в развитии аллергического воспаления и в формировании ощущения зуда [28].

В условиях воспалительной реакции в дерме больных врожденным буллезным эпидермолизом происходит активация фибробластов, что приводит к повышенной продукции коллагена и формированию рубцовой ткани. Рубцевание особенно характерно для рецессивного дистрофического эпидермолиза, при котором формируются рубцовые контрактуры и псевдосиндактилии [29]. Дистрофические процессы, происходящие в коже больных, могут стать причиной развития ее сухости. Возможно даже формирование очагов гиперкератоза, которые чаще всего образуются на ладонях и подошвах.

Поверхность эрозивно-язвенных дефектов кожи, особенно длительно существующих, легко колонизируется бактериями и грибами, что может привести к развитию клинически значимого инфекционного поражения кожи [30]. При посеве отделяемого с поверхности эрозий и язв по крайней мере один вид микроорганиз-

мов был выделен у 152 из 158 обследованных больных врожденным буллезным эпидермолизом, а клинические признаки инфицирования эрозий и язв были обнаружены у 57% из них [31]. Микроорганизмы, колонизирующие дефекты кожи у больных врожденным буллезным эпидермолизом, характеризуются значительным видовым разнообразием. Наиболее часто при посеве отделяемого из эрозий и язв пациентов с ВБЭ выделялся *Staphylococcus aureus*, обнаруженный у 86% пациентов. К часто выделяемым бактериям также были отнесены *Pseudomonas aeruginosa* (у 37% пациентов), *Streptococcus pyogenes* (у 22%), *Corynebacterium spp.* (у 20%) и *Proteus spp.* (у 11%). Кроме того, из отделяемого с поверхности эрозий и язв выделялись коагулазонегативные стафилококки (7%), *Streptococcus agalactiae* (группа В) (7%), *Serratia marcescens* (5%), *Klebsiella pneumoniae* (3%), *Enterococcus spp.* (4%), *Klebsiella oxytoca* (3%), *Enterobacter spp.* (< 3%) и *Acinetobacter spp.* (< 3%) [31]. Микроорганизмы двух и более видов выделялись по разным данным у 48 и 72% больных врожденным буллезным эпидермолизом [30, 31]. По данным Н.А. Brandling-Bennett и К.Д. Morel (2010), в 13,5% случаев при посеве отделяемого из ран больных ВБЭ был получен рост трех видов бактерий, а в 7,3% случаев — четырех и более. В среднем при посеве выделяли $1,7 \pm 1,0$ вида бактерий [30].

Отмечено, что часто раневую поверхность заселяют бактерии, устойчивые к антибиотикам [30, 32]. У 47% пациентов с ВБЭ обнаружена колонизация поверхности эрозий и язв метициллин-резистентными золотистыми стафилококками [31]. Устойчивые к мупироцину штаммы *Staphylococcus aureus* обнаружены у 65% обследованных пациентов с ВБЭ [32]. Опасность микробной колонизации эрозий и язв, особенно при их длительном существовании, состоит в повышении риска развития сепсиса, который является одной из причин смерти больных врожденным буллезным эпидермолизом [33].

У 36,7% больных ВБЭ из отделяемого из эрозий и язв были выделены культуры патогенных грибов, чаще всего это были *Candida albicans* или *Candida parapsilosis*. У пациентов с ВБЭ на поверхности эрозий и язв обнаруживался также вирус простого герпеса 1-го типа [30, 34]. По данным Н.А. Brandling-Bennett и К.Д. Morel (2010), вирус простого герпеса 1-го типа был обнаружен у 6,7%, в том числе в очагах поражения слизистой оболочки полости рта [30]. Это требует учитывать герпетическую инфекцию как возможную причину появления эрозий у больных ВБЭ [30].

Часто поражение кожи у больных врожденным буллезным эпидермолизом сопровождается болезненными ощущениями. Их возникновение ассоциировано с появлением пузырей, наличием эрозий и присоединением вторичной инфекции кожи. Деформации суставов, вызванные рубцами и контрактурами, нарушают нормальное функционирование суставов, что также может приводить к появлению болезненных ощущений при движениях в этих суставах [35]. Боль у больных ВБЭ может возникать в покое, во время повседневной деятельности, в том числе во время смены одежды или купания, или в результате повреждения кожи [35]. Показано, что боль различной интенсивности — от умеренно выраженной до сильной — ежедневно испытывают более 90% пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом [36]. Наиболее выражены болезненные ощущения при рецессивном дистрофическом ВБЭ.

При обследовании пациентов со всеми типами ВБЭ 14–19% из них уровень интенсивности боли оценивали в 5 и более баллов из 10 возможных, но при выделении из этой выборки больных рецессивным дистрофическим ВБЭ оказалось, что болезненные ощущения аналогичного высокого уровня интенсивности в 5 баллов и более испытывают почти 50% пациентов. Боли не испытывали только 5% пациентов детского возраста и 9% взрослых пациентов с рецессивным дистрофическим ВБЭ [36].

Поражение кожи у больных любым типом ВБЭ может сопровождаться зудом, а при пруригинозной форме дистрофического типа эпидермолиза он является обязательным признаком болезни [37, 38]. Его возникновение связывается с развитием воспалительной реакции в коже и продукцией воспалительных цитокинов, нейропептидов и факторов роста [37, 39–42]. Известно, что процессы заживления ран сопровождаются зудом [38, 42]. Тем не менее больные ВБЭ отмечают появление зуда не только в области заживающих эрозивно-язвенных дефектов кожи, но и на видимо интактных участках [41]. В качестве факторов, способствующих появлению зуда, 65% больных назвали пребывание в теплом микроклимате, а 62% — повышенное потоотделение [37].

Зуд относят к основным негативным факторам качества жизни пациентов с ВБЭ [43]. У 88% больных зуд приводил к нарушениям сна, у 85% — к повреждениям кожи в результате расчесывания [37]. Негативное влияние зуда на состояние кожи больных ВБЭ обусловлено тем, что расчесывание представляет собой механическую травму, способствующую появлению у больных новых пузырных высыпаний, ухудшению состояния существующих дефектов кожи, увеличению риска развития вторичного инфицирования очагов поражения [35].

Длительное существование эрозивно-язвенных дефектов кожи, обусловленное неэффективностью репаративных процессов, приводит к тому, что процессы заживления находятся в состоянии постоянной активации. Постоянная активация процессов регенерации в краях длительно существующих язв, что особенно характерно для дистрофического эпидермолиза, способствует формированию очагов высокодифференцированного плоскоклеточного рака, который характеризуется агрессивным течением, быстрым метастазированием и часто приводит к смерти больных рецессивным дистрофическим врожденным буллезным эпидермолизом в возрасте 30–40 лет [44, 45]. Предполагается также, что фактором, повышающим риск развития плоскоклеточного рака кожи у больных ВБЭ, является микробная колонизация длительно существующих эрозивно-язвенных дефектов кожи [46].

Клинические проявления врожденного буллезного эпидермолиза определяют цели и направления наружной и местной лекарственной терапии, которая в отсутствие доступных средств патогенетической терапии является симптоматической [47]. Основными направлениями наружной и местной терапии больных врожденным буллезным эпидермолизом являются защита кожи от травмирования, ее увлажнение, стимуляция заживления эрозивно-язвенных дефектов кожи, прототравление и борьба с инфицированием очагов поражения, устранение боли и зуда. В настоящем обзоре литературы рассматриваются современные возможности проведения наружной и местной лекарственной терапии больных врожденным буллезным эпидермолизом с уче-

том информации, приведенной в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов, размещенных в Государственном реестре лекарственных средств grls.rosminzdrav.ru.

Использование средств смягчающего и защитного действия

В качестве средства первой помощи при легких повреждениях кожи пациентам с врожденным буллезным эпидермолизом могут быть рекомендованы препараты со смягчающим и защитным действием [48]. С этой целью можно использовать цинка оксид 10% мазь для наружного применения, которую наносят тонким слоем [48]. Мазь оксида цинка наносят только на поверхностные и неинфицированные поражения, при необходимости накладывают повязку. Цинка оксид может также использоваться в форме суспензии для наружного применения. Тампоном, смоченным препаратом, наносят суспензию на пораженные участки кожи 2–3 раза в сутки. У мази и суспензии оксида цинка нет возрастных ограничений по применению.

Терапия, направленная на заживление эрозий и язв

Для стимуляции эпителизации имеющихся у больных врожденным буллезным эпидермолизом эрозивно-язвенных дефектов используются препараты для лечения ран и язв, в том числе препараты, способствующие нормальному рубцеванию (Декспантенол, цинка гиалуронат) или прочие препараты, применяемые в дерматологии (Солкосерил®, диоксометилтетрагидропиримидин (Метилурацил)).

Декспантенол считается эффективным средством заживления дефектов кожи при врожденном буллезном эпидермолизе [48–53]. Его используют как 5% крем или 5% мазь для наружного применения. Возможно его использование в форме 4,63% аэрозоля для наружного применения. Крем или мазь декспантенола наносят тонким слоем 1–2 раза в сутки (при необходимости — чаще) на пораженную поверхность и слегка втирают. Не следует наносить крем и мазь декспантенола на мокнущие поверхности. Аэрозоль применяется наружно 1 или несколько раз в сутки путем распыления с расстояния 10–20 см так, чтобы вся поврежденная поверхность была покрыта препаратом (пенной). При применении в области лица не следует разбрызгивать аэрозоль непосредственно на лицо. Нужно сначала нанести препарат на руку, чтобы затем распределить его по поврежденному участку кожи лица. Продолжительность лечения с использованием аэрозоля декспантенола зависит от тяжести заболевания. Крем, мазь и аэрозоль декспантенола могут назначаться взрослым и детям любого возраста. Применение аэрозоля у детей должно проводиться под наблюдением взрослых.

Для заживления эрозий и язв при врожденном буллезном эпидермолизе может использоваться солкосерил [49–52, 54]. Его применяют в форме геля или мази для наружного применения. Солкосерил наносят непосредственно на раневую поверхность после предварительного очищения раны с применением дезинфицирующего раствора. Гель для наружного применения солкосерил наносится на свежие раны, раны с влажным отделяемым, на язвы с явлениями мокнутия тонким слоем на очищенную от отделяемого поверхность 2–3 раза в сутки. Применение геля солкосерил продолжают до образования выраженной грануляционной тка-

ни на поврежденной поверхности кожи и подсыхания раны. Мазь солкосерил используется в первую очередь для лечения сухих (немокнущих) ран. Мазью солкосерил следует смазывать участки с начавшейся эпителизацией. Ее наносят тонким слоем на очищенную рану 1–2 раза в сутки. Мазь солкосерил можно применять под повязками. Курс лечения мазью солкосерил продолжается до полного заживления раны, ее эпителизации и образования эластичной рубцовой ткани. Для назначения геля солкосерил имеется возрастное ограничение. Он противопоказан детям до 12 лет. Возрастных ограничений для назначения мази солкосерил нет, она может назначаться детям любого возраста.

В.И. Альбанова (2010) рекомендует использовать для заживления эрозий и язв у больных врожденным буллезным эпидермолизом диоксометилтетрагидропиримидин (Метилурацил) [54]. Диоксометилтетрагидропиримидин может применяться в форме 3% или 10% мази для местного и наружного применения (метилурациловой мази). Мазь диоксометилтетрагидропиримидина ежедневно наносят на пораженные участки тонким слоем в количестве 5–10 г в течение 15–30 дней. Перед ее нанесением рану следует обработать антисептиком и удалить остатки некротических тканей. У детей до 3 лет, при беременности и в период лактации диоксометилтетрагидропиримидин следует применять под контролем врача.

Для лечения больных врожденным эпидермолизом применяется также цинка гиалуронат [54]. Он назначается для лечения плохо заживающих инфицированных эрозий и язв и для ускорения их заживления в форме 0,205% раствора для наружного применения [55]. После предварительного промывания поверхности раны физиологическим раствором или, при необходимости, 3% водным раствором пероксида водорода следует нанести несколько капель раствора цинка гиалуроната на марлевую салфетку в количестве, необходимом для равномерного увлажнения всей раневой поверхности в максимальной дозе 1 капля/1 см². После этого покрывают рану стерильной марлевой салфеткой или бинтом, не липнущим к раневой поверхности. На сильно мокнущие раны раствор можно наносить 2 раза в сутки. Длительность терапии индивидуальна и зависит от формы и тяжести заболевания.

Терапия, направленная на уменьшение сухости кожи и гиперкератоза

В случаях выраженности сухости кожи больным врожденным буллезным эпидермолизом следует рекомендовать для нанесения на сухие участки кожи, в том числе после заживления эрозий, ретиноиды для местного лечения угревой сыпи (ретинол, витамин Е + колекальциферол + ретинол (Радевит Актив) или прочие препараты, применяемые в дерматологии (диоксометилтетрагидропиримидин + ретинол) [49, 50, 54, 56].

Ретинол для устранения сухости кожи у больных врожденным буллезным эпидермолизом применяется в форме 0,5% мази для наружного применения (Видестим). Ее наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в сутки: рано утром и поздно вечером. Перед нанесением 0,5% мази ретинола следует обработать имеющиеся трещины, ссадины и другие дефекты кожи антисептиками. Возрастные ограничения для назначения 0,5% мази ретинола отсутствуют, ее можно назначать в любом возрасте.

В целях уменьшения сухости кожи может также использоваться мазь для наружного применения витамин Е + колекальциферол + ретинол (Радевит Актив) [49]. Эту мазь наносят на пораженные участки кожи тонким слоем 2 раза в сутки. Перед нанесением мази витамин Е + колекальциферол + ретинол на трещины и другие дефекты кожи их предварительно обрабатывают антисептиками. Мазь Радевит Актив может применяться у взрослых и детей любого возраста.

Уменьшению сухости кожи также способствует мазь для наружного применения диоксометилтетрагидропиримидин + ретинол (Редецил) [49, 50, 56]. Для этого ее наносят тонким слоем на пораженные участки кожи утром и вечером в течение 4–12 недель. Возрастные ограничения для назначения мази диоксометилтетрагидропиримидин + ретинол (Редецил) отсутствуют. Она может назначаться в любом возрасте.

Кроме того, пациентам с врожденным буллезным эпидермолизом, у которых отмечается сухость кожи, рекомендуется ежедневное использование эмолиентов, что способствует также уменьшению зуда и склонности к образованию пузырей [57].

В случае формирования у больных врожденным буллезным эпидермолизом очагов гиперкератоза, в том числе в форме ладонно-подошвенной кератодермии, следует использовать кератолитические средства — мочевины или салициловую кислоту [58, 59]. При использовании этих веществ и выборе концентрации следует учитывать возраст пациента, ожидаемую частоту аппликаций, длительность лечения и локальную переносимость [59].

Мочевина в качестве кератолитического средства используется в форме 30% мази для наружного применения. При поражениях кожи, сопровождающихся избыточным ороговением, мазь мочевины наносят на участки роговых наслоений тонким слоем 2 раза в сутки. Возрастные ограничения для назначения 30% мази мочевины отсутствуют. Тем не менее А.В. Самцов и И.Э. Белоусова (2012) рекомендуют использовать для лечения больных врожденным буллезным эпидермолизом 5% мазь с мочевиной [52]. Рекомендуется при назначении кератолитиков детям соблюдать особую осторожность [59].

Салициловая кислота может использоваться как 2%, 5% и 10% мазь. Ее следует наносить на участки гиперкератоза и шелушения тонким слоем 1–2 раза в сутки. Салициловая мазь в любой концентрации назначается только взрослым, она противопоказана в детском возрасте.

Терапия, направленная на уменьшение зуда

Пациентам, предъявляющим жалобы на зуд, рекомендуются в качестве наружной терапии для уменьшения интенсивности зуда средства для лечения дерматита, кроме кортикостероидов (такролимус и пимекролимус) [60–62]. Считается также возможным использовать в составе наружной терапии для уменьшения зуда у больных врожденным буллезным эпидермолизом глюкокортикоиды [62].

Уменьшения зуда у больных врожденным буллезным эпидермолизом можно добиться применением в наружной терапии пимекролимуса [61]. Пимекролимус назначается в форме 1% крема для наружного применения. Его наносят тонким слоем на пораженную поверхность 2 раза в сутки и осторожно втирают

до полного впитывания. Противопоказанием для назначения 1% крема для наружного применения пимекролимуса является детский возраст до 3 месяцев.

Для уменьшения зуда у больных врожденным буллезным эпидермолизом может назначаться также 0,03% мазь такролимуса. Описан случай значительного уменьшения интенсивности зуда у 53-летней пациентки с пруригинозным врожденным буллезным эпидермолизом в течение одной недели после начала наружной терапии, при этом в течение 6 месяцев использования пациенткой 0,03% мази такролимуса не наблюдалось развития нежелательных явлений или усиления зуда [60]. Мазь для наружного применения, содержащая 0,03% такролимуса, может назначаться взрослым и детям старше 2 лет. Ее наносят тонким слоем на пораженные участки кожи. Противопоказанием для назначения 0,03% мази такролимуса для наружного применения является детский возраст до 2 лет.

При назначении глюкокортикоидов для уменьшения интенсивности зуда у больных врожденным буллезным эпидермолизом следует проводить лечение короткими курсами [62]. Имеются данные об использовании в наружном лечении больных врожденным буллезным эпидермолизом лекарственных препаратов, содержащих 0,1% или 1% гидрокортизона [61, 63]. Лекарственные препараты, содержащие гидрокортизон в концентрации 0,1%, могут использоваться в форме крема, мази или эмульсии для наружного применения. Их наносят тонким слоем на пораженные участки кожи не чаще 2 раз в сутки в течение 2–4 недель. Применение 0,1% крема, мази и эмульсии гидрокортизона возможно с 6-месячного возраста. Противопоказанием к их назначению является детский возраст до 6 месяцев. Гидрокортизоновую мазь 1% для наружного применения рекомендуют взрослым и детям старше 2 лет наносить на пораженные участки кожи тонким слоем 1–3 раза в сутки в течение 2–4 недель. Противопоказанием к назначению 1% мази гидрокортизона является детский возраст до 2 лет. Следует учитывать, что при длительном курсе наружной кортикостероидной терапии у больных возможно как быстрое развитие атрофии кожи и вторичного инфицирования, так и возникновение тяжелых системных побочных эффектов [62].

Кроме того, Н.Н. Мурашкин, Л.С. Намазова-Баранова указывают на возможность использования для уменьшения зуда у больных врожденным буллезным эпидермолизом камфоры и средств, содержащих ментол в концентрации до 2% [62].

Терапия, направленная на предупреждение и устранение вторичной инфекции

В связи с тем, что эрозии и язвы больных врожденным буллезным эпидермолизом быстро колонизируются различными микроорганизмами, для предупреждения развития клинически значимого инфекционного поражения необходимо перед перевязками эти дефекты кожи обрабатывать антисептиками и дезинфицирующими средствами. Возможно использование с этой целью метилтиониния хлорида. Растворы антисептиков и дезинфицирующих средств используются также для обработки пузырей перед их вскрытием. После вскрытия пузыри затем повторно обрабатывают раствором препарата из группы антисептиков и дезинфицирующих средств. Использование этих препаратов также необходимо в случаях клинически проявляющегося инфекционного поражения кожи.

Кожа больных врожденным буллезным эпидермолизом отличается повышенной чувствительностью и проницаемостью, и с учетом того, что обработка может подвергаться значительная площадь поверхности кожного покрова, следует отдавать предпочтение водным растворам антисептиков и дезинфицирующих средств перед спиртовыми.

Для обработки пузырей и эрозивно-язвенных поверхностей может использоваться хлоргексидин [49, 50]. Используют его 0,02%, 0,05%, 0,2%, 0,5% водные растворы для наружного и местного применения в виде орошений, полосканий и аппликаций. На пораженную поверхность кожи или слизистых оболочек наносят 5–10 мл раствора с экспозицией 1–3 минуты 2–3 раза в сутки (на тампоне или путем орошения). В детском возрасте хлоргексидин следует применять с осторожностью.

Возможно использование для обработки пузырей, эрозий и язв гидроксиметилхиноксалиндиоксида [49, 53, 54]. Он назначается в форме раствора для местного и наружного применения или в форме 5% мази для наружного применения. Для лечения поверхностных инфицированных гнойных ран на рану накладывают салфетки, смоченные 0,5–1% раствором гидроксиметилхиноксалиндиоксида. Глубокие раны после обработки рыхло заполняют тампонами, смоченными 1% раствором препарата, а при наличии дренажной трубки в полость вводят от 20 до 100 мл 0,5% раствора препарата. Для получения раствора нужной концентрации разводят ампульные растворы препарата, используя растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций натрия хлорид (стерильный 0,9% раствор) или воду для инъекций. Мазь гидроксиметилхиноксалиндиоксида накладывают тонким слоем непосредственно на пораженный участок, предварительно очищенный от гнойно-некротических масс. Гидроксиметилхиноксалиндиоксид назначается только взрослым. Противопоказанием для использования препарата и в форме раствора, и в форме мази является детский возраст (до 18 лет).

Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний (Мирамистин) также может использоваться для обработки поражений кожи у больных врожденным буллезным эпидермолизом [49, 54]. Он назначается в форме 0,01% раствора для местного применения. Этим раствором орошают поверхность ран, рыхло тампонируют раны и свищевые ходы, фиксируют марлевые тампоны, смоченные препаратом. Лечебная процедура повторяется 2–3 раза в сутки в течение 3–5 дней. Высокоэффективен метод активного дренирования ран и полостей с суточным расходом до 1 л препарата. При стоматитах, гингивитах, пародонтитах проводится полоскание ротовой полости 10–15 мл препарата 3–4 раза в сутки. Не рекомендуется применение препарата в форме спрея для орошения горла и миндалин детям в возрасте до 3 лет ввиду риска развития реактивного ларингоспазма.

При врожденном буллезном эпидермолизе может назначаться нитрофурал [49, 50]. Нитрофурал в форме 0,02% раствора для местного и наружного применения может использоваться путем орошения гнойных ран и мелких повреждений кожи. Он может использоваться в любом возрасте, так как не имеет ограничений по возрасту для своего использования.

Рекомендовано использование для обработки пораженной кожи больных врожденным буллезным эпидермолизом раствора для местного и наружного при-

менения октенидина дигидрохлорид + феноксиэтанол (спрей МестаМидин-сенс) [49]. Он используется путем орошения кожи и слизистых оболочек. Пораженная поверхность должна быть обработана полностью. Время экспозиции — не менее 1–2 минут. Препарат может использоваться в любом возрасте. Для обработки кожи новорожденных препарат применяется в неразбавленном виде методом орошения или методом протирания с помощью тампона, обильно смоченного препаратом, 2 раза в сутки в течение 5–7 дней.

При необходимости обработки эрозий и язв у больных врожденным буллезным эпидермолизом в качестве антисептического средства может быть использован раствор для наружного применения октенисепт [50]. Препарат может использоваться наружно и местно. Пораженный участок поочередно обрабатывают двумя тампонами, обильно смоченными раствором октенисепт. На легко доступные участки препарат может быть нанесен путем распыления. Октенисепт используется у взрослых и в детской практике без возрастных ограничений.

В качестве антисептического средства также можно использовать комбинированный препарат борная кислота + резорцин + фенол + фуксин (Фукурцин) [50]. Раствор фукурцин наносят наружно с помощью ватного тампона на пораженные участки кожи 2–4 раза в сутки. Для назначения фукурцина отсутствуют ограничения по возрасту, его можно применять у взрослых и детей любого возраста. Тем не менее следует учитывать, что раствор фукурцин содержит этиловый спирт и может плохо переноситься больными врожденным буллезным эпидермолизом.

Считается возможным использовать в наружной терапии больных врожденным буллезным эпидермолизом раствор для наружного применения бриллиантового зеленого [50]. 1% спиртовой раствор бриллиантового зеленого наносят непосредственно на пораженную поверхность с захватом окружающих тканей. Ограничений по возрасту для применения этого препарата нет, за исключением необходимости соблюдения осторожности при использовании в детском возрасте до 3 лет. Однако содержание этилового спирта в его составе может ухудшить переносимость раствора бриллиантового зеленого пациентами с врожденным буллезным эпидермолизом.

Указано на возможность использования для обработки поражений кожи при врожденном буллезном эпидермолизе метилтиониния хлорида (метиленового синего) [49, 50, 54]. Он применяется как 1% раствор для местного и наружного применения (водный) на пораженные участки 2–3 раза в сутки. Ограничений по возрасту для применения метилтиониния хлорида нет. Взрослым и детям с момента рождения раствор метилтиониния хлорида наносят на пораженную поверхность с помощью тампона или стеклянной палочки.

В случаях развития вторичного инфицирования, клиническими признаками которого могут быть гнойное отделяемое и гнойные корки, вместе с антисептиками и дезинфицирующими средствами в комплекс наружной терапии должны быть включены антибиотики и противомикробные средства, применяемые в дерматологии (мупиरोцин, фузидовая кислота, гентамицин, линкамицин, бацитрацин + неомицин, сульфатаизол серебра, сульфадiazин), или препараты для лечения угревой сыпи местного применения (эритромицин) [49, 50, 54, 56, 59, 64, 65].

Для устранения инфицирования кожных покровов у больных врожденным буллезным эпидермолизом может использоваться мупироцин 2% мазь для наружного применения [49, 50, 54, 59, 65]. Небольшое количество мази мупироцина наносят на пораженную поверхность кожи 2–3 раза в сутки с помощью ватного или марлевого тампона, инфицированные очаги поражения кожи 3 раза в сутки в течение 7 дней. Затем на область нанесения мази может быть наложен стерильный биндаж или марлевая повязка. Частота нанесения и длительность лечения мазью мупироцина зависит от динамики клинической картины. Этот препарат не следует применять более 10 дней. Нет ограничений по применению мази мупироцина у детей, в связи с чем она может назначаться в любом возрасте.

Эффективным средством терапии инфекционных поражений кожи при врожденном буллезном эпидермолизе считается фузидовая кислота [49, 54, 56]. Фузидовая кислота может назначаться в форме 2% крема или 2% мази для наружного применения. Ее следует наносить на пораженные участки кожи тонким слоем 3–4 раза в сутки. При использовании марлевых повязок частота нанесения может быть уменьшена до 1–2 раз в сутки. Продолжительность лечения зависит от формы и тяжести заболевания и в среднем составляет 7–14 дней. Крем и мазь фузидовой кислоты используют у взрослых и детей с рождения.

В случаях осложнения врожденного буллезного эпидермолиза инфекционными поражениями кожи для наружной терапии может также назначаться гентамицин [49, 54]. Он применяется в форме 0,1% мази для наружного применения. Мазь, содержащую гентамицин, тонким слоем наносят на пораженный участок 3–4 раза в сутки. Курс лечения обычно составляет 7–14 дней. Длительность лечения устанавливается врачом. При необходимости накладывают повязку. Ограничений для применения 0,1% мази гентамицина по возрасту нет. Ее можно использовать в любом возрасте, но в период новорожденности и у недоношенных детей ее следует применять с осторожностью.

В состав наружной терапии больных врожденным буллезным эпидермолизом при развитии явлений пиодермии (гнойное отделяемое, гнойные корки) можно включать линкомицин [49, 54]. Линкомицин применяется для наружной терапии в форме 2% мази для наружного применения. Ее наносят тонким слоем на кожу в месте очага поражения 2–3 раза в сутки взрослым и детям старше 1 месяца. Новорожденным (до 1 месяца) 2% мазь линкомицина противопоказана.

Как эффективное средство терапии в случае вторичного инфицирования очагов поражения у больных врожденным буллезным эпидермолизом рассматривается мазь для наружного применения бацитрацин + неомицин [49, 50, 54, 64]. Ее наносят тонким слоем на пораженные участки 2–3 раза в сутки, если это целесообразно — под повязку. Однако мазь бацитрацин + неомицин не следует использовать при обширных поражениях кожи, поскольку всасывание препарата может вызвать ототоксический эффект, сопровождающийся потерей слуха. Назначать мазь бацитрацин + неомицин можно взрослым и детям любого возраста.

К препаратам наружной терапии, эффективным при вторичном инфицировании очагов поражения при врожденном буллезном эпидермолизе, относят

сульфатаиозол серебра [49, 54]. Сульфатаиозол серебра 2% крем для наружного применения используется как открытым методом, так и под окклюзионные повязки. Препарат наносит на рану с соблюдением условий стерильности и толщиной 2–3 мм 2–3 раза в сутки после очищения и хирургической обработки. Рана во время лечения должна быть вся покрыта кремом. Если часть раны откроется, необходимо дополнительно нанести крем. Перед применением крема сульфатаиозола серебра следует промыть рану 0,1% водным раствором хлоргексидина или другим антисептиком. В случае применения препарата на инфицированные раны может появиться экссудат. Противопоказанием к применению 2% крема сульфатаиозола серебра является грудной возраст до 2 месяцев из-за риска развития «ядерной» желтухи.

Для терапии больных врожденным буллезным эпидермолизом, у которых выявлено вторичное инфицирование очагов поражения, могут также использоваться сульфадиазин и сульфадиазин серебра [49, 54]. После хирургической обработки раневой поверхности сульфадиазин 1% крем или 1% мазь для наружного применения наносится на нее слоем толщиной 2–4 мм 1–2 раза в сутки. 1% крем сульфадиазина можно использовать с применением повязок или без них. 1% мазь сульфадиазина не следует применять для лечения глубоких гнойных ран с обильной экссудацией. Применение 1% крема сульфадиазина противопоказано недоношенным новорожденным, а также детям в течение первых 2-х месяцев после рождения. Противопоказанием для применения 1% мази сульфадиазина является детский возраст до 1 года.

Сульфадиазин серебра в форме 1% крема для наружного применения следует наносить взрослым и детям старше 2 лет на пораженную поверхность после очистки раны слоем толщиной 2 мм 2 раза в сутки. Сульфадиазин серебра противопоказан в детском возрасте до 2 лет.

Во время наблюдения за больными врожденным буллезным эпидермолизом возможны ситуации, когда необходимо использование лекарственных препаратов, одновременно стимулирующих заживление эрозий и язв и устраняющих признаки вторичного инфицирования. В таких случаях можно рекомендовать лекарственные препараты, в состав которых входят вещества, обладающие антимикробным и ранозаживляющим действием, например, диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол (Левомеколь), диоксометилтетрагидропиримидин + сульфадиметоксин + тримекаин + хлорамфеникол (Левосин) или мазь Фузимет [50, 53, 66].

А. А. Афонин и соавт. (2016) сообщают об использовании мази Левомеколь в лечении больного врожденным буллезным эпидермолизом [53]. Мазью для наружного применения диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол 40 мг/г + 7,5 мг/г пропитывают стерильные марлевые салфетки, которыми рыхло заполняют рану. Перевязки производят ежедневно, 1 раз в день, до полного очищения раны от гнойно-некротических масс. Возможно введение препарата в гнойные полости через катетер (дренажную трубку) с помощью шприца. В таком случае мазь предварительно подогревают до 35–36 °С. При больших раневых поверхностях суточная доза мази в пересчете на хлорамфеникол не должна превышать 3 г. Длительность лечения зависит от тяжести и течения заболевания. Противопоказанием к назначению мази для наружного применения диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол является детский возраст до 1 года.

Мазь для наружного применения диоксометилтетрагидропиримидин + сульфадиметоксин + тримекаин + хлорамфеникол также используется путем пропитывания стерильных марлевых салфеток, которыми затем рыхло заполняют рану. Перевязки производят ежедневно, 1 раз в день, до полного очищения раны от гнойно-некротических масс. При больших раневых поверхностях суточная доза мази в пересчете на хлорамфеникол не должна превышать у взрослых 3 г, у детей от 4 недель и старше доза не должна превышать 50 мг/кг массы тела, учитывая, что в 1 см выдавленной из тубы мази содержится 1,12 мг хлорамфеникола. В детском возрасте от 4 недель до 1 года препарат следует применять с осторожностью.

В лечении больных врожденным буллезным эпидермолизом может использоваться мазь Фузимет [50]. Она содержит в своем составе фузидовую кислоту, оказывающую антимикробное действие, и стимулятор клеточной регенерации диоксометилтетрагидропиримидин (метилурацил). Ее наносят тонким слоем 1–2 раза в сутки на пораженную поверхность после удаления гноя и некротических масс. Поскольку в число противопоказаний к назначению мази Фузимет входит детский возраст до 18 лет, она может назначаться только взрослым.

Удобством и равномерностью нанесения лекарственного средства на раневую поверхность отличаются средства в аэрозольной упаковке. В связи с этим для наружного лечения больных врожденным буллезным эпидермолизом, у которых развилось инфекционное поражение в области эрозий и язв, рекомендуется использовать аэрозоль для местного применения диоксометилтетрагидропиримидин + облепиховое масло + сульфазидол (Гипозоль), содержащий в своем составе как антисептик, так и средство регенерирующего действия [52, 54]. После очищения эрозивно-язвенных поверхностей от экссудата и некротических тканей на них наносят пену препарата равномерным слоем толщиной 1–1,5 см 1–2 раза в сутки. При лечении ран небольшого размера препарат можно нанести на стерильную салфетку и таким образом закрыть раневую поверхность. При заболеваниях слизистой оболочки полости рта и пародонта пеной покрывают пораженный участок на 10–15 минут от 3 до 5 раз в сутки, курс лечения 1–2 недели. Продолжительность лечения определяется скоростью эпителизации ран. В детском возрасте до 18 лет препарат следует применять с осторожностью.

При необходимости уменьшения болезненных ощущений в области инфицированных эрозий и язв у больных врожденным буллезным эпидермолизом показаны другие антисептики и дезинфицирующие средства, содержащие местные анестетики. С этой целью может использоваться аэрозоль для местного применения бензокаин + борная кислота + облепихи масло + хлорамфеникол (Олазол) [50, 52, 54, 63]. За счет содержания в своем составе бензокаина он оказывает анестезирующее действие. Этот лекарственный препарат наносят на раневую поверхность, очищенную по возможности от гноя и некротических тканей, покрывая ее равномерно тонким слоем пены ежедневно или через день, а при открытом лечении ран — 1–4 раза в сутки в зависимости от характера воспаления и стадии регенерации поврежденных тканей. Курс лечения определяется индивидуально лечащим врачом. Для по-

лучения равномерного слоя пены баллон необходимо встряхнуть (10–15 раз). Пену наносят до покрытия всей раневой поверхности с расстояния 1–5 см. В раннем детском возрасте этот препарат следует использовать с осторожностью.

Средства для терапии поражений полости рта

Поражение слизистой оболочки полости рта у больных врожденным буллезным эпидермолизом, как и поражение кожи, характеризуется развитием воспаления и сопровождается болезненными ощущениями. В связи с этим при поражениях полости рта пациентам необходима местная терапия средствами, оказывающими местноанестезирующее, противовоспалительное и антисептическое действие. Уменьшения интенсивности боли можно также добиться местным применением противовоспалительных средств за счет уменьшения выраженности воспаления.

В случае выраженной или труднопереносимой боли следует использовать в терапии препараты для лечения заболеваний полости рта, содержащие вещества, обладающие местноанестезирующим действием.

Местноанестезирующим, противовоспалительным и антисептическим эффектом обладает гель стоматологический холина салицилат + цеталкония хлорид (Холисал). Его использование рекомендуется при врожденном буллезном эпидермолизе [67, 68]. Холисал применяют 2–3 раза в день до еды (с целью обезболивания) или после еды и перед сном. Полоску геля длиной 1 см для взрослых и 0,5 см для детей выдавливают на чистый палец и втирают легкими массирующими движениями в пораженный участок слизистой оболочки полости рта. Препарат противопоказан в детском возрасте до 1 года.

Н. В. Бенова и соавт. (2013) рекомендуют при поражениях слизистой оболочки полости рта гель для местного применения лидокаин + ромашки аптечной цветков экстракт (Камистад) [67]. Он оказывает местноанестезирующее и антисептическое действие. Используют его, нанося полоску препарата длиной 0,5 см на болезненные или воспаленные участки слизистой оболочки полости рта и губ 3 раза в сутки, втирая легкими массирующими движениями. Противопоказанием для назначения Камистада является детский возраст до 12 лет.

Гель стоматологический Дентинокс показан для уменьшения боли при прорезывании зубов у детей, в том числе больных врожденным буллезным эпидермолизом [67]. Он является местноанестезирующим и противовоспалительным средством. При первых признаках прорезывания зубов следует нанести чистым пальцем или ватной палочкой небольшое количество геля, величиной с горошину, на десну в месте прорезывания зуба, легко втереть. Процедуру повторять 2–3 раза в сутки после еды и перед сном. При необходимости можно использовать препарат в течение всего периода молочных и постоянных зубов. С этой же целью уменьшения боли при прорезывании зубов может быть использован гель для местного применения лидокаин + ромашки аптечной цветков экстракт (Камистад) [67].

Уменьшение интенсивности болезненных ощущений возможно при использовании лекарственных средств, обладающих противовоспалительным эффектом. Эти средства могут применяться в случае выявления воспалительного поражения слизистой оболочки полости рта.

Предложено использовать для лечения поражений полости рта у больных врожденным буллезным эпидермолизом шалфей лекарственного листа [49]. Этот средство назначается в форме листьев порошка. Настой листьев шалфея оказывает противомикробное, противовоспалительное и вяжущее действие. Три фильтр-пакета (4,5 г) помещают в стеклянную или эмалированную посуду, заливают 100 мл (½ стакана) кипятка, накрывают и настаивают 15 минут, периодически надавливая на пакетики ложкой, затем их отжимают. Объем полученного настоя доводят кипяченой водой до 100 мл. Применяют местно для полосканий у взрослых и детей старше 12 лет по ½ стакана настоя 3–5 раз в сутки в теплом виде. Курс лечения — 1 неделя. Перед применением настоя следует взболтать. Противопоказанием является детский возраст до 12 лет.

Ромашки аптечной цветки — цветки измельченные [49]. Настой из цветков ромашки оказывает противовоспалительное и умеренное противомикробное действие. Около 9 г (2 столовые ложки) цветков ромашки помещают в эмалированную посуду, заливают 200 мл (1 стакан) горячей кипяченой воды, закрывают крышкой, нагревают на кипящей водяной бане при периодическом помешивании 15 минут, охлаждают при комнатной температуре 45 минут, процеживают, оставшееся сырье отжимают. Объем полученного настоя доводят кипяченой водой до 200 мл. Местно для полосканий полости рта применяют по ½–1 стакану теплого настоя 3–5 раз в день. Ограничений по возрасту нет, может применяться в любом возрасте у детей и взрослых.

При поражении полости рта у больных врожденным буллезным эпидермолизом могут также использоваться противомикробные препараты и антисептики для местного лечения заболеваний полости рта, к которым относятся гель стоматологический метронидазол + хлоргексидин 1% + 0,05% и раствор для местного применения и приема внутрь Ромазулан [49, 68].

Гель стоматологический метронидазол + хлоргексидин 1% + 0,05% при воспалении десен (гингивите) наносится на область десен 2 раза в сутки, смывать гель не рекомендуется. Длительность курса лечения составляет в среднем 7–10 дней. После нанесения геля следует воздержаться от приема пищи в течение 30 минут. При язвах полости рта препарат наносится на пораженную область слизистой оболочки полости рта 2 раза в сутки в течение 7–10 дней. Противопоказанием является детский возраст до 6 лет.

Раствор для местного применения и приема внутрь Ромазулан оказывает противовоспалительное и некоторое противомикробное действие. Ромазулан в разведенном виде (½ столовой ложки на 1 литр воды) может применяться наружно в виде повязок, промываний и компрессов и местно в виде клизм, полосканий, влажных спринцеваний. Ограничений для местного и наружного применения ромазулана по возрасту нет, он может применяться в любом возрасте.

Возможно использование в терапии поражения полости рта у больных врожденным буллезным эпидермолизом раствора хлоргексидина. Полосканием или орошением рта раствором хлоргексидина предотвращается образование зубного налета [54]. Раствор хлоргексидина применяется также для предупреждения инфицирования эрозий во рту [49]. Хлоргексидин используется в форме 0,05% раствора для полоскания или 0,05% спрея для местного и наружного применения.

Готовым раствором проводят полоскание полости рта 2–3 раза в сутки. Длительность лечения определяется врачом. В детском возрасте хлоргексидин следует применять с осторожностью.

Для стимуляции заживления эрозивно-язвенных очагов поражения полости рта может использоваться Солкосерил® дентальная адгезивная паста, которая представляет собой пасту для местного применения [52]. Препарат ускоряет и качественно улучшает процессы заживления повреждений. Используют Солкосерил® дентальную адгезивную пасту путем нанесения полоски пасты длиной 0,5 см тонким слоем на поврежденный участок 3–5 раз в сутки, предпочтительно после еды и перед сном. Противопоказанием является детский возраст до 2 лет.

Заключение

Несмотря на проведение исследований по разработке новых патогенетических методов терапии врожденного буллезного эпидермолиза, в настоящее время возможно использование средств только симптоматической терапии [69]. Поскольку пациентам назначается симптоматическая терапия, следует ожидать от нее не более чем временного эффекта. В соответствии с клиническими проявлениями заболевания в состав наружной и местной терапии больных врожденным буллезным эпидермолизом включаются лекарственные препараты, обладающие регенерирующим, анестезирующим и противозудным действием. Несмотря на то что врожденный буллезный эпидермолиз не является инфекционным заболеванием, колонизация эрозивно-язвенных поверхностей разнообразными микроорганизмами требует проведения терапии антисептическими и противомикробными средствами. Это обусловлено возможностью развития у этих пациентов сепсиса, который является ведущей причиной детской смертности у пациентов с различными подтипами ВБЭ, и до 24% пациентов с ВБЭ умирают от сепсиса в течение первых 15 лет жизни [33]. Для оптимального выбора антибактериального препарата в таких случаях требуется микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого высыпных элементов кожи на чувствительность к антибактериальным и противогрибковым препаратам. Тактика терапии должна быть изменена при появлении признаков развития

в пределах длительно существующих эрозий, язв и рубцов плоскоклеточного рака кожи, например, усиления болей или появления новых, ранее не испытывавшихся большим ощущением, внезапного роста эрозивно-язвенного очага поражения в размерах и в глубину [71–73]. В таком случае пациентам необходима консультация врача-онколога. Пациентам с поражением слизистых оболочек может потребоваться консультация врача-стоматолога, врача-оториноларинголога, врача-уролога, врача акушера-гинеколога, врача-проктолога. При врожденном буллезном эпидермолизе возможно также развитие поражения органа зрения, и тогда необходима консультация врача-офтальмолога [74]

Значительная часть больных врожденным буллезным эпидермолизом — дети [75]. Отмечено, что любой тип врожденного буллезного эпидермолиза может манифестировать даже у новорожденного ребенка [76]. В связи с этим при выборе лекарственной терапии необходимо учитывать возраст пациента, сопоставляя его с возрастными противопоказаниями к назначению лекарственных препаратов. Повышенная чувствительность и проницаемость кожи больных врожденным буллезным эпидермолизом требует выбирать для наружной терапии в первую очередь не содержащие этиловый спирт препараты. Например, при выборе между водным и спиртовым раствором лекарственного препарата предпочтение следует отдавать водному раствору, хотя спиртовые растворы также могут использоваться в лечении больных врожденным буллезным эпидермолизом, например для нанесения на ограниченные поверхностные дефекты кожи. Принимая во внимание отсутствие резистентности кожи больных к механическим воздействиям, лекарственная терапия должна сопровождаться использованием специальных неадгезивных перевязочных средств [47, 77].

Учитывая генетический характер врожденного буллезного эпидермолиза, проводимая симптоматическая терапия может уменьшить выраженность проявлений болезни, облегчить состояние болезни. Тем не менее отсутствие возможности в настоящее время устранить генетический дефект предполагает необходимость пожизненного проведения симптоматической терапии больных. ■

Литература/References

1. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. 2020;183(4):614–627. doi: 10.1111/bjd.18921
2. Coulombe PA, Kerns ML, Fuchs E. Epidermolysis bullosa simplex: a paradigm for disorders of tissue fragility. *J Clin Invest.* 2009;119(7):1784–1793. doi: 10.1172/JCI38177
3. Khani P, Ghazi F, Zekri A, Nasri F, Behrangi E, Aghdam AM, et al. Keratins and epidermolysis bullosa simplex. *J Cell Physiol.* 2018;234(1):289–297. doi: 10.1002/jcp.26898
4. Lin Z, Li S, Feng C, Yang S, Wang H, Ma D, et al. Stabilizing mutations of KLHL24 ubiquitin ligase cause loss of keratin 14 and human skin fragility. *Nat Genet.* 2016;48(12):1508–1516. doi: 10.1038/ng.3701
5. He Y, Maier K, Leppert J, Hausser I, Schwieger-Briel A, Weibel L, et al. Monoallelic mutations in the translation initiation codon of KLHL24 cause skin fragility. *Am J Hum Genet.* 2016;99(6):1395–1404. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.11.005
6. Vahidnezhad H, Youssefian L, Saeidian AH, Mahmoudi H, Touati A, Abiri M, et al. Recessive mutation in tetraspanin CD151 causes Kindler syndrome-like epidermolysis bullosa with multi-systemic manifestations including nephropathy. *Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol.* 2018;66:22–33. doi: 10.1016/j.matbio.2017.11.003
7. Jonkman MF, Pas HH, Nijenhuis M, Kloosterhuis G, Steege G. Deletion of a cytoplasmic domain of integrin beta4 causes epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol.* 2002;119(6):1275–1281. doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.19609.x

8. Varki R, Sadowski S, Pfendner E, Uitto J. Epidermolysis bullosa. I. Molecular genetics of the junctional and hemidesmosomal variants. *J Med Genet.* 2006;43(8):641–652. doi: 10.1136/jmg.2005.039685
9. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol.* 2020;95(5):551–569. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001
10. Rognoni E, Ruppert R, Fässler R. The kindlin family: functions, signaling properties and implications for human disease. *J Cell Sci.* 2016;129(1):17–27. doi: 10.1242/jcs.161190
11. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(6):1103–1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903
12. Hon KL, Li JJ, Cheng BL, Luk DC, Murrell DF, Choi PC, et al. Age and etiology of childhood epidermolysis bullosa mortality. *J Dermatol Treat.* 2015;26(2):178–182. doi: 10.3109/09546634.2014.915002
13. Feinstein JA, Jambal P, Peoples K, Lucky AW, Khuu P, Tang JY, et al. Assessment of the timing of milestone clinical events in patients with epidermolysis bullosa from North America. *JAMA Dermatol.* 2019;155(2):196–203. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.4673
14. Tang JY, Marinkovich MP, Lucas E, Gorell E, Chiou A, Lu Y, et al. A systematic literature review of the disease burden in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):175. doi: 10.1186/s13023-021-01811-7
15. Mariath LM, Santin JT, Frantz JA, Doriqui MJR, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Genotype-phenotype correlations on epidermolysis bullosa with congenital absence of skin: A comprehensive review. *Clin Genet.* 2021;99(1):29–41. doi: 10.1111/cge.13792
16. Tasanen K, Tunggal L, Chometon G, Bruckner-Tuderman L, Aumailley M. Keratinocytes from patients lacking collagen XVII display a migratory phenotype. *Am J Pathol.* 2004;164(6):2027–2038. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63762-5
17. Van Agtmael T, Bruckner-Tuderman L. Basement membranes and human disease. *Cell Tissue Res.* 2010;339(1):167–188. doi: 10.1007/s00441-009-0866-y
18. Woodley DT, Hou Y, Martin S, Li W, Chen M. Characterization of molecular mechanisms underlying mutations in dystrophic epidermolysis bullosa using site-directed mutagenesis. *J Biol Chem.* 2008;283(26):17838–17845. doi: 10.1074/jbc.M709452200
19. Rousselle P, Montmasson M, Garnier C. Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization. *Matrix Biol.* 2019;75–76:12–26. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.002
20. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Альбанова В.И., Чикин В.В., Мончаковская Е.С. Врожденный буллезный эпидермолиз: особенности регенерации эпидермиса и методы терапии. *Вестник дерматологии и венерологии* 2017; (4): 28–37 [Kubanov AA, Karamova AE, Al'banova VI, Chikin VV, Monchakovskaya ES. Congenital epidermolysis bullosa: peculiarities of epidermis regeneration and methods of treatment. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2017;4:28–37 (In Russ.)].
21. Efron PA, Moldawer LL. Cytokines and wound healing: the role of cytokine and anticytokine therapy in the repair response. *J Burn Care Rehabil.* 2004;25(2):149–160. doi: 10.1097/01.bcr.0000111766.97335.34
22. Yoneda K, Furukawa T, Zheng YJ, Momoi T, Izawa I, Inagaki M, et al. An autocrine/paracrine loop linking keratin 14 aggregates to tumor necrosis factor alpha-mediated cytotoxicity in a keratinocyte model of epidermolysis bullosa simplex. *J Biol Chem.* 2004;279(8):7296–7303. doi: 10.1074/jbc.M307242200
23. Lu H, Chen J, Planko L, Zigrino P, Klein-Hitpass L, Magin TM. Induction of inflammatory cytokines by a keratin mutation and their repression by a small molecule in a mouse model for EBS. *J Invest Dermatol.* 2007;127(12):2781–2789. doi: 10.1038/sj.jid.5700918
24. Wally V, Lettner T, Peking P, Peckl-Schmid D, Murauer EM, Hainzl S, et al. The pathogenetic role of IL-1beta in severe epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol.* 2013;133(7):1901–1903. doi: 10.1038/jid.2013.31
25. Boniface K, Blom B, Liu YJ, de Waal Malefyt R. From interleukin-23 to T-helper 17 cells: human T-helper cell differentiation revisited. *Immunol Rev.* 2008;226:132–146. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00714.x
26. Castela E, Tulic MK, Rozières A, Bourrat E, Nicolas JF, Kanitakis J, et al. Epidermolysis bullosa simplex generalized severe induces a T helper 17 response and is improved by apremilast treatment. *Br J Dermatol.* 2019;180(2):357–364. doi: 10.1111/bjd.16897
27. Heinemann A, He Y, Zimina E, Boerries M, Busch H, Chmel N, et al. Induction of phenotype modifying cytokines by FERMT1 mutations. *Hum Mutat.* 2011;32(4):397–406. doi: 10.1002/humu.21449
28. Breitenbach JS, Rinnerthaler M, Trost A, Weber M, Klaussegger A, Gruber C, et al. Transcriptome and ultrastructural changes in dystrophic Epidermolysis bullosa resemble skin aging. *Aging (Albany NY).* 2015;7(6):389–411. doi: 10.18632/aging.100755
29. Has C, Nyström A, Saeidian AH, Bruckner-Tuderman L, Uitto J. Epidermolysis bullosa: Molecular pathology of connective tissue components in the cutaneous basement membrane zone. *Matrix Biol.* 2018;71-72:313–329. doi: 10.1016/j.matbio.2018.04.001
30. Brandling-Bennett HA, Morel KD. Common wound colonizers in patients with epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol.* 2010;27(1):25–28. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.01070.x
31. Levin LE, Shayegan LH, Lucky AW, Hook KP, Bruckner AL, Feinstein JA, et al. Characterization of wound microbes in epidermolysis bullosa: Results from the epidermolysis bullosa clinical characterization and outcomes database. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(1):119–124. doi: 10.1111/pde.14444
32. Singer HM, Levin LE, Garzon MC, Lauren CT, Planet PJ, Kittler NW, et al. Wound culture isolated antibiograms and caregiver-reported skin care practices in children with epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(1):92–96. doi: 10.1111/pde.13331
33. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *J Pediatr.* 2008;152(2):276–280. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.06.039
34. Rubin AI, Garzon MC, Morel KD. Herpetic infection in epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(4):355–357. doi: 10.1111/j.1525-1470.2006.00254.x
35. Goldschneider KR, Lucky AW. Pain management in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010;28(2):273–282. ix. doi: 10.1016/j.det.2010.01.008
36. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(2):122–127. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01428.x
37. Snaauwaert JJ, Yuen WY, Jonkman MF, Moons P, Naulaers G, Morren MA. Burden of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2014;171(1):73–78. doi: 10.1111/bjd.12885
38. Danial C, Adeduntan R, Gorell ES, Lucky AW, Paller AS, Bruckner A, et al. Prevalence and characterization of pruritus in epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(1):53–59. doi: 10.1111/pde.12391
39. Mauritz P, Jonkman MF, Visser SS, Finkenauer C, Duipmans JC, Hagedoorn M, et al. Impact of painful wound care in epidermolysis bullosa during childhood: An interview study with adult patients and parents. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(9):783–788. doi: 10.2340/00015555-3179
40. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell.* 2017;171(1):217–228.e13. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.006
41. Papanikolaou M, Onoufriadis A, Mellerio JE, Nattkemper LA, Yosipovitch G, Steinhoff M, et al. Prevalence, pathophysiology and management of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2021;184(5):816–825. doi: 10.1111/bjd.19496
42. Henderson J, Ferguson MW, Terenghi G. The feeling of healing. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(1):223e–224e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182365fda
43. van Scheppingen C, Lettinga AT, Duipmans JC, Maathuis CG, Jonkman MF. Main problems experienced by children with epidermolysis bullosa: a qualitative study with semi-structured interviews. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(2):143–150. doi: 10.2340/00015555-0376
44. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the

- National EB Registry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(2):203-211. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.035
45. Feinstein JA, Jambal P, Peoples K, Lucky AW, Khuu P, Tang JY, et al. Assessment of the timing of milestone clinical events in patients with epidermolysis bullosa from North America. *JAMA Dermatol.* 2019;155(2):196-203. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.4673
46. Hoste E, Arwert EN, Lal R, South AP, Salas-Alanis JC, Murrell DF, et al. Innate sensing of microbial products promotes wound-induced skin cancer. *Nat Commun.* 2015;6:5932. doi: 10.1038/ncomms6932
47. Карамова А.Э., Альбанова В.И., Мончаковская Е.С. Принципы ведения больных врожденным буллезным эпидермолизом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(4):24-30 [Karamova AE, Albanova VI, Monchakovskaya ES. Management of patients with congenital epidermolysis bullosa. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2019;95(4):24-30. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-24-30
48. Раваева Н.Э., Бертош И.М. Врожденный дистрофический буллезный эпидермолиз: опыт выхаживания новорожденного. *Тольяттинский медицинский консилиум.* 2014;3-4:158-161 [Ravaeva NE, Bertosh IM. Hereditary dystrophic epidermolysis bullosa: Experience of nursing a newborn. *Tolyatinskiy meditsinskiy konsilium.* 2014;3-4:158-161 (In Russ.)]
49. Кубанов А.А., Альбанова В.И., Чикин В.В., Епишев Р.В. Современные методы терапии врожденного буллезного эпидермолиза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014;6:47-56 [Kubanov AA, Albanova VI, Chikin VV, Yepishev RV. Modern methods of the treatment of hereditary epidermolysis bullosa. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2014;6:47-56 (In Russ.)]
50. Сердюкова Е.А., Попов В.В. Лечение врожденного буллезного эпидермолиза у детей. *Лекарственный вестник* 2016;10(4)(64):43-47. [Serdyukova EA, Popov VV. Lechenie vrozhdenogo bulleznogo epidermoliza u detey. *Lekarstvennyy vestnik* 2016;10(4)(64):43-47 (In Russ.)]
51. Агранович О.Е., Буклаев Д.С., Тихоненко Т.И. Дистрофический буллезный эпидермолиз в сочетании с врожденными контрактурами верхних и нижних конечностей. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.* 2015;3(4):51-59 [Agranovich OE, Buklaev DS, Tikhonenko TI. Dystrophic epidermolysis bullosa associated with congenital contractures of the upper and lower limbs: Literature review. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery.* 2015;3(4):51-59 (In Russ.)] doi: 10.17816/PTORS3451-59
52. Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы: Монография. СПб.: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2012. 144 с. [Samstov A.V., Belousova I.E. *Bulleznye dermatozy: Monografiya.* SPb.: Izdatel'sko-poligraficheskaya kompaniya «KOSTA», 2012. p. 144 (In Russ.)]
53. Афонин А.А., Лебеденко А.А., Шокарев А.В., Козырева Т.Б., Тараканова Т.Д. Случай врожденного буллезного эпидермолиза у новорожденного ребенка. *Медицинский Вестник Юга России.* 2016;(2):75-78 [Afonin AA, Lebedenko AA, Shokarev AV, Kozureva TB, Tarakanova TD. A case of the hereditary epidermolysis bullosa in a newborn children. *Medical Herald of the South of Russia.* 2016;(2):75-78 (In Russ.)] doi: 10.21886/2219-8075-2016-2-75-78
54. Альбанова В.И. Буллезный эпидермолиз: первый год жизни. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2010;3:110-117 [Epidermolysis bullosa: The first year of life. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of perinatology and pediatrics). 2010;3:110-117 (In Russ.)]
55. Рубанов Л.Н., Ярец Ю.И. Клинико-лабораторная эффективность использования препаратов «Куриозин» и «Мидокалм» у больных с ранами. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.* 2013;4(4):96-105 [Rubanov LN, Yarets Yul. Kliniko-laboratornaya effektivnost' ispol'zovaniya preparatov "Kuriozin" i "Midokalm" u bol'nykh s ranami. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e.* 2013;4(4):96-105 (In Russ.)]
56. Альбанова В.И., Гольченко В.А. Лечение буллезного эпидермолиза. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013;4:21-24 [Albanova VI, Golchenko VA. Therapy of bullous epidermolysis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2013;4:21-24 (In Russ.)]
57. Denyer J.E. Wound management for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010;28(2):257-264, viii-ix. doi: 10.1016/j.det.2010.01.002
58. Khan MT. Podiatric management in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010;28(2):325-333. doi: 10.1016/j.det.2010.02.006
59. El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, Ciasulli A, Buisson C, Hadj-Rabia S, et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:76. doi: 10.1186/1750-1172-9-76
60. Banky JP, Sheridan AT, Storer EL, Marshman G. Successful treatment of epidermolysis bullosa pruriginosa with topical tacrolimus. *Arch Dermatol.* 2004;140:794-796. doi: 10.1001/archderm.140.7.794
61. Danial C, Adeduntan R, Gorell ES, Lucky AW, Paller AS, Bruckner AL, et al. Evaluation of treatments for pruritus in epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(5):628-634. doi: 10.1111/pde.12486
62. Буллезный эпидермолиз: Руководство для врачей / Под ред. Мурашкина Н.Н., Намазовой-Барановой Л.С. М.: ПедиатрЪ, 2019. 444 с. [Bulleznyy epidermoliz: rukovodstvo dlya vrachey / Pod red. Murashkina N.N., Namazovoy-Baranovoy L.S. Moscow: Pediatr", 2019. p. 444 (In Russ.)]
63. Альбанова В.И., Смольяникова В.А., Гольченко В.А. Синдром Киндлер — редкий тип врожденного буллезного эпидермолиза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015;(4):95-104 [Albanova VI, Smolyannikova VA, Golchenko VA. Kindler syndrome — a rare type of hereditary epidermolysis bullosa. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2015;4:95-104 (In Russ.)]
64. Гаджимурадов М.Н., Гаджимурадова К.М., Алиева М.Г., Мамашева Г.Д. Врожденный буллезный эпидермолиз: клинические особенности и собственные наблюдения. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020;19(5):647-654 [Gadzhimuradov MN, Gadzhimuradova KM, Alieva MG, Mamasheva GD. Congenital epidermolysis bullosa. Clinical features and own observations. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology / Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2020;19(5):647-654 (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202019051647
65. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, Martinez A, Schultz G, Burrell R, et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):904-917. doi: 10.1016/j.jaad.2012.01.016
66. Шурова Л.В., Старостин О.И., Корсунский А.А., Плотников Н.А. Хирургическое лечение больного с врожденным буллезным эпидермолизом, осложненным развитием деформаций кистей и стоп. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2016;VI(4):98-101 [Shurova LV, Starostin OI, Korsunsky AA, Plotnikov NA. Surgical treatment of a patient with inherited epidermolysis bullosa complicated with deformity of hands and feet. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2016;VI(4):98-101 (In Russ.)]
67. Бенова Н.В., Григорьев К.И., Коваленок К.В. Помощь детям с буллезным эпидермолизом: паллиативные пути решения проблемы. *Медицинская сестра.* 2013;8:36-44 [Benova NV, Grigoryev KI, Kovalenok KV. Care for children with epidermolysis bullosa: palliative ways to solve the problem. *Meditsinskaya sestra.* 2013;8:36-44 (In Russ.)]
68. Vakoliuk OB, Budaev IV, Kosteniuk SV. The main aspects of the clinic picture, treatment and prevention of caries and periodontal tissues of children patients with epidermolysis bullosa. *East European Scientific Journal.* 2016;9(1):47-50.
69. Kubanov A, Karamova A, Albanova V, Smoliannikova V, Nefedova M, Chikin V, et al. Allogeneic fibroblast cell therapy in the treatment of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Wound Medicine.* 2018;21:8-11. doi: 10.1016/j.wndm.2018.04.002
70. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Мончаковская Е.С. Врожденный буллезный эпидермолиз: современные методы диагностики и терапии. *Перспективы регенеративной медицины. Вестник дерматологии и венерологии.* 2020;96(1):10-17 [Kubanov AA, Karamova AE, Monchakovskaya ES. Congenital epidermolysis bullosa: modern methods of diagnosis and therapy. Prospects for regenerative medicine. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2020;96(1):10-17 (In Russ.)] doi: 10.25208/adv551-2020-96-1-10-17

71. Каримова А.Э., Чикин В.В., Альбанова В.И., Смольяникова В.А., Нефедова М.А., Мончаковская Е.С. и др. Плоскоклеточный рак кожи, развившийся у больной рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом. Вестник дерматологии и венерологии 2016;(3):83–89 [Karamova AE, Chikin VV, Albanova VI, Smoliannikova VA, Nefedova MA Monchakovskaya ES, et al. Squamous-cell carcinoma in a female patient suffering from recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016;3:83–89 (In Russ.)]

72. Кубанов А.А., Каримова А.Э., Чикин В.В., Мончаковская Е.С., Нефедова М.А. Плоскоклеточный рак кожи у больных рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом: случаи с агрессивным течением новообразования. Вопросы онкологии. 2020;66(5):556–562 [Kubanov AA, Karamova AE, Chikin VV, Monchakovskaya ES, Nefedova MA. A case report of aggressive squamous cell carcinoma in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Problems in Oncology. 2020;66(5):556–562 (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-5-556-562

73. Condorelli AG, Dellambra E, Loggi E, Zambruno G, Castiglia D. Epidermolysis bullosa-associated squamous cell carcinoma: from pathogenesis to therapeutic perspectives. Int J Mol Sci. 2019;20(22):5707. doi: 10.3390/ijms20225707

74. Mellado F, Fuentes I, Palisson F, Vergara JI, Kantor A. Ophthalmologic approach in epidermolysis bullosa: A cross-sectional

study with phenotype-genotype correlations. Cornea. 2018;37(4):442–447. doi: 10.1097/ICO.0000000000001525

75. Кубанов А.А., Каримова А.Э., Чикин В.В., Богданова Е.В., Мончаковская Е.С. Эпидемиология и состояние оказания медицинской помощи больным врожденным буллезным эпидермолизом в Российской Федерации. Вестник РАМН. 2018;73(6):420–430 [Kubanov AA, Karamova AA, Chikin VV, Bogdanova EV, Monchakovskaya ES. Epidemiology and providing of healthcare for patients with inherited epidermolysis bullosa in the Russian Federation. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2018;73(6):420–430 (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn980

76. Gonzalez ME. Evaluation and treatment of the newborn with epidermolysis bullosa. Semin Perinatol. 2013;37(1):32–39. doi: 10.1053/j.semperi.2012.11.004

77. Кубанов А.А., Каримова А.Э., Альбанова В.И., Мончаковская Е.С. Терапия больных врожденным буллезным эпидермолизом с применением современных неадгезивных перевязочных средств. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):30–40 [Kubanov AA, Karamova AE, Albanova VI, Monchakovskaya ES. Therapy of patients with congenital epidermolysis bullosa using modern non-adherent wound dressings. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(1):30–40 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-1-30-40

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн статьи, одобрение окончательной версии статьи — Кубанов А.А.; анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — Чикин В.В.; концепция, дизайн, подготовка текста статьи — Каримова А.Э.; анализ литературы, сбор материала — Мончаковская Е.С.

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 development, approval of the article — Alexey A. Kubanov; literature analysis, data collection, analysis, and interpretation, text writing — Vadim V. Chikin; concept and design development, preparation of the text of manuscript — Arfenya E. Karamova; literature analysis, data collection — Ekaterina S. Monchakovskaya.

Информация об авторах

***Мончаковская Екатерина Сергеевна** — младший научный сотрудник; адрес: Россия, 107076, г. Москва, улица Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6402-0962>; eLibrary SPIN: 9859-1912; e-mail: monchakovskaya@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

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

Information about the authors

***Ekaterina S. Monchakovskaya** — junior research associate; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6402-0962>; eLibrary SPIN: 9859-1912; e-mail: monchakovskaya@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

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

Статья поступила в редакцию: 29.10.2021

Принята к публикации: 12.11.2021

Дата публикации: 15.12.2021

Submitted: 29.10.2021

Accepted: 12.11.2021

Published: 15.12.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1294>

Возможности нехирургических методов лечения базальноклеточного рака кожи

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

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

Базальноклеточная карцинома является наиболее распространенным немеланомным раком кожи. Он происходит из недифференцированных клеток базального слоя эпидермиса или из внешней корневой оболочки волосяного фолликула. Важнейшим этиологическим фактором развития базалиомы является ультрафиолетовое излучение.

Хирургическое лечение считается золотым стандартом лечения пациентов с базальноклеточным раком кожи, тем не менее в ситуациях, когда хирургический метод лечения невозможен, доступны нехирургические варианты. Цель этого обзора — обобщить эффективность и показания к альтернативным нехирургическим методам лечения, которые могут быть использованы при лечении пациентов с базальноклеточным раком кожи.

Эффективные нехирургические методы лечения базальноклеточного рака кожи включают деструктивные методы (выскабливание и электродессикация, криохирургия, лазерная деструкция), фотодинамическую и наружную терапию, ингибиторы сигнального пути Hedgehog. Нехирургические альтернативы могут быть безопасны и эффективны для лечения базальноклеточного рака кожи.

При выборе оптимального лечения следует учитывать такие факторы, как расположение, размер и гистопатологический подтип опухоли, а также следует учитывать ожидаемые косметические результаты и предпочтения пациента.

Для поиска необходимой литературы использованы базы данных PubMed, MedLine, Web of Science и РИНЦ.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, деструктивные методы, фотодинамическая терапия, лазер, ингибиторы сигнального пути Hedgehog.

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., Сайтбурханов Р.Р., Плахова К.И., Кондрахина И.Н. Возможности нехирургических методов лечения базальноклеточного рака кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(6):20–32. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1294>



Non-surgical treatments for basal cell skin cancer

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

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

Basal cell carcinoma is the most common nonmelanoma skin cancer. It originates from undifferentiated cells in the basal cell layer of the epidermis or from the outer root sheath of the hair follicle. The most important factor in development of basalioma is ultraviolet radiation. Surgery is considered the gold standard of treatment for basal cell cancer. However, nonsurgical options are available for individuals who are unsuitable for surgery. The purpose of this review is to summarize the efficacy and indications of alternative, nonsurgical treatments that can be used in the management of basal cell cancer. Effective nonsurgical treatments include destructive methods (eg, curettage and electrodesiccation, cryosurgery, laser), photodynamic therapy, topical medications, hedgehog pathway inhibitors. Nonsurgical therapeutic alternatives are safe and effective for the treatment of BCC. Factors such as tumor location, size, and histopathological subtype should be taken into consideration when selecting optimal treatment, cosmetic results and patient preference should be considered too. To search for the necessary literature, the PubMed, MedLine, Web of Science and RSCI databases were used.

Keywords: basal cell skin cancer, destructive methods, photodynamic therapy, laser, hedgehog pathway inhibitors.

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, Saytburkhanov RR, Plakhova XI, Kondrakhina IN. Non-surgical treatments for basal cell skin cancer. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(6):20–32. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1294>



Введение

Базальноклеточный рак кожи — это наиболее распространенный вид рака кожи, возникающий из клеток базального слоя эпидермиса и эпителия волосных фолликулов. Очаги базальноклеточного рака кожи, как правило, появляются на коже, подвергавшейся воздействию солнечных лучей, особенно часто на лице и шее [1]. Большинство базалиом растут медленно и имеют низкий метастатический потенциал, но они являются местно-инвазивными и могут приводить к разрушению подлежащих тканей [2].

Факторы риска развития базальноклеточного рака кожи включают в себя пожилой возраст, воздействие ультрафиолетового излучения (включая профессиональное воздействие и воздействие в свободное время), фототип кожи, пол, фармакологическую терапию сопутствующей патологии, лучевую терапию в анамнезе, семейный анамнез кожных опухолей, длительное воздействие мышьяка, иммуносупрессию и некоторые генетические синдромы [3–5].

Основная стратегия снижения риска развития базальноклеточного рака кожи заключается в защите от ультрафиолетового излучения, особенно в детском и подростковом возрасте. Польза применения фото-защитных косметических средств для снижения риска развития базальноклеточного рака кожи неясна, в то же время использование наружных средств с уровнем фотопротекции SPF 15+ достоверно снижает риск развития актинического кератоза и плоскоклеточного рака кожи [6, 7].

Клинические проявления и диагностика

Большинство случаев базальноклеточного рака кожи возникают на лице, что согласуется с причинной ролью УФ-излучения [10]. Остальные случаи возникают на туловище и конечностях, и лишь в редких случаях

базалиома встречается на участках, не содержащих волос, таких как слизистая оболочка половых органов. Основными клиническими подтипами базальноклеточного рака кожи являются узловой (язвенно-узловой), поверхностный и морфеоформный. Иногда в этих опухлях могут присутствовать различные количества меланина, которые часто называют пигментированными базалиомами.

Узловой (нодулярный, язвенно-нодулярный) подтип базальноклеточного рака кожи — наиболее распространенный клинический подтип, на его долю приходится от 50 до 79% всех базалиом [10, 11]. Очаги поражения состоят из узлов жемчужно-белого цвета с ветвящимися телеангиэктазиями на поверхности, которые могут изъязвляться.

Поверхностная базалиома — второй по распространенности клинический подтип, на который приходится до 15% всех случаев базальноклеточного рака кожи [10, 11]. Очаг поражения обычно проявляется в виде хорошо очерченного пятна или бляшки от розового до красного цвета, с незначительным шелушением на поверхности. Отличительной особенностью поверхностной базалиомы является ее четкий выступающий нитевидный край, состоящий из очень мелких блестящих, беловатых полупрозрачных узелков. Чаще встречается у более молодых пациентов, чем другие подтипы, при этом средний возраст на момент постановки диагноза составляет 57 лет [12].

Склеродермоподобный (морфеоподобный) подтип базальноклеточного рака кожи — редкая агрессивная форма базальноклеточной карциномы, составляет от 5 до 10% случаев [11]. Очаг поражения имеет клиническое сходство с ограниченными проявлениями бляшечной склеродермии и характеризуется образованием инфильтрированной твердой бляшки с желтоватой восковидной поверхностью и телеангиэктазиями.

Факторы риска, связанные с повышенным воздействием естественного или искусственного ультрафиолета

- Периодическое и интенсивное пребывание на солнце (особенно в детском и подростковом возрасте)
- Североевропейское этническое происхождение
- Светлый цвет кожи
- Склонность к ожогам, а не к загару
- Близость места проживания к экватору
- Солнечные ожоги в анамнезе
- Использование солярия

Другие факторы риска

- Воздействие терапевтического ионизирующего излучения
- Иммуносупрессия у реципиентов трансплантации органов
- Серопозитивный статус ВИЧ
- Генетические синдромы: синдром Горлина — Гольца, синдром Ромбо, синдром Базекса — Дюпре — Кристола, простой буллезный эпидермолиз и альбинизм

Рис. 1. Факторы риска развития базальноклеточного рака кожи

Fig. 1. Risk factors of basal cell skin cancer

Границы очага четкие, очертания округлые или неправильные, размеры 1–3 см и более, локализуется обычно на лице [13, 14]. Данная форма базальноклеточного рака кожи тяжело поддается лечению из-за агрессивного биологического поведения с развитием местной инвазии и субклиническим распространением, а также более высокой частоты местных рецидивов [13–15].

Фиброэпителиальный подтип базальноклеточного рака кожи (фиброэпителиома Пинкуса) — очень редкая форма доброкачественно протекающей базалиомы, отличающаяся гиперплазированной мукоидно-набухшей стромой с тонкими анастомозирующими между собой тяжами базалоидных клеток. Фиброэпителиальная базалиома представляет собой обычно одиночный плоский или полушаровидный узел плотноэластической консистенции, гладкий или несколько шероховатый, розового или телесного цвета, диаметром 1–2,5 см, напоминающий фиброму с широким основанием или себорейную кератому [13, 14].

Приблизительно в 10–20% случаев базальноклеточный рак кожи встречается в первично-множественном варианте, при котором опухолевый процесс имеет преимущественно поверхностный характер, склонен к относительно быстрому росту и частым рецидивам [16].

Диагностика базальноклеточного рака кожи основывается на патоморфологическом исследовании. Получение образца тканей для прижизненного патологоанатомического исследования путем биопсии кожи является стандартом для диагностики базальноклеточной карциномы и основанием для выбора метода лечения. Могут использоваться различные методы биопсии, включая эксцизионную, инцизионную, сбривающую (shave) и пункционную (punch) [17].

На основе патоморфологических характеристик базалиомы можно разделить на две категории (табл. 1): подтипы неагрессивного и агрессивного роста [18, 19]. Подтипы неагрессивного роста включают узловую и поверхностный, соответствующие клиническим узловым и поверхностным подтипам соответ-

ственно. Подтипы агрессивного роста, которые имеют более высокую частоту рецидивов и тенденцию вызывать обширное местное разрушение, включают морфеоформный, инфильтративный, микронодулярный и базосквамозный. Комбинации этих гистопатологических паттернов могут быть обнаружены в одной опухоли, которую затем называют опухолью смешанной гистологии. Опухоли смешанной гистологии составляют примерно 40% впервые обнаруженных очагов базальноклеточного рака кожи [18].

Принципы и методы лечения пациентов с базальноклеточным раком кожи

В настоящее время применяют различные методы лечения базальноклеточного рака кожи, а рекомендуемые варианты и способы удаления первичного поражения во многом зависят от отнесения опухоли к низкому или высокому риску рецидива в соответствии с клиническими рекомендациями [20, 21]. Определение риска рецидива зависит от факторов, которые могут повлиять на его вероятность, включая расположение, размер, границы, первичный или рецидивирующий случай, гистологический подтип и состояние здоровья пациента.

Факторы риска рецидива опухоли после лечения

Анатомическое расположение — хорошо известный фактор риска рецидива базальноклеточного рака кожи. В клинических рекомендациях и соответствующих критериях использования методики резекции по Mohs выделены 3 области тела для стратификации риска на основе локализации первичной опухоли. Центрофациальная область («область маски») представляет собой зону с самым высоким риском, связанным с местоположением (рис. 2). Размер поражения и плохо определяемые границы являются независимыми факторами риска рецидива. Предельные размеры опухоли варьируются в зависимости от местоположения (табл. 2). Все рецидивирующие очаги базальноклеточного рака кожи, независимо от предыдущего метода лечения, относятся к группе высокого риска.

Таблица 1. Гистологические подтипы базальноклеточного рака кожи [18, 19]
Table 1. Histological subtypes of basal cell skin cancer [18, 19]

Подтипы неагрессивного роста		Подтипы агрессивного роста	
Нодулярный	Морфеоформный	Микронодулярный	
Эпидермис может быть изъязвлен. Большие гнезда базалоидных клеток, окруженные палисадообразными клетками, в папиллярной или ретикулярной дерме, сопровождающиеся перитуморальной ретракцией стромы. Кистозные пространства внутри больших островков опухоли.	Тяжи базалоидных клеток толщиной от одной до пяти клеток, проходящие между плотными коллагеновыми пучками. Опухоль плохо разграничена, наблюдается обширная инвазия в ретикулярную дерму и даже в подкожно-жировую клетчатку. Артефакт ретракции встречается редко, а периферические палисадообразные клетки отсутствуют.	Круглые или овальные гнезда базалоидных клеток. Эти гнезда меньше по размеру и широко рассредоточены, проникая глубже в дерму, а в некоторых случаях в подкожно-жировую клетчатку.	
Поверхностный	Инфильтративный	Базосквамозный	
Базалоидные клетки пролиферируют вдоль оси, параллельной поверхности эпидермиса, но не глубже, чем сосочковый слой дермы. Может наблюдаться щелевидная ретракция палисадных базальных клеток из прилежащей стромы. Присутствуют множественные дискретные очаги пролиферации.	Опухолевые клетки образуют не только тяжи, но и большие комплексы с неправильными контурами. Выраженный фиброз стромы с плотными коллагеновыми пучками, нечеткие границы опухоли, признаки инвазии в подкожно-жировую клетчатку.	Инфильтративный рост «зубчатых» тяжелой опухолевых клеток, некоторые с abortивным периферическим палисадом и четко выраженной базалоидной морфологией, а также области с плоскоклеточной дифференцировкой.	

Таблица 2. Риск рецидива базальноклеточного рака в зависимости от локализации первичной опухоли [26]
Table 2. The recurrence risk of basal cell carcinoma, depending on the location of the primary tumor [26]

Низкий риск (зона L)	Средний риск (зона M)	Высокий риск (зона H)
Туловище и конечности (за исключением ладоней, ногтевых фаланг, передней поверхности голени, лодыжек, стоп)	Щеки, лоб, волосистая часть головы, шея и голени	«Зона маски», центральные отделы лица, веки, брови, периорбитальные области, нос, губы (кожа и красная кайма), подбородок, нижняя челюсть, околоушная и заушная области, складки кожи лица, висок, ушная раковина, а также гениталии, ладони и стопы

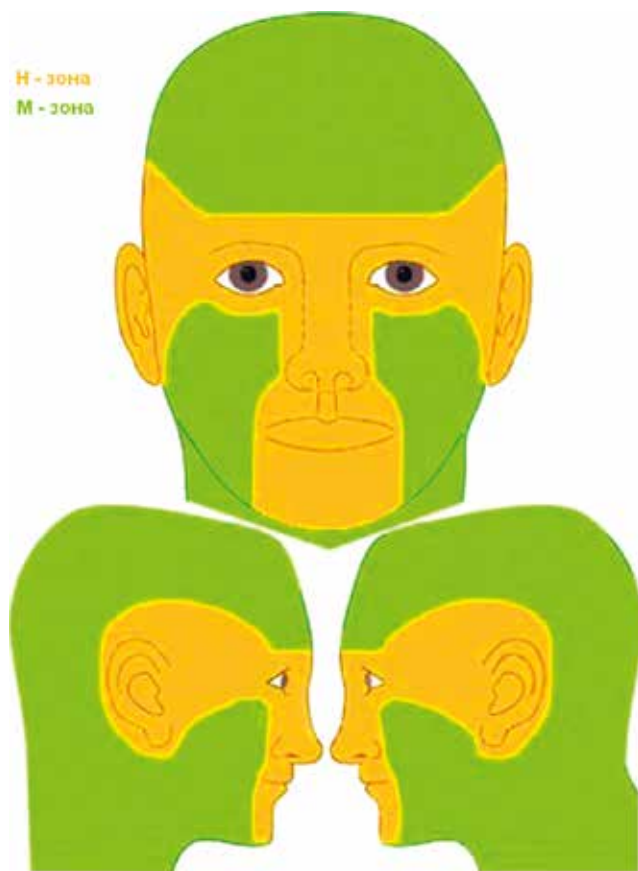


Рис. 2. Зоны лица [20]

Fig. 2. Facial areas [20]

Факторами риска рецидива являются также (табл. 3) иммуносупрессия при трансплантации органов, химиотерапии, длительные курсы фототерапии и фотохимиотерапии или локализация опухоли в месте предыдущей лучевой терапии [22, 23].

Наличие периневральной инвазии или агрессивных гистопатологических подтипов, таких как микронодулярный, инфильтративный или морфеаформный, также увеличивает риск рецидива [20, 21, 24]. Одна из потенциальных ловушек классификации, основанной на гистологическом подтипе, — это возможность получения несоответствующего биопсийного материала (например, недостаточный размер, периферическое расположение, биоптат из области изъязвления) или его частичной гистологической оценки. Смешанный под-

тип базальноклеточного рака кожи идентифицируется примерно в 50% биоптатов, полученных из рецидивных опухолей, что подтверждает первоначальную ошибочную классификацию опухоли и, как следствие, последующую неэффективность лечения [25].

Периневральная инвазия редко встречается при базальноклеточном раке кожи, от 0,18 до 10% случаев [26], и встречается при размере опухоли более 2 см при гистологически установленных агрессивных формах и определенных локализациях, включая губу, ушную раковину, лоб, волосистую часть головы, висок и тыльную сторону кисти. Такие симптомы, как боль, онемение или парестезии, являются показаниями к надлежащему обследованию для выявления периневральной инвазии, а при подозрении следует рассмотреть возможность проведения магнитно-резонансной томографии с контрастированием для оценки степени распространения опухоли [20, 21].

Лечение базальноклеточного рака кожи как с низким, так и с высоким риском рецидива наиболее эффективно осуществлять хирургическим путем; рекомендуемые хирургические методы различаются в зависимости от того, характеризуется ли поражение низким или высоким риском в соответствии с клиническими рекомендациями [20, 21].

В случае если операция невозможна или нежелательна со стороны пациента, для опухолей с низким риском рецидива возможно применение нехирургических методов лечения, включая выскабливание и электродессикацию, криохирургию, лазерную деструкцию, наружную и фотодинамическую терапию [20, 21, 27].

Тем не менее пациенты должны быть предупреждены о том, что показатели излечения могут быть ниже при использовании этих вариантов по сравнению с хирургическим вмешательством [28].

Кюретаж и электродессикация

Кюретаж (выскабливание) и электродессикация — это метод, широко используемый для удаления доброкачественных и отдельных злокачественных новообразований кожи. Данный метод в основном используется зарубежными врачами — дерматовенерологами и семейными врачами, в то время как пластические хирурги и врачи-онкологи чаще иссекают доброкачественные и злокачественные образования.

Тщательный обзор литературы показывает, что данный метод имеет как достоинства, так и недостатки. При рациональном подходе важно изучить основы данного метода, вероятные показатели излечения для конкретных клинически и гистологически охарактеризованных типов базальноклеточного рака кожи,

Таблица 3. Клинические и морфологические факторы риска рецидива базальноклеточного рака кожи [21]
Table 3. Clinical and morphological risk factors for recurrence of basal cell skin cancer [21]

Признак	Высокий риск	Низкий риск
Клинические признаки:		
Локализация и размер	Зона L: размер ≥ 20 мм Зона M: размер ≥ 10 мм Зона N: любой размер	Зона L: размер < 20 мм Зона M: размер < 10 мм
Границы опухоли	Размытые	Четкие
Первичная опухоль или рецидив	Рецидив	Первичная опухоль
Иммуносупрессия	Есть	Нет
Предшествующая лучевая терапия	Опухоль в поле ранее проведенной лучевой терапии	Не проводилась
Морфологические признаки:		
Морфологический вариант	Инфильтративный, микроузелковый, морфеоподобный, базосквамозный, склерозирующий или вариант с саркоматоидной дифференцировкой или их комбинации	Узловой или поверхностный
Периневральная инвазия	Есть	Нет

правильную технику выполнения и ожидаемый уровень косметического эффекта [28].

Клинические рекомендации указывают на возможность использования данного метода лечения для опухолей с низким уровнем риска рецидива. К достоинствам кюретажа и электродессикации относятся простота и скорость исполнения, экономичность; однако использование данного метода не позволяет проводить гистологическую оценку границ удаления, и результат лечения в значительной степени зависит от опыта врача [28]. Не следует проводить удаление базалиом данным методом в зоне роста терминальных волос из-за риска распространения опухолевых клеток по фолликулярным структурам [20].

Большой диаметр опухоли и анатомические участки высокого риска рецидива оказались независимыми факторами риска рецидива при использовании данного метода лечения. Исследование на основе более 2300 процедур удаления очагов базальноклеточного рака

кожи показало, что 5-летняя частота рецидивов составляет 3,3% для поражений любого диаметра, локализованных в L-области. Для опухолей в области M частота рецидивов через 5 лет составила 5,3 и 22,7% для опухолей диаметром менее 10 мм или более 10 мм соответственно. Для базалиом в области N — 5-летняя частота рецидивов составила 4,5 и 17,6% для опухолей менее 6 мм или более 6 мм соответственно [29].

При выскабливании можно использовать две основные методики [30]. В технике «пера» (рис. 3) кюретку держат как карандаш в доминирующей руке, а поражение фиксируют недоминирующей рукой. В технике «картофелечистки» кюретка удерживается в дистальном межфаланговом суставе указательного, среднего пальца, безымянного пальца и мизинца, большой палец используется как опора. Важно, чтобы обрабатываемая область была надежно закреплена. Кюретаж выполняется энергично, пока вся опухоль не будет удалена и не будет наблюдаться плотная дерма с точечным кровотечением.



Рис. 3. Техника «пера» (а) и «картофелечистки» (б)
Fig. 3. Curettage technique "pen" (a) and "potato peeler" (b)

Вторым компонентом данной методики лечения является электродессикация, при которой используется высокочастотный переменный ток с высоким напряжением и низкой силой. Эффект электродессикации возникает при непосредственном соприкосновении активного электрода с кожей.

Феномен электродессикации возникает при использовании монополярного режима, то есть когда задействован только один электрод, с которого электрическая энергия попадает на кожу и преобразуется в тепловую. Электродессикация — это метод электрохирургии, обеспечивающий максимально поверхностный уровень деструкции, поэтому он сочетается с выполнением кюретажа. Одновременно с деструкцией этот метод также обеспечивает гемостаз при условии небольшого кровотечения из капилляров. Для остановки кровотечения необходимым условием является относительно «сухая» раневая поверхность, так как сильное кровотечение рассеивает электрический ток [32].

Эффективность во многом зависит от навыков и квалификации специалиста, поэтому важна надлежащая подготовка. Кроме того, косметический результат считается худшим по сравнению со стандартным иссечением, и поэтому применения метода следует избегать в косметически чувствительных областях [31].

Криодеструкция

Криодеструкция используется для лечения меланомного рака кожи с начала 60-х гг. XX в. Воздействие экстремально низких температур вызывает гибель клеток из-за деградации фосфолипидов клеточной мембраны вследствие осмотического повреждения и образования внеклеточных и внутриклеточных кристаллов льда, а также вследствие локальных гемодинамических нарушений, обусловленных сосудистым стазом [33].

Это хорошо зарекомендовавший себя метод лечения пациентов с проявлениями базальноклеточного рака кожи низкого риска рецидива. По данным различных источников, частота выздоровления составляет 97–99% в течение 5 лет наблюдения [34, 35].

Криодеструкция базалиом проводится методом открытого распыления жидкого азота либо с помощью криозондов фиксированного размера. Процедура может выполняться как под местной инфильтрационной анестезией, так и без нее. Возможно предварительное проведение кюретажа опухоли, что помогает в определении латерального распространения и глубины, а также для уменьшения количества некротической массы, которая должна быть удалена в процессе заживления [36].

Опухоль и 4 мм видимо здоровой окружающей кожи должны быть заморожены как можно быстрее с помощью криораспылителя до тех пор, пока вся область не будет охвачена ледяным шаром. Замораживание поддерживается в течение 30–60 с посредством прерывистых струй брызг жидкого азота. Опухоль оставляют для полного оттаивания в течение 5 мин перед проведением второго цикла замораживания-оттаивания [37].

Использование криозонда оправданно при необходимости провести более глубокое воздействие низкими температурами или при необходимости защитить окружающие структуры, такие как глаз. При использовании криозондов над костными структурами, такими как внутренний угол глазной щели, замораживание прекраща-

ется, как только ледяной шарик прилипает к надкостнице. На носу, ушной раковине и губе замораживание прекращается, когда ледяной шарик становится едва видимым или пальпируемым на противоположной стороне уха, носа или губы [38].

Рана заживает вторичным натяжением в течение 2–4 недель при использовании топических антибактериальных препаратов. Расположение опухоли дистальнее локтевого и коленного сустава является относительным противопоказанием из-за длительного заживления ран [39].

Аблятивное лазерное воздействие

Абляционные лазеры, включающие в себя устройства на диоксиде углерода (CO₂) и эрбий-иттрий-алюминиевом гранате (Er:YAG), имеют длины волн, лежащие в инфракрасном диапазоне (10 600 и 2940 нм соответственно).

Результатом воздействия лазерного излучения данных длин волн является абляция тканей за счет испарения тканевой воды.

Прецизионность лазерной абляции позволяет минимизировать «побочные» повреждения тканей вне области лечения за счет подачи высокой плотности энергии с короткой длительностью импульса, что позволяет более точно контролировать испарение тканей с минимальным неспецифическим термическим повреждением окружающей ткани.

Результативность и косметический результат лазерной деструкции очагов базальноклеточного рака кожи зависят как от навыков и техники врача, так и от используемого им оборудования и параметров лазерного излучения.

Эффективность лечения с использованием углекислотного лазера варьирует от 100% клинического выздоровления в течение 3 лет наблюдений [40] до 86% [41] при пятилетнем периоде наблюдений. Частота рубцевания колеблется от 0 до 12%, а частота пигментных нарушений — от 2 до 12%. В исследованиях, в которых основное внимание уделялось лечению базалиом в периорбитальной области, сообщалось о синехиях в 5% случаев и повреждении ресниц в 10% случаев [42]. Клинические данные, изучающие роль Er:YAG-лазера в лечении базальноклеточного рака кожи, ограничены. Сообщается о 91,75% эффективности данного вида лазерного излучения в качестве монотерапии для лечения нодулярных форм базальноклеточного рака кожи с 12-месячным периодом наблюдения [43].

Процедуры лазерной абляции очагов базальноклеточного рака кожи проводятся под местной инфильтрационной анестезией. Методика предусматривает послойное удаление тканей опухоли, которое может быть осуществлено за несколько проходов. Параметры плотности энергии, диаметр лазерного луча, длительность импульса и количество проходов не стандартизированы и определяются врачом исходя из клинической картины и возможностей используемого оборудования. Возможно проведение интраоперационного эксфолиативного цитологического исследования, что может снизить риск рецидива опухоли [40].

Использование абляционных лазеров может обеспечить хорошие клинические и косметические результаты с уменьшением частоты таких осложнений, как кровотечение, инфекции и рубцы. Во многих исследованиях, демонстрирующих частоту излечения

в диапазоне > 90%, использовалась техника, сочетающая несколько «этапов» прохождения лазера и интраоперационной оценки с последующим цитологическим подтверждением эрадикации опухолей.

Однако в настоящее время абляционное лазерное лечение базальноклеточного рака кожи не продемонстрировало значительного преимущества по сравнению с существующими стандартными вариантами лечения. Хотя абляционные лазеры могут иметь косметическое преимущество, на сегодняшний день нет прямых сравнительных исследований, подтверждающих это [44].

Неаблятивное лазерное воздействие

Селективное лазерное лечение пациентов с базальноклеточным раком кожи реализовано за счет использования энергии излучения с длиной волны 585–595 и 1064 нм, избирательно адсорбируемой оксигенированной и дезоксигенированной формами гемоглобина эритроцитов крови. При поглощении энергии лазерного излучения хромофорами крови происходит ее конверсия в тепловую с последующим переизлучением на соудистую стенку, что приводит к избирательному разрушению сосудистой системы опухолей.

Метод селективной лазерной коагуляции с использованием излучения с длиной волны 585–595 нм основан на избирательной адсорбции данного вида энергии оксигенированной формой гемоглобина эритроцитов крови. В результате воздействия лазерного излучения происходит очень быстрое нагревание содержимого кровеносного сосуда до температуры выше 100 °С при минимальном нагреве дермы, энергия поглощенного излучения преобразуется в тепло, которое не успевает рассеиваться, вследствие чего накапливается в сосуде, что приводит к разрушению его стенки.

Эффективность использования пульсирующего лазера на красителях (585–595 нм) при лечении очагов базальноклеточного рака кожи с низким риском рецидива составляет от 56 до 94% при 21-месячном периоде наблюдений [45, 46].

Процедуры селективной лазерной деструкции проводятся без использования анестезии, для уменьшения субъективных ощущений пациента может использоваться внешнее аппаратное охлаждение. Для проведения воздействия используется диаметр лазерного луча 7–10 мм, плотность энергии 7,5–15 Дж/см², длительность импульса 0,45–3 мс, 10% перекрытие импульсов, количество процедур 1–4, межпроцедурный интервал 2–4 недели. Критерий эффективности подобранных параметров — появление пурпуры. Область воздействия включает в себя не менее 5 мм окружающей опухоль видимой здоровой ткани.

К нежелательным побочным явлениям, возникающим после процедуры и носящим временный характер, относятся эритема, отек и пурпура, к перманентным — гипопигментация [45].

Метод селективной лазерной коагуляции с использованием излучения с длиной волны 1064 нм основан на избирательной адсорбции данного вида энергии оксигенированной и в большей степени дезоксигенированной формой гемоглобина эритроцитов крови. В результате воздействия лазерного излучения происходит нагревание содержимого кровеносного сосуда до температуры выше 75 °С, что вызывает контракцию коллагеновых волокон сосудистой стенки, приводящей к облитерации просвета сосуда.

Эффективность использования неодимового лазера (1064 нм) при лечении очагов базальноклеточного рака кожи составляет от 98% при 8-летнем периоде наблюдений [47]. Частота возникновения рубцовых изменений в области лечения составляет 3–19%, гиперпигментации — 3%, гипопигментации — 11% [42].

Процедуры селективной лазерной деструкции проводятся как с использованием инфильтрационной анестезии, так и без нее, для уменьшения субъективных ощущений пациента может использоваться внешнее аппаратное охлаждение. Для проведения воздействия используется диаметр лазерного луча 5 мм, плотность энергии 80–140 Дж/см², длительность импульса 7–10 мс, 10% перекрытие импульсов, количество процедур — 1. Критерий эффективности подобранных параметров — потемнение или появление серого оттенка области воздействия. Область воздействия включает в себя не менее 5 мм окружающей опухоль видимой здоровой ткани.

Основываясь на результатах когортных исследований, можно сделать вывод, что использование Nd:YAG-лазера представляется безопасным методом лечения базальноклеточного рака кожи низкого риска с эффективностью, сравнимой с традиционными хирургическими вмешательствами.

Фотодинамическая терапия

Фотодинамическая терапия — это альтернативный подход к лечению поверхностного немеланомного рака кожи, включая базальноклеточный рак кожи. Данный метод малоинвазивен, избирательно воздействует на опухолевые клетки, является рентабельным и позволяет получить хороший косметический результат [48].

Фотосенсибилизирующий агент, 5-аминолевулиновая кислота (ALA) или метиламинолевулиновая кислота (MAL), может наноситься местно на опухоль или доставляется в ткани опухоли при системном введении, например, порфирин натрия или мета-тетрагидрокси-фенилхлорина, хлорина Е6. Эти предшественники протопорфирина быстро поглощаются кератиноцитами, затем превращаются в светочувствительную молекулу порфирин IX. Затем сенсибилизированная опухоль подвергается воздействию света определенной длины волны, вследствие взаимодействия с порфиринами генерируются высокореактивные синглетные формы кислорода, которые опосредуют разрушение опухоли. Помимо прямой цитотоксичности эффект фотодинамической терапии реализуется за счет модификации биологического ответа через индукцию врожденных и адаптивных иммунных механизмов хозяина [49].

Существует множество различных протоколов фотодинамической терапии, и результаты различаются в зависимости от подтипа базальноклеточного рака кожи, предшествующего выскабливания и количества сеансов ФДТ [48–50], в то время как используемый фотосенсибилизатор не влияет на результат [51].

Частота клиренса после фотодинамической терапии для поверхностной формы базальноклеточного рака кожи колеблется от 76 до 82% в нескольких исследованиях, но может быть и 58% [48, 52]. Частота успешной терапии для нодулярной формы базалиомы составляет 53–76% [48]. Меньше рецидивов наблюдалось, когда пациенты получали фотодинамическую терапию за 2 сеанса (91%) по сравнению с 1 сеансом (68%) с периодом наблюдения 6 лет [53].

Фотодинамическая терапия при базальноклеточном раке кожи обычно хорошо переносится, но во время фазы освещения часто возникает боль и/или жжение. После процедуры часто наблюдаются локализованная эритема и отек, за которыми следует образование эрозий и корок, которые заживают в течение 2–6 недель.

Метаанализ Wang et al. не показал значительных различий в частоте рецидивов при сравнении фотодинамической терапии с криотерапией или фармакологическим лечением, а косметический результат после фотодинамической терапии не показал значительных различий при сравнении с другими видами лечения [54].

Наружная топическая терапия

Открытый в 1957 г. **5-фторурацил** используется для лечения различных дерматологических заболеваний и опухолей [55]. Попадая в клетку, 5-фторурацил превращается в активные метаболиты: фтордезоксириндинмонофосфат, фтордезоксириндинтрифосфат и фторуридинтрифосфат, которые впоследствии нарушают нормальное функционирование нуклеиновых кислот, что приводит к гибели быстро пролиферирующих клеток [56].

Селективная цитотоксичность 5-фторурацила и минимальное действие на нормальные клетки кожи сделали его многообещающим лекарственным препаратом, который со временем продемонстрировал эффективность при многих дерматологических состояниях [57].

5-фторурацил 5% крем для местного применения подавляет синтез ДНК и является первым наружным препаратом, одобренным FDA для лечения поверхностных форм базальноклеточного рака кожи.

Препарат наносится тонким слоем на очаг поражения с захватом 1–2 мм здоровой кожи дважды в день. Длительность терапии может составлять до 3 месяцев. Эффективность терапии поверхностной формы базалиомы составляет до 90% [58].

5-фторурацил для местного применения обычно хорошо переносится. Наиболее частыми побочными эффектами являются: боль, зуд, эритема, эрозирование, образование корок и экзематозная реакция. Редкие побочные эффекты включают раневые инфекции, рожистое воспаление и образование язв, рубцевание отмечается в 16% случаев [59].

Топический 5-фторурацил обычно показан для лечения поверхностных базалиом с локализацией на туловище и конечностях и противопоказан для узловых или агрессивных форм базальноклеточного рака кожи [60].

Препарат **имиквимод** работает как модификатор иммунного ответа, активируя Toll-подобный рецептор 7, что приводит к стимуляции дендритных клеток, находящихся как в эпидермисе, так и в дерме, способствуя привлечению естественных клеток-киллеров и синтезу цитокинов за счет пролиферации В-лимфоцитов.

Схема лечения представляет собой использование 5% крема на очаг поражения с захватом 1 см видимо здоровой кожи, применяемого один раз в день, 5 дней в неделю в течение 6 недель при поверхностной и 12 недель при нодулярной форме базальноклеточного рака кожи.

Частота излечения для поверхностной формы базалиомы при лечении имиквимодом составляет 80,5–83,8% при пятилетнем периоде наблюдений, для нодулярной — 81% [61, 62].

Терапия имиквимодом обычно хорошо переносится. Местные побочные эффекты — раздражение кожи и гипопигментация в области нанесения крема. Системные побочные эффекты включают в себя утомляемость, гриппоподобное состояние, эксфолиативный дерматит и ангионевротический отек. Имиквимод для местного применения одобрен для лечения первичных поверхностных форм базальноклеточного рака кожи, с очагами размером менее 2 см в диаметре, в участках с низким уровнем риска рецидива [62].

Патидегиб (саридегиб, IPI-926), ингибитор SMO [63], получил одобрение в качестве геля для местного применения при синдроме Горлина — Гольца в США и ЕС.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании оценивалась эффективность и безопасность 2% и 4% геля патидегиба у пациентов с синдромом Горлина. Через 26 недель при использовании 2% патидегиба наблюдалось снижение количества опухолей на 51,29% по сравнению с исходным уровнем, тогда как 4% гель патидегиба показал снижение на 26,63%. Таким образом, было продемонстрировано, что 2% гель патидегиба имеет более высокую клиническую результативность в отношении очагов базальноклеточного рака кожи с меньшим количеством побочных эффектов, чем 4% гель [64, 65].

В настоящее время проводится многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование эффективности и безопасности 2% геля патидегиба у пациентов с очагами базальноклеточного рака кожи, локализованными на лице, не связанными с синдромом Горлина [66].

Системные ингибиторы сигнального пути Hedgehog

Ингибиторы сигнального пути Hedgehog показаны в отношении местнораспространенных и редких метастатических форм базальноклеточного рака кожи [67].

Ингибиторы сигнального пути Hedgehog **висмодегиб и сонидегиб** (супрессоры трансмембранного белка Smoothed) представляют собой пероральные препараты, первыми получившие разрешения FDA и EMA для лечения местнораспространенного и метастазирующего базальноклеточного рака кожи, рецидивировавшего после эксцизии или при наличии противопоказаний для хирургического лечения или лучевой терапии [68].

Одобрение висмодегиба было основано на результатах II фазы многоцентрового международного двухкогортного нерандомизированного исследования (ERIVANCE BCC), оценивавшего пероральный прием висмодегиба в дозе 150 мг в день для метастатического базальноклеточного рака кожи и неоперабельного местнораспространенного, показавшего независимо оцененные показатели объективного клинического ответа на терапию в 48,5 и 60,3% и среднюю продолжительность клинического ответа 14,8 и 26,2 месяца соответственно [69].

У большинства пациентов, получавших висмодегиб, наблюдались следующие побочные эффекты: мышечные спазмы, алопеция, потеря вкуса, снижение веса и аппетита, утомляемость, тошнота или диарея [70]. Исследование также показало, что пациенты с базальноклеточным раком кожи, получавшие висмодегиб, имеют повышенный риск развития плоскоклеточного рака кожи [71].

Сонидегиб — это пероральный ингибитор SMO, который структурно отличается от висмодегиба. Он был одобрен FDA в июне 2015 г. для лечения местнораспространенного базальноклеточного рака кожи, который рецидивировал после хирургического вмешательства или лучевой терапии, или у пациентов, не являющихся кандидатами на операцию или лучевую терапию [72]. Одобрение и большинство данных об эффективности и безопасности были получены в результате II фазы многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования VOLT у пациентов с метастатическим и местнораспространенным базальноклеточным раком кожи. Пациенты были рандомизированы для получения 200 мг (самая низкая активная доза) и 800 мг (максимальная переносимая доза) сонидегиба ежедневно [73]. Первичной конечной точкой была частота объективного ответа в обеих группах лечения: в группе 200 мг она составляла 43% для местнораспространенного и 15% для метастатического поражения, в то время как в группе 800 мг она составляла 38 и 17% соответственно. Не было обнаружено дополнительной эффективности от дозирования 800 мг по сравнению с дозой 200 мг. Доза 200 мг также продемонстрировала более благоприятный профиль побочных эффектов с более низкой частотой нежелательных явлений.

Лечение висмодегибом, несмотря на значительный клинический ответ, выявляет первичную/вторичную резистентность почти у 20% пациентов [74]. Этот феномен был впервые описан в серии случаев, которые продемонстрировали повторный рост по крайней мере одной опухоли у 21% пациентов с местнораспро-

страненным базальноклеточным раком кожи в среднем через 56 недель. Также сообщается об устойчивости некоторых форм базальноклеточного рака кожи к сонидегибу [75].

Стратегии преодоления устойчивости включают разработку новых ингибиторов сигнального пути Hedgehog, таких как таладегиб, испытания которого продолжаются, и агентов, нацеленных на другие звенья патогенеза базальноклеточного рака кожи [76].

Заключение

Приведенные в обзоре данные демонстрируют наличие эффективных нехирургических альтернатив для успешного, безопасного и персонализированного лечения базальноклеточного рака кожи. Специалистам, оказывающим помощь таким пациентам, необходимо знать показания, эффективность и возможные побочные эффекты этого широкого спектра вариантов лечения для выбора наиболее подходящего метода для каждого клинического случая. Кроме того, необходимо помнить об отсутствии рандомизированных контролируемых исследований для многих из нехирургических процедур, что несколько ограничивает возможности их применения.

Нехирургические методы лечения позволяют достигать хороших результатов лечения пациентов с базальноклеточным раком кожи в том случае, если лечащий врач принимает во внимание размер опухоли, расположение и гистопатологический подтип; является ли опухоль первичной или рецидивирующей; опыт использования тех или иных методик; ожидаемые нежелательные явления; предпочтения пациентов и косметический результат. ■

Литература/References

- Prieto-Granada C, Rodriguez-Waitkus P. Basal cell carcinoma: Epidemiology, clinical and histologic features, and basic science overview. *Curr Probl Cancer*. 2015;39(4):198–205. doi: 10.1016/j.cup.2015.07.004
- Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med*. 2015;88(2):167–179.
- 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
- 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/fon.15.246
- 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
- Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, Marks GC, Gaffney P, Battistutta D, Frost C, Lang C, Russell A. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354(9180):723–729. doi: 10.1016/S0140-6736(98)12168-2
- Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, Eberle J, Terhorst D, Sterry W, Stockfleth E. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*. 2009;161 Suppl 3:78–84. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09453.x
- 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
- Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):41–47. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04804.x
- Gandhi SA, Kampp J. Skin Cancer Epidemiology, Detection, and Management. *Med Clin North Am*. 2015;99(6):1323–1335. doi: 10.1016/j.mcna.2015.06.002
- McCormack CJ, Kelly JW, Dorevitch AP. Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma. A possible indicator of differing causes. *Arch Dermatol*. 1997;133(5):593–596.
- Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. (2003). Патоморфология болезней кожи. М.: Медицина. [Cvetkova GM, Mordovceva VV, Vavilov AM, Mordovcev VN. (2003). Patomorfologija boleznej kozhi. Moscow: Medicina (In Russ.).]

14. Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. (2005). Дерматоонкология. М.: Медицина для всех, 628. [Galil-Ogly GA, Molochkov VA, Sergeev JuV. (2005). *Dermatoonkologija*. Moscow: Medicina dlja vseh, 628 (In Russ.)]
15. Sloane JP. (1977). The value of typing basal cell carcinomas in predicting recurrence after surgical excision. *British Journal of Dermatology*, 96(2);127–132.
16. Neugut AI, Robinson E. (1992). Multiple primary neoplasms. *The Cancer journal (Print)*, 5(5);245–248.
17. Elston DM, Stratman EJ, Miller SJ. Skin biopsy: Biopsy issues in specific diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(1):1-16; quiz 17–18. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.033
18. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(6 Pt 1):1118–26. doi: 10.1016/0190-9622(90)70344-h
19. Crowson AN. (2006). Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 19 Suppl 2, S127–S147. doi: 10.1038/modpathol.3800512
20. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Basal Skin Cancer, V.1; 2018. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf
21. Алиев М.Д., Алиева С.Д., Альмов Ю.В., Бохан Б.Ю., Гафтон Г.И., Демидов Л.В. (2020). Клинические рекомендации. Базально-клеточный рак кожи. Ассоциация онкологов России. Электронный ресурс. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/bazalnokletochnyj_rak.pdf [Aliiev MD, Alieva SD, Alymov JuV, Bohjan BJU, Gafton GI, Demidov LV (2020). *Klinicheskie rekomendacii Bazal'nokletochnyj rak kozhi*. Associacija onkologov Rossii (In Russ.)]
22. Lott DG, Manz R, Koch C, Lorenz RR. Aggressive behavior of nonmelanotic skin cancers in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2010;90(6):683–687. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ec7228
23. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, et al. (2012). Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 26 Suppl 3, 22–31. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04520.x
24. Sartore L, Lancerotto L, Salmaso M, Giatsidis G, Paccagnella O, Alaibac M, et al. (2011). Facial basal cell carcinoma: analysis of recurrence and follow-up strategies. *Oncology reports*, 26(6);1423–1429. doi: 10.3892/or.2011.1453
25. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Giordano CN, Barker CA, Mori S, Cordova M, Nehal KS & Rossi AM. (2019). Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(2);321–339. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.083>
26. Dunn M, Morgan MB, Beer TW. Perineural invasion: identification, significance, and a standardized definition. *Dermatol Surg*. 2009;35(2):214–221. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34412.x
27. Work Group; Invited Reviewers, Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olencki T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Mar;78(3):540–559. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.006
28. Goldman G. (2002). The current status of curettage and electrodesiccation. *Dermatologic clinics*, 20(3);569–ix. doi:10.1016/s0733-8635(02)00022-0
29. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol*. 1991;17(9):720–726. doi: 10.1111/j.1524-4725.1991.tb03425.x
30. Adam JE. The technic of curettage surgery. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(4 Pt 1):697–702. doi: 10.1016/s0190-9622(86)70226-0
31. Rodriguez-Vigil T, Vázquez-López F, Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):91–95. doi: 10.1016/j.jaad.2006.07.007
32. Ахтямов С.Н. Электро- и радиохирургические методы в дерматологии и косметологии. Методическое пособие. 2014. 67 с. [Ahtjamov SN. *Jelektro- i radiohirurgicheskie metody v dermatologii i kosmetologii*. Metodicheskoe posobie. 2014. 67s. (In Russ.)] <http://www.mtucimed.ru/files/Ahtjamov.pdf>
33. Kuflik EG. Cryosurgery for cutaneous malignancy. An update. *Dermatol Surg*. 1997;23(11):1081–1087. doi: 10.1111/j.1524-4725.1997.tb00453.x.
34. Kuflik EG. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg*. 2004;30(2 Pt 2):297–300. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30090.x.
35. Lindemalm-Lundstam B, Dalenbäck J. Prospective follow-up after curettage-cryosurgery for scalp and face skin cancers. *Br J Dermatol*. 2009;161(3):568–576. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09310.x
36. Paoli J, Gyllencreutz JD, Fouglerberg J, Backman EJ, Modin M, Polesie S, Zaar O. Nonsurgical Options for the Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Pract Concept*. 2019;9(2):75–81. doi: 10.5826/dpc.0902a01
37. Buckley D. Re: The freeze-thaw cycle in cryosurgery. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):e405–e406. doi: 10.1111/jdv.14215
38. Buckley D. Cryosurgery for Nonmelanoma Skin Cancer. In *Modern cryosurgery for cancer*. 2012;865–892.
39. Zaccarian SA. Cryosurgery of cutaneous carcinomas. An 18-year study of 3,022 patients with 4,228 carcinomas. *J Am Acad Dermatol*. 1983;9(6):947–56. doi: 10.1016/s0190-9622(83)70213-6
40. Campolmi P, Brazzini B, Urso C, Ghersetich I, Mavilia L, Hercogova J, Lotti T. Superpulsed CO2 laser treatment of basal cell carcinoma with intraoperative histopathologic and cytologic examination. *Dermatol Surg*. 2002;28(10):909–911; discussion 912. doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.02076.x
41. Kavoussi H, Ebrahimi A. Treatment and cosmetic outcome of superpulsed CO2 laser for basal cell carcinoma. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2013;22(3):57–61.
42. Sharon E, Snast I, Lapidoth M, Kaftory R, Mimouni D, Hodak E, Levi A. Laser Treatment for Non-Melanoma Skin Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(1):25–38. doi: 10.1007/s40257-020-00562-8
43. Smucler R, Vlk M. Combination of Er:YAG laser and photodynamic therapy in the treatment of nodular basal cell carcinoma. *Lasers Surg Med*. 2008;40(2):153–158. doi: 10.1002/lsm.20606
44. Soleymani T, Abrouk M, Kelly KM. An Analysis of Laser Therapy for the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer. *Dermatol Surg*. 2017;43(5):615–624. doi: 10.1097/DSS.0000000000001048
45. Konnikov N, Avram M, Jarell A, Tannous Z. Pulsed dye laser as a novel non-surgical treatment for basal cell carcinomas: response and follow up 12-21 months after treatment. *Lasers Surg Med*. 2011;43(2):72–78. doi: 10.1002/lsm.21035.
46. Ballard CJ, Rivas MP, McLeod MP, Choudhary S, Elgart GW, Nouri K. The pulsed dye laser for the treatment of basal cell carcinoma. *Lasers Med Sci*. 2011;26(5):641–644. doi: 10.1007/s10103-011-0952-8
47. Moskalik K, Kozlow A, Demin E, Boiko E. Powerful neodymium laser radiation for the treatment of facial carcinoma: 5 year follow-up data. *Eur J Dermatol*. 2010(6):738–742. doi: 10.1684/ejd.2010.1055
48. Foley P, Freeman M, Menter A, Siller G, El-Azhary RA, Gebauer K, et al. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for primary nodular basal cell carcinoma: results of two randomized studies. *Int J Dermatol*. 2009;48(11):1236–1245. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.04022.x
49. Oseroff A. PDT as a cytotoxic agent and biological response modifier: Implications for cancer prevention and treatment in immunosuppressed and immunocompetent patients. *J Invest Dermatol*. 2006;126(3):542–544. doi: 10.1038/sj.jid.5700207
50. Filonenko E, Kaprin A, Urlova A, Grigorievkh N, Ivanova-Radkevich V. Topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for basal cell carcinoma. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;30:101644. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.101644

51. Schleier P, Berndt A, Kolossa S, Zenk W, Hyckel P, Schultze-Mosgau S. Comparison of aminolevulinic acid (ALA)-thermopelt-PDT with methyl-ALA-thermopelt-PDT in basal cell carcinoma. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2007;4(3):197–201. doi: 10.1016/j.pdpdt.2007.04.004
52. Basset-Seguín N, Ibbotson SH, Emtestam L, Tarstedt M, Morton C, Maroti M, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol.* 2008;18(5):547–553. doi: 10.1684/ejd.2008.0472
53. Christensen E, Skogvoll E, Viset T, Warloe T, Sundstrøm S. Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid, dimethylsulfoxide and curettage in basal cell carcinoma: a 6-year clinical and histological follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2009;23(1):58–66. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02946.x
54. Wang H, Xu Y, Shi J, Gao X, Geng L. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015;31(1):44–53. doi: 10.1111/phpp.12148
55. Parker WB, Cheng YC. Metabolism and mechanism of action of 5-fluorouracil. *Pharmacol Ther.* 1990;48(3):381–395. doi: 10.1016/0163-7258(90)90056-8
56. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(5):330–338. doi: 10.1038/nrc1074
57. Moore AY. Clinical applications for topical 5-fluorouracil in the treatment of dermatological disorders. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(6):328–335. doi: 10.3109/09546630902789326
58. Gross K, Kircik L, Kricorian G. 5% 5-Fluorouracil cream for the treatment of small superficial Basal cell carcinoma: efficacy, tolerability, cosmetic outcome, and patient satisfaction. *Dermatol Surg.* 2007;33(4):433–439; discussion 440. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33090.x
59. Roozeboom MH, Arits AHMM, Mosterd K, Sommer A, Essers BAB, de Rooij MJM, et al. Three-Year Follow-Up Results of Photodynamic Therapy vs. Imiquimod vs. Fluorouracil for Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma: A Single-Blind, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Invest Dermatol.* 2016;136(8):1568–1574. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.043
60. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Arch Dermatol.* 2009;145(12):1431–1438. doi: 10.1001/archdermatol.2009.291
61. Jansen M, Mosterd K, Arits A, Roozeboom MH, Sommer A, Essers B, et al. Five-Year Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Effectiveness of Photodynamic Therapy, Topical Imiquimod, and Topical 5-Fluorouracil in Patients with Superficial Basal Cell Carcinoma. *The Journal of investigative dermatology.* 2018;138(3):527–533. doi: 10.1016/j.jid.2017.09.033
62. Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, Colver GB, Perkins W, Miller PS, et al. Surgery versus Imiquimod for Nodular Superficial basal cell carcinoma (SINS) study group. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):96–105. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70530-8
63. Gutzmer R, Solomon JA. Hedgehog Pathway Inhibition for the Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Target Oncol.* 2019;14(3):253–267. doi: 10.1007/s11523-019-00648-2
64. ClinicalTrials.gov Trial of Patidegib Gel 2%, 4%, and Vehicle to Decrease the Number of Surgically Eligible Basal Cell Carcinomas in Gorlin Syn-Drome Patients—Full Text View. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02762084>.
65. ClinicalTrials.gov Clinical Trial of Patidegib Gel 2%, 4%, and Vehicle Applied Once or Twice Daily to Decrease the GLI1 Biomarker in Sporadic Nodular Basal Cell Carcinomas — Full Text View. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02828111>.
66. ClinicalTrials.gov A Study of Patidegib Topical Gel, 2%, for the Reduction of Disease Burden of Persistently Developing Basal Cell Carcinomas in Patients with Non-Gorlin High Frequency BCC—Full Text View. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04155190>.
67. Peris K, Licitra L, Ascierto PA, Corvò R, Simonacci M, Picciotto F, et al. Identifying locally advanced basal cell carcinoma eligible for treatment with vismodegib: an expert panel consensus. *Future oncology (London, England)*, 11(4):703–712. doi: 10.2217/fon.14.281
68. Axelson M, Liu K, Jiang X, He K, Wang J, Zhao H, et al. 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
69. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD., et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC cancer.* 17(1):332. doi: 10.1186/s12885-017-3286-5
70. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Dréno B, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, 86:334–348. doi: 10.1016/j.ejca.2017.08.022
71. Mohan SV, Chang J, Li S, Henry AS, Wood DJ, Chang AL. Increased Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma After Vismodegib Therapy for Basal Cell Carcinoma. *JAMA dermatology.* 152(5):527–532. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.4330
72. Casey D, Demko S, Shord S, Zhao H, Chen H, He K, et al. FDA Approval Summary: Sonidegib for Locally Advanced Basal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2017;23(10):2377–2381. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2051
73. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *The Lancet. Oncology.* 16(6):716–728. doi:10.1016/S1470-2045(15)70100-2
74. 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
75. Dong X, Wang C, Chen Z, Zhao W. Overcoming the resistance mechanisms of Smoothed inhibitors. *Drug Discov Today.* 2018;23(3):704–710. doi: 10.1016/j.drudis.2018.01.012
76. Bendell J, Andre V, Ho A, Kudchadkar R, Migden M, Infante J, et al. Phase I Study of LY2940680, a Smo Antagonist, in Patients with Advanced Cancer Including Treatment-Naïve and Previously Treated Basal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2018;24(9):2082–2091. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0723

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Работа с литературой, сбор и анализ литературных данных — Р.Р. Сайтбурханов; анализ литературных данных, формирование структуры статьи — И.Н. Кондрахина; редактирование статьи — А.А. Кубанов; отбор литературных данных, редактирование статьи, 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, creating the structure of the article — Irina N. Kondrakhina; editing — Alexey A. Kubanov; Literature analysis, editing, prepare the article 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

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

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

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

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

Статья поступила в редакцию: 14.11.2021

Принята к публикации: 27.11.2021

Дата публикации: 15.12.2021

Submitted: 14.11.2021

Accepted: 27.11.2021

Published: 15.12.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1282>

Нарушения микробиома кожи при атопическом дерматите и псориазе

© Николаева М. Ю.*, Монахов К. Н., Соколовский Е. В.

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

Понятие «микробиом кожи» охватывает гетерогенную группу микроорганизмов, принадлежащих к различным таксономическим единицам: бактерии, археи, вирусы и грибы. Влияние компонентов микробного сообщества на состояние эпидермального барьера, работу иммунной системы кожи активно изучается. Особый интерес представляет исследование роли микроорганизмов рода *Staphylococcus spp.* в течении физиологических и патологических процессов, протекающих в коже. В обзоре детально рассматривается взаимодействие микроорганизмов рода *Staphylococcus spp.* с компонентами микробного сообщества, иммунной системы кожи в норме и в ассоциации с воспалительными дерматозами. Приведены данные о факторах патогенности *S. aureus*, влиянии микроорганизма на течение атопического дерматита, псориаза. Рассматривается роль коагулаз-негативных стафилококков, в частности *S. epidermidis*, в поддержании гомеостаза микробиома, а также влияние на развитие и активность иммунной системы кожи, сохранение целостности эпидермального барьера.

Ключевые слова: микробиом кожи, атопический дерматит, псориаз.

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: Николаева М. Ю., Монахов К. Н., Соколовский Е. В. Нарушения микробиома кожи при атопическом дерматите и псориазе. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(6):33–43.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1282>



Disorders of the skin microbiome in atopic dermatitis and psoriasis

© Marina Yu. Nikolaeva*, Konstantin N. Monakhov, Evgeny V. Sokolovskiy

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

The notion of skin microbiome encompasses a heterogeneous group of microorganisms that belong to various taxonomic units, such as bacteria, archaea, viruses, and fungi. The impact of these microbial community constituents upon the epidermal barrier condition, and upon the immune system functioning, is being intensely scrutinized. There is a particular interest in studying the role that the microorganisms of genus *Staphylococcus spp.* play in the course of physiological and pathological processes occurring in the skin. This review examines in detail the interaction of the microorganisms of genus *Staphylococcus spp.* with the microbial community constituents, as well as with the skin immune system in normal condition and in the condition associated with inflammatory dermatoses. There are also the data given on *S. aureus* pathogenicity factors, the data on the impact of this microorganism upon the course of atopic dermatitis, and upon the course of psoriasis. The review examines the role that coagulase-negative staphylococci, *S. epidermidis* in particular, play in maintaining the microbiome homeostasis. The review as well examines the impact of the skin microbiome upon the development and activity of the skin immune system, and upon maintaining the integrity of the epidermal barrier.

Keywords: skin microbiome, atopic dermatitis, 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: Nikolaeva MYu, Monakhov KN, Sokolovskiy EV. Disorders of the skin microbiome in atopic dermatitis and psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(6):33–43. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1282>



Введение

История изучения микробиома кожи берет свое начало в 50-х гг. прошлого столетия: благодаря работам А. Klígman, М. Marples были усовершенствованы методы культуральных исследований, впервые получены данные о строении нормального микробного сообщества кожи [1]. Разработка молекулярно-генетических методов исследования позволила расширить представления о влиянии микробиома на состояние кожи. Понятие «микробиом» охватывает совокупность микроорганизмов, объединенных одним органом или анатомической зоной [2]. Микробное сообщество кожи человека включает представителей различных таксономических единиц: бактерии, археи, вирусы и грибы [3].

Изучение структуры и свойств микробиома человека, взаимодействия микроорганизмов с иммунной системой кожи не теряет актуальности. Способность микробного сообщества кожи оказывать влияние на физиологические процессы, протекающие в организме человека, открывает новые точки приложения для терапевтического воздействия. В условиях нарастающей антибиотикорезистентности возможности дополнительного влияния на патогенные микроорганизмы могут стать перспективными методами лечения заболеваний, ассоциированных с дисбалансом микробного сообщества кожи. Компоненты нормального микробиома обладают многочисленными функциями: поддержание целостности кожного барьера, участие в работе клеток иммунной системы, образование антимикробных пептидов, конкуренция с патогенной флорой. Изучение микробиома кожи расширяет границы для терапевтического воздействия, создания персонализированных средств базисной терапии, позволяет выявить новые аспекты патогенеза воспалительных дерматозов.

Примером может служить золотистый стафилококк, микроорганизм, обладающий широким спектром детально изученных факторов патогенности, способных оказывать прямое цитопатическое действие, влиять на активность компонентов врожденного и приобретенного иммунного ответа. Наличие поверхностных и секретируемых белков, обладающих суперантигенными свойствами, позволяет *S. aureus* негативно влиять на течение воспалительных заболеваний кожи.

Перспективным методом воздействия на рост патогенных микроорганизмов представляется использование комменсальной микрофлоры. Коагулаз-негативные стафилококки — неотъемлемая часть нормальной резидентной микробиоты кожи, активно изучаемая в настоящее время. Представляет интерес наличие протективных свойств микроорганизмов в отношении колонизации патогенной флорой и влияние коагулаз-негативных стафилококков на течение воспалительных процессов в коже.

Цель настоящего обзора — рассмотрение тонкостей взаимодействия микроорганизмов рода *Staphylococcus spp.* с компонентами микробного сообщества, иммунной системы кожи в норме и в ассоциации с воспалительными дерматозами.

Микробиом кожи в норме

Первые данные о микроорганизмах, населяющих поверхность кожи, были получены при проведении культуральных методов исследования, поэтому позво-

ляли изучить лишь ограниченный спектр культивируемых представителей микробиома. Введение в практику молекулярно-генетических методов исследования позволило расширить представления о структуре микробного сообщества кожи. Обнаружено, по меньшей мере, 19 филумов микроорганизмов, среди которых преобладают *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroides* [2, 5]. По данным Е. А. Grice и соавт., к наиболее часто встречающимся микроорганизмам относят представителей рода *Staphylococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Corynebacterium spp.*, менее распространенными родами являются *Micrococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Brevibacterium spp.*, *Acinetobacterium spp.*, *Pseudomonas spp.* [4].

Исследования микробиома кожи позволили выявить зависимость видового состава микробного сообщества от анатомической локализации. В качестве ключевых факторов, влияющих на структуру микробиома кожи, рассматриваются температура, влажность, значение рН, активность сальных и потовых желез, особенности барьерных свойств кожи и местного иммунитета [6–8]. Колонизация кожи не является хаотичным процессом — рост комменсальных и патогенных микроорганизмов может ограничиваться путем секреции антимикробных пептидов, свободных радикалов, изменением состава водно-липидной мантии кожи [7, 9].

Особенности локального микроокружения создают благоприятные условия для персистенции отдельных видов микроорганизмов: представители рода *Staphylococcus spp.* и *Propionibacterium spp.* преобладают в пределах себорейных зон, в то время как в области складок доминирующее положение занимают разновидности рода *Corynebacterium spp.*, реже могут обнаруживаться микроорганизмы рода *Staphylococcus spp.* [2, 6]. Микробиом ограниченных анатомических зон сохраняется относительно стабильным в течение многих месяцев и лет, при этом могут наблюдаться индивидуальные особенности состава микробного сообщества [5, 7]. Микроорганизмы, искусственно перенесенные из одной среды обитания в другую, не способны кардинально изменить структуру микробиома новой анатомической зоны [2].

Наши представления о взаимодействии микробиома и кожи постепенно расширяются: при выполнении исследований гистологических препаратов здоровой кожи комменсальные и патогенные микроорганизмы были обнаружены в дерме, при этом признаков воспаления не наблюдалось. В то же время способность резидентных микроорганизмов к проникновению в дерму позволяет им напрямую взаимодействовать с компонентами иммунной системы кожи. Физиологическая роль этого процесса и его механизмы подлежат дальнейшему изучению [10].

Комменсальные микроорганизмы способны ограничивать рост патогенной флоры, поддерживать целостность кожного барьера, оказывать влияние на становление и нормальное функционирование компонентов иммунной системы кожи. Борьба с патогенными микроорганизмами происходит несколькими путями: конкуренция за питательные вещества и пространство, секреция молекул, обладающих антибактериальными свойствами, а также индукция образования антимикробных пептидов иммунной системой кожи, например, бета-дефензинов, кателецидина [2, 5].

***S. aureus* — факторы патогенности микроорганизма, влияние на течение воспалительных процессов в коже**

Нарушение равновесия микробного сообщества приводит к изменению барьерных свойств кожи, снижению активности компонентов локального иммунитета, избыточной колонизации патогенной флорой. Особый интерес представляет золотистый стафилококк — микроорганизм, роль которого в течении воспалительных дерматозов продолжает активно изучаться.

S. aureus — грам-положительный, коагулаз-положительный факультативно аэробный кокк, способный существовать бессимптомно у носителей и вызывать инфекции различной степени тяжести, от остеофолликулита до синдрома стафилококковой ошпаренной кожи. Массивная антибиотикотерапия привела к формированию полирезистентных штаммов *S. aureus*. MRSA-штаммы признаны одной из ведущих причин смертности от инфекций в развитых странах.

Микроорганизм обладает особыми структурными компонентами — факторами патогенности, обуславливающими способность к колонизации кожи, позволяющими успешно противостоять действию иммунной системы, способствующими развитию инфекционных и воспалительных процессов. Понятие «факторы патогенности» объединяет поверхностные антигены, адгезины, секретируемые токсины и ферменты [11]. В зависимости от выполняемой функции факторы патогенности золотистого стафилококка условно можно разделить на несколько групп:

- 1) обуславливающие колонизацию и инвазию в ткани;
- 2) позволяющие противостоять факторам иммунной защиты;
- 3) способствующие развитию патологических процессов в пораженных тканях [12].

Многие факторы патогенности выполняют несколько функций, например, адгезины могут также выступать в качестве антигенов, поддерживая воспаление в колонизированной коже.

Способность микроорганизма к осуществлению процесса адгезии определяет дальнейшую возможность колонизации кожи и развития патологического процесса. Группа поверхностных белков *S. aureus* (MSCRAMMs) включает более 20 молекул, обеспечивающих эффективную адгезию микроорганизма к различным мишеням на поверхности кератиноцитов. В качестве одного из основных механизмов адгезии золотистого стафилококка рассматриваются фибронектин-связывающие белки (FnBPs), взаимодействующие с интегрином $\alpha 5\beta 1$ эпидермальных клеток. Повышенная экспрессия фибронектина в пределах пораженной кожи у пациентов с атопическим дерматитом может способствовать избыточной колонизации *S. aureus* [12, 13].

Мишенью другого представителя группы MSCRAMMs, поверхностного белка SdrD, является десмоглеин-1 кератиноцитов [13]. Помимо этого к факторам адгезии относят клампинг-фактор А (ClfA) — поверхностный белок, взаимодействующий с интегрином $\alpha 5\beta 3$ и аннексином-2. ClfA является одним из ключевых факторов, определяющих вирулентность *S. aureus*: при исследовании материала абсцессов штаммы, дефицитные по данному белку, были ассоциированы с более низкой бактериальной нагрузкой [14]. Предполагается, что именно клампинг-фактор А определяет способность *S. aureus* эффективно колонизировать

кожу пациентов с атопическим дерматитом: штаммы с пониженной экспрессией ClfA обнаруживались в образцах от пациентов значительно реже. В то же время подобной взаимосвязи не наблюдалось у пациентов с псориазом и в контрольной группе [15]. Также ClfA способен выступать в качестве антигена, стимулирующего активацию Т-клеток и поддержание воспаления в очаге [13].

Золотистый стафилококк секретирует около 10 протеаз, выполняющих различные функции: повреждение кожного барьера, лизис антимикробных пептидов и антибиотиков, диссеминация микроорганизмов из биопленки [11]. Внеклеточные энзимы разрушают компоненты рогового слоя эпидермиса, способствуя инвазии *S. aureus*. Они создают благоприятные условия для роста и пролиферации микроорганизма. К экстрацеллюлярным ферментам *S. aureus* относят плазмокоагулазу, ДНК-азу, каталазу, лецитиназу, гиалуронидазу и другие белки. Наличие секретируемых энзимов позволяет микроорганизму успешно разрушать клеточные и неклеточные компоненты эпидермиса и дермы, ограничивать повреждающее действие кислород-зависимых свободнорадикальных механизмов защиты, избегать распознавания антиген-презентирующими клетками иммунной системы кожи [12]. Также колонизация кожи *S. aureus* приводит к повышению активности эндогенных протеаз кератиноцитов, в том числе калликрейна 6, 13 и 14, что способствует усугублению барьерных нарушений [7].

Дефицит белка филагрина и повышение уровня Th2-цитокинов ассоциированы с увеличением активности протеаз золотистого стафилококка и повышением вирулентности штаммов, колонизирующих кожу пациентов с атопическим дерматитом [16].

Особая группа секретируемых белков — цитотоксины: они способны напрямую повреждать кератиноциты, эритроциты и лейкоциты, а также поддерживать воспалительные изменения в пораженной коже, усиливая образование провоспалительных цитокинов [11]. К белкам *S. aureus*, обладающим свойствами цитотоксинов, относят гемолизин- α , гемолизин- β , лейкоцидин Пантона — Валентина. Гемолизин- α является водорастворимым мономером, формирующим гептамерные трансмембранные поры в кератиноцитах: взаимодействуя со сфингомиелином, белок индуцирует лизис поврежденных клеток и усугубляет барьерные нарушения [7]. Повышенный уровень Th2-ассоциированных цитокинов приводит к ингибированию кислой сфингомиелиназы, что сопровождается увеличенной экспрессией сфингомиелина в мембранах кератиноцитов и создает дополнительные мишени для воздействия гемолизина- α [11]. Гемолизин- β представляет собой сфингомиелиназу — он разрушает сфингомиелин с образованием фосфохолина и церамидов, способствуя инвазии *S. aureus* [6, 11]. Лейкоцидин Пантона — Валентина — белок, обуславливающий лизис и дегрануляцию лейкоцитов. Ассоциирован с более тяжелым течением инфекций кожи, часто встречается у MRSA-штаммов [12].

Микроорганизм способен секретировать фенол-растворимые модулины — белки, повреждающие мембраны клеток хозяина, а также обладающие провоспалительными свойствами. Взаимодействуя с кератиноцитами, фенол-растворимые модулины стимулируют образование IL-36 α и IL-1 α , активацию врожденных лимфоидных клеток и мастоцитов [6, 7, 10].

Особая группа факторов патогенности *S. aureus* представлена суперантигенами — белками, вызывающими активацию антиген-презентирующих клеток и лимфоцитов, их клональную пролиферацию и массивное образование провоспалительных цитокинов [11]. К суперантигенам золотистого стафилококка относят белки TSST-1, стафилококковые энтеротоксины А-У и эксфолиативные токсины [13]. Активация клеток иммунной системы происходит при взаимодействии суперантигенов с поверхностными молекулами МНС 2-го класса и TCR напрямую, без предварительной презентации антигена дендритными клетками [6]. Предполагается, что суперантигены способны приводить к более тяжелому течению воспалительных заболеваний кожи. Штаммы, изолированные от пациентов с обострением атопического дерматита, обладают высоким уровнем экспрессии генов, кодирующих стафилококковые энтеротоксины и TSST-1 [17]. В лабораторных условиях аппликация стафилококкового энтеротоксина на кожу мышей приводила к активации Т-лимфоцитов и появлению воспалительных изменений, морфологически схожих с атопическим дерматитом [13].

Поверхностные антигены *S. aureus* способствуют секреции провоспалительных цитокинов и дегрануляции тучных клеток, стимулируют гиперэргический иммунный ответ [18]. Активация TLR-опосредованных механизмов приводит к образованию тимического стромального лимфопозитина и дегрануляции тучных клеток [10, 11]. Липотейхоевые кислоты клеточной стенки также выступают в качестве лигандов для комплекса TLR2 и индуцируют воспаление [13]. Другой поверхностный антиген *S. aureus* — протеин А взаимодействует с иммуноглобулинами человека: связывая их на поверхности микроорганизма, белок препятствует осуществлению фагоцитоза и опсонизации [12, 13].

Во время роста золотистого стафилококка *in vivo* изменяется структура цитоплазматической мембраны микроорганизма — увеличивается содержание неразветвленных короткоцепочечных жирных кислот. Изменение физических свойств клеточной мембраны приводит к увеличению экспрессии факторов патогенности, а также усиливает провоспалительные свойства *S. aureus* [7].

Помимо обширного количества факторов патогенности *S. aureus* способен формировать биопленку: микробное сообщество, позволяющее микроорганизму эффективно противостоять воздействию иммунной системы, а также вырабатывать устойчивость к антибактериальным препаратам. По данным А. Tankersley и соавт., штаммы *S. aureus*, формирующие биопленки, индуцируют более выраженный воспалительный ответ кератиноцитов *in vitro* [19].

Роль коагулаз-негативных стафилококков в поддержании гомеостаза кожи

Комменсальные микроорганизмы играют важную роль в поддержании работы иммунной системы кожи, целостности эпидермального барьера и гомеостаза микробного сообщества [20]. Для сохранения оптимальных условий локального микроокружения и доступа к питательным веществам резидентные микроорганизмы должны ограничивать колонизацию кожи патогенной флорой. Как и в любой экосистеме, в микробном сообществе кожи складываются конкурентные отношения между микроорганизмами. Комменсалы защища-

ют кожу от инвазии патогенными микроорганизмами при помощи механизмов, направленных на прямое повреждение клеток, а также опосредованно, взаимодействуя с клетками иммунной системы кожи [21].

По данным метагеномных и традиционных культуральных методов исследования, одним из наиболее широко представленных в структуре микробиома кожи родов микроорганизмов являются представители *Staphylococcus spp.* [3]. Коагулаз-негативные стафилококки являются гетерогенной группой микроорганизмов, включающей 38 видов бактерий, отличительной особенностью которых является отсутствие энзима коагулазы [20, 22]. Одним из наиболее изученных представителей данной группы является *S. epidermidis*. Микроорганизм может быть изолирован из различных анатомических зон, включая «сухие», «влажные», «себорейные» зоны, а также кожу стоп [3, 22]. Колонизация кожи *S. epidermidis* происходит в младенческом возрасте, что позволяет микроорганизму оказывать влияние на развитие иммунной системы кожи новорожденного [20].

До 20% генома *S. epidermidis* представлено вариабельными генами, которые могут изменяться в зависимости от штамма. Они позволяют микроорганизму быстро адаптироваться к изменению условий микроокружения. За счет этого формируются особенности генетической структуры штаммов *S. epidermidis*, колонизирующих различные анатомические зоны. Способность к горизонтальному переносу генов осуществляется путем передачи плазмид и фагов [3, 22]. Генетическая гетерогенность *S. epidermidis* определяет функциональные возможности различных штаммов микроорганизма: способности к колонизации определенных «ниш», особенности строения клеточной стенки, спектр секретируемых антимикробных пептидов [23].

S. epidermidis способен оказывать влияние на стабильность структуры микробиома кожи, течение воспалительных процессов, а также целостность кожного барьера. *S. epidermidis* участвует в подавлении роста патогенных микроорганизмов двумя путями: напрямую, образуя секретируемые бактериоцины, сериновые протеазы и фенол-растворимые модулины, а также опосредованно, индуцируя образование антимикробных пептидов кератиноцитами кожи [23, 24]. Бактериоцины — рибосомально синтезируемые белки с антибактериальными свойствами, являющиеся наиболее распространенным механизмом бактериальной защиты — до 99% микроорганизмов продуцируют хотя бы один бактериоцин [25]. *S. epidermidis* продуцирует несколько антимикробных пептидов — Пер5, эпидермин, эпицидин 280, эпиаланцин k7, нуакин IVK45 и другие [26]. Фенол-растворимые модулины *S. epidermidis* (PSM γ и PSM δ) — небольшие амфипатические белки, нарушающие целостность клеточных мембран патогенных микроорганизмов, вызывая их гибель [10, 22]. Бактериоцины и фенол-растворимые модулины работают в синергизме с кателецидином и бета-дефензинами организма-хозяина, поддерживая антимикробную защиту кожи от *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli* и других патогенных микроорганизмов, при этом рост *S. epidermidis* не нарушается [10].

Определенные штаммы *S. epidermidis* вырабатывают сериновые протеазы — энзимы, разрушающие биопленки золотистого стафилококка и на начальных этапах подавляющие их образование [10, 21]. Обнаружено, что наличие в полости носа штаммов *S. epidermidis*,

секретирующих сериновые протеазы, обладает протективным действием в отношении колонизации *S. aureus* [21].

Другой механизм защиты от *S. aureus* заключается в нарушении quorum sensing («чувство кворума») — взаимодействия между микроорганизмами в составе биопленки. Процесс коммуникации осуществляется при помощи регуляторной системы AGR, жизненно необходимой для инвазии и формирования биопленки. Аутоиндуцирующие пептиды *S. epidermidis* способны нарушать работу регуляторной системы AGR в лабораторных условиях, ограничивая образование биопленки и способность к колонизации кожи *S. aureus* [21, 27].

Комменсалы оказывают влияние на активность иммунной системы кожи. По данным S. Naik и соавт., нанесение *S. epidermidis* на кожу стерильных мышей приводило к увеличению активности компонентов врожденного иммунного ответа и ограничению инвазии патогенных микроорганизмов [28]. Колонизация кожи *S. epidermidis* сопровождается активацией резидентных CD8+ Т-лимфоцитов путем взаимодействия с сигнальным путем IL-1. При этом увеличивается уровень продукции антимикробных пептидов кератиноцитами и снижается способность к инвазии кожи патогенными микроорганизмами [10]. Исследования на мышиных моделях, обладающих стерильной кожей, продемонстрировали, что способность эффекторных Т-лимфоцитов вырабатывать IL-17A и IFN- γ снижается в отсутствие комменсалов. В экспериментальных моделях эта способность восстанавливалась после колонизации кожи *S. epidermidis* [29].

Взаимодействие компонентов иммунной системы кожи с микроорганизмом необходимо для развития эффекторных Т-лимфоцитов, а также праймирования мукоз-ассоциированных инвариантных Т-клеток (MAIT-клеток). MAIT-клетки — особый вариант Т-лимфоцитов, обнаруживаемых в пределах слизистых оболочек, кожи и некоторых внутренних органов. Они способны распознавать метаболиты, образуемые бактериальными и дрожжевыми клетками. После контакта с продуктами обмена микроорганизмов MAIT-клетки выделяют провоспалительные цитокины IL-17, TNF α , IFN γ , способствуя активации Th17- и Th1-зависимого звена иммунитета [30, 31].

S. epidermidis оказывает влияние на характер течения воспалительных процессов в коже: липотейхоевые кислоты микроорганизма обладают противовоспалительными свойствами. Обнаружено, что после взаимодействия TLR2-кератиноцитов с липотейхоевыми кислотами *S. epidermidis* происходит подавление избыточного воспаления, ассоциированного с повреждением кожи. Провоспалительные свойства микроорганизма способствуют восстановлению повреждений кожи и заживлению ран [10].

S. epidermidis опосредованно влияет на целостность кожного барьера. Глицерин и органические кислоты, образуемые микроорганизмом, способны поддерживать слабокислый pH кожи и препятствовать трансэпидермальной потере воды. Супероксиддисмутаза *S. epidermidis* снижает риск свободнорадикального повреждения кожи реактивными формами кислорода. Проведенное в Японии слепое рандомизированное исследование показало, что аппликации геля с добавленными в него изолятами *S. epidermidis* сопровождалось повышением продукции эпидермальных липидов, сохранением слабокислого pH кожи и снижением трансэпидермальной потери воды [32].

Атопический дерматит: влияние микробиома кожи на течение заболевания

Наиболее ярко влияние нарушений микробиома кожи на течение воспалительных процессов может быть продемонстрировано на примере атопического дерматита.

Атопический дерматит — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, проявляющееся первично возникающим зудом, воспалением, лихеноидными папулами и папуловезикулами в младенчестве, лихенификацией [34]. Атопический дерматит (АД) сопровождается значительным снижением качества жизни пациентов и членов их семьи, ограничивает повседневную активность, вызывая психологические нарушения и социальную стигматизацию [35]. Клинически заболевание характеризуется чередованием периодов обострения и ремиссии. Обострение сопровождается появлением экзематозных очагов, зуда, шелушения, часто сочетается с бактериальными, грибковыми и вирусными осложнениями [36].

Этиология АД все еще является предметом дискуссий. Рассматривается влияние генетических и средовых факторов на риск развития заболевания. Патогенез АД признается мультифакториальным: он включает недостаточность эпидермального барьера, а также иммунологические нарушения, ассоциированные с дисфункцией IgE и изменениями клеточно-медиаторного иммунного ответа [33].

У пациентов с АД возникают мутации, влияющие на целостность кожного барьера. Одним из ключевых изменений является повреждение гена, кодирующего белок филаггрин, наиболее часто встречаются мутации R501X и 2282del4, приводящие к потере функции белка [33]. Предполагается, что пациенты с АД, имеющие мутацию в гене филаггрина, в большей степени подвержены колонизации кожи золотистым стафилококком: обнаружено, что продукты деградации белка подавляют рост *S. aureus* in vitro [13]. Снижение уровня натурального увлажняющего фактора оказывает влияние на структуру микробиома кожи: адгезия комменсалов снижается в условиях дефицита NMF [33].

Другой причиной дисфункции кожного барьера у пациентов с АД является нарушение процессинга белков при сдвиге нормального значения pH и градиента кальция в пределах рогового слоя. Недостаточность энзимов приводит к дефектам формирования структурных белков кожного барьера и ламеллярных телец. Подобные изменения способствуют снижению уровня кислот, липидов и энзимов, необходимых для поддержания гомеостаза кожного барьера [33]. Структурные нарушения белков энвоплакина, периплакина, инволюкрина облегчают процесс пенетрации *S. aureus* и оказывают влияние на течение воспалительных процессов при АД [10].

Дисбаланс липидов рогового слоя — жирных кислот, керамидов и холестерина у пациентов с АД оказывает влияние на структуру микробиома кожи. По данным H. Vaurecht и соавт., дефицит длинноцепочечных жирных кислот и некоторых триглицеридов способствует избыточному росту *S. aureus* [37, 38]. Уровень керамидов в области пораженной кожи пациентов с АД значительно снижен по сравнению с контрольной группой [39]. S. Li и соавт. выявили, что снижение уровня керамидов CER[AN]C38–C52, CER[AP]C40, CER[EON]C66–C70 и CER[EOS]C70 было ассоциировано с гиперколонизацией.

цией кожи *S. aureus* [40]. Установлено, что у пациентов с АД обнаруживается дефицит сфингозина — антимикробного агента, повышающего устойчивость к колонизации кожи патогенами, в том числе *S. aureus* [41].

Таким образом, повышение уровня pH, потеря свободных жирных кислот, церамидов, сфингозина, дефицит белка филаггина у пациентов с АД способствуют избыточному росту патогенных микроорганизмов и присоединению инфекционных осложнений [18, 33].

Иммунологические изменения при АД затрагивают компоненты врожденного и приобретенного иммунного ответа, оказывая влияние на структуру микробиома кожи. АД рассматривается как бифазное Т-клеточно-опосредованное воспаление. В острую фазу преобладает активность Th2-лимфоцитов, переключение на Th1-опосредованный воспалительный ответ ассоциировано с хроническим течением заболевания. Возможную роль в патогенезе АД также играют Th22- и Th17-лимфоциты [18, 33, 41]. Установлено, что цитокины IL-4 и IL-13 способны подавлять работу гена, кодирующего белок филаггин, усугубляя барьерные нарушения [33].

У пациентов с АД наблюдается дефицит антимикробных пептидов — кателицидина, β -дефензинов, а также дермцидина. Подавление функции антимикробных пептидов является фактором, предрасполагающим к развитию инфекционных осложнений заболевания [18, 41]. Иммунологические особенности адаптивного иммунного ответа при АД оказывают влияние на работу антимикробных пептидов: в исследованиях *in vitro* обнаружено, что IL-4 и IL-13 подавляют активацию кателицидина в кератиноцитах, а также снижают образование β -дефензина 2 и β -дефензина 3 [10, 41].

АД также ассоциирован с дефектом рецептора TLR2: наблюдается сниженная продукция IL-6, IL-8, CCL20, матриксной металлопротеиназы-9 в ответ на контакт с грам-положительными микроорганизмами, в том числе *S. aureus* [11].

У большинства пациентов обнаруживается повышенный уровень IgE. Избыточное образование иммуноглобулина связано с активацией Th2-лимфоцитов. Основная функция белка — осуществление реакции гиперчувствительности I типа, запуск которых происходит после связывания специфического IgE с аллергеном. Результатом подобного взаимодействия является активация тучных клеток и базофилов. Не исключается роль аутореактивных иммуноглобулинов E в поддержании хронического воспаления [42].

Дисбиоз кожи признается одним из факторов, оказывающих влияние на тяжесть течения заболевания. К основным чертам микробиома кожи при АД относят потерю разнообразия микробного сообщества и избыточную колонизацию *S. aureus* [43].

По данным P. Meylan и соавт., колонизация кожи золотистым стафилококком в младенческом возрасте предшествует манифестации АД [44].

Изменения микробиома зависят от состояния кожи: структура микробного сообщества при обострении и в ремиссии АД существенно различается. Обострению заболевания предшествует увеличение колонизации кожи микроорганизмами вида *S. aureus*, а также снижение разнообразия микробиома [24]. Подобные изменения ассоциированы с более тяжелым течением, напротив, колонизация кожи коагулаз-негативными стафилококками, увеличение разнообразия микробного сообщества кожи наблюдаются у пациентов с мень-

шим значением индекса SCORAD [46, 47]. Достижение ремиссии после курса топической противовоспалительной терапии сопровождается восстановлением структуры микробиома кожи [5, 45].

Влияние разных штаммов золотистого стафилококка на течение АД неравнозначно: по данным A. L. Byrd, обострения заболевания были ассоциированы с экспансией определенных штаммов *S. aureus* [46]. При выполнении полногеномного секвенирования материала, полученного от пациентов в период обострения, обнаружены преимущественно штаммы клонального комплекса 1, в то время как в контрольной группе чаще встречались штаммы, относившиеся к клональному комплексу 30. Штаммы *S. aureus* клонального комплекса 1 чаще встречаются у пациентов с мутацией в гене филаггина. Микроорганизмы, относящиеся к этой группе, способны экспрессировать гены, ассоциированные с образованием энтеротоксинов B и C, а также являются потенциальным резервуаром MRSA [24].

До 60% штаммов *S. aureus*, изолированных от пациентов с АД, являются токсин-продуцирующими. Секретируемые факторы патогенности и поверхностные антигены микроорганизма поддерживают воспаление в коже и усугубляют дисфункцию эпидермального барьера. Поверхностный антиген *S. aureus* — протеин A взаимодействует с рецепторами TNF кератиноцитов, провоцируя воспалительный ответ [7]. В ответ на контакт с *S. aureus* повышается уровень IL-4, IL-13 и IL-22, а также увеличивается образование сериновых протеаз, способствующих формированию барьерных нарушений [11, 43]. Повреждение эпидермального барьера усиливается при взаимодействии секретируемого токсина гемолизина- α с компонентом мембраны кератиноцитов — сфингомиелином, при этом происходит образование трансмембранных пор и лизис кератиноцитов [11]. Th2-ассоциированные цитокины нарушают работу фермента кислой сфингомиелиназы, вызывая увеличение содержания сфингомиелина в клеточных мембранах и способствуя повреждению кератиноцитов гемолизином- α [11].

Токсины *S. aureus* подавляют апоптоз эозинофилов, поддерживая воспалительные изменения в очагах АД. Помимо этого, влияя на активность эозинофилов и базофилов, микроорганизм способствует секреции гистамина и эозинофильной пероксидазы [11]. Колонизация кожи пациентов с АД *S. aureus* ассоциирована с активацией тучных клеток и повышением уровня гистамина, а также IL-31 — цитокина, вовлеченного в патогенез кожного зуда [48]. Суперантигены золотистого стафилококка, такие как стафилококковый энтеротоксин A, B, C и TSST-1, способны активировать В-лимфоциты и стимулировать продукцию специфических IgE, поддерживая воспаление в пораженной коже [11].

Колонизация кожи патогенными микроорганизмами и изменение структуры микробиома способствуют утяжелению течения АД. Суперантигены золотистого стафилококка, взаимодействуя с MHC-II и Т-клеточными рецепторами Т-лимфоцитов кожи, стимулируют гиперэргический иммунный ответ и поддерживают воспаление. По данным DYM Leung и соавт., в сыровотке пациентов с АД обнаруживаются специфические IgE к суперантигенам *S. aureus*. В лабораторных условиях была продемонстрирована способность энтеротоксинов и TSST-1 стимулировать IgE-зависимую дегрануляцию базофилов. Секретируемые базофилами воспалительные медиаторы,

в том числе гистамин, поддерживают цикл «зуд-расчесывание» и способствуют более тяжелому течению АД [49]. Аппликация стафилококкового энтеротоксина В на клинически неизмененную кожу приводила к появлению воспалительных изменений у пациентов с АД и здоровых волонтеров, также у части пациентов возникло обострение кожного процесса [50].

У пациентов с АД, резистентным к топическим глюкокортикостероидам, чаще обнаруживаются токсин-продуцирующие штаммы *S. aureus* [51]. По данным PJ Naik и соавт., при контакте мононуклеарных клеток периферической крови (РВМС) с суперантигенами *S. aureus* развивается гиперэкспрессия глюкокортикоидного рецептора- β и снижение активности глюкокортикоидного рецептора- α . Дисбаланс глюкокортикоидных рецепторов РВМС приводит к потере чувствительности к топическим глюкокортикоидам и способствует формированию стероидорезистентности у пациентов с АД [52]. Снижение колонизации кожи токсин-продуцирующими штаммами *S. aureus* обладает потенциальным стероид-сберегающим эффектом.

Вторичное инфицирование приводит к изменению клинической картины АД. К характерным проявлениям вторичного инфицирования относят усиление мокнутия и отека кожи, появление желтоватых корочек, формирование глубоких трещин в заушной области, мелких пустул [53]. Колонизация кожи пациентов с АД MRSA-штаммами *S. aureus* увеличивает частоту обострений заболевания, а также повышает риск формирования рецидивирующих стафилококковых инфекций кожи и мягких тканей [54].

В пределах видимо неизменной кожи пациентов с АД обнаруживаются коагулаз-негативные стафилококки [13]. *S. epidermidis* и другие коагулаз-негативные стафилококки способны оказывать положительное влияние на течение атопического дерматита: микроорганизмы препятствуют колонизации кожи *S. aureus*, ограничивая провоспалительные свойства патогена, липотейхоевые кислоты клеточной стенки *S. epidermidis* уменьшают воспаление в очаге. Колонизация кожи младенцев коагулаз-негативными стафилококками является отрицательным предиктором развития АД [13]. По данным исследования, проведенного T. Nakatsuji и соавт., аппликация на пораженную кожу коагулаз-негативных стафилококков, обладающих антимикробными свойствами, в течение недели приводила к статистически значимому снижению индекса EASI в области нанесения [55]. Таким образом, способность ограничивать рост *S. aureus*, секреция пептидов с антибактериальными свойствами, а также противовоспалительные свойства липотейхоевых кислот *S. epidermidis* позволяют рассматривать колонизацию кожи микроорганизмом как перспективный метод коррекции дисбиоза у пациентов с АД.

Псориаз и изменения структуры микробиома

Псориаз является одним из наиболее исследованных хронических воспалительных дерматозов, тем не менее патогенез заболевания остается не до конца изученным. Псориаз рассматривается как мультифакториальный иммунопосредованный патологический процесс, развитие которого обусловлено влиянием генетических факторов и ряда триггеров: особенности образа жизни, контакт с инфекционными агентами, наличие сопутствующих заболеваний, прием некоторых лекарственных препаратов и др. [56, 57].

Псориаз является распространенным дерматозом: частота встречаемости заболевания в общей популяции составляет от 3 до 7%, его доля в структуре пациентов дерматологического стационара достигает 22% [57].

Центральное положение в патогенезе заболевания занимает хроническое воспаление, ассоциированное с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов: TNF- α , IL-17, IL-22, IL-23 [58]. После контакта с триггером происходит активация плазмацитоидных дендритных клеток, которая в сочетании с генетической предрасположенностью приводит к образованию широкого спектра провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- α , IL-17, IL-12, IL-22, IL-23. Повышение уровня IL-12 и IL-23 ассоциировано с пролиферацией и дифференцировкой Th1- и Th17-лимфоцитов. Активация Th17-лимфоцитов приводит к повышению уровня IL-17, IL-22, TNF- α , ряда хемокинов. Под влиянием Th17-ассоциированных цитокинов активируется пролиферация кератиноцитов, происходит рекрутинг нейтрофилов и моноцитов, а также увеличивается образование антимикробных пептидов — кателицидина, β -дефензинов, белка S100 [59]. Хроническое воспаление приводит к неконтролируемой пролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов [60]. Таким образом, псориаз рассматривается как Т-клеточно-опосредованное воспалительное заболевание, вовлекающее Th1-, Th17-клетки, ассоциированное с повышенным уровнем TNF α , IFN γ , IL-12, IL-17, IL-22, IL-23.

Дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, хроническое воспаление, повышение уровня антимикробных пептидов и барьерные нарушения, связанные с особенностями дифференцировки кератиноцитов, обуславливают особенности структуры микробиома кожи пациентов с псориазом.

По данным HW Chang и соавт., у пациентов с псориазом отмечается повышенное разнообразие микробного сообщества кожи, особенно выраженное в пределах «сухих» зон кожи — верхние и нижние конечности, кожа туловища [56]. При выполнении секвенирования участков гена 16S rPHK материала, полученного от пациентов с псориазом в период обострения, было обнаружено повышение уровня микроорганизмов родов *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.* и *Cutibacterium spp.* в пределах высыпаний [61, 62].

По данным метаанализа, включившего данные 8 исследований, риск гиперколонизации кожи микроорганизмами рода *Staphylococcus spp.* для пациентов с псориазом в 4–5 раз превышает популяционный. У 35% пациентов в пределах высыпаний был обнаружен *S. aureus*. При этом, по данным некультуральных методов исследования, среди микроорганизмов фила *Firmicutes* и рода *Staphylococcus spp.* было обнаружено преобладание вида *S. aureus* [63, 64]. При выполнении секвенирования 16S rRNA группой исследователей во главе с HW Chang в пределах пораженной кожи пациентов с псориазом было обнаружено изменение видового состава микроорганизмов рода *Staphylococcus spp.*: преобладали микроорганизмы видов *S. aureus* и *S. pettenkoferi*, при этом наблюдалось снижение колонизации кожи *S. epidermidis* [56, 64]. Представления о структуре микробиома кожи пациентов с псориазом неоднозначны: в ряде исследований обнаружено снижение уровня стафилококков в пределах пораженной кожи по сравнению с контрольной группой. Возможной причиной может служить повышение уровня кателицидина и бета-дефензинов [62].

Предполагается, что компоненты микробиома могут оказывать влияние на течение воспалительных процессов при псориазе: в исследованиях на мышиных моделях обнаружена способность *S. aureus* стимулировать Th17-опосредованный воспалительный ответ, сопровождавшийся повышением уровня IL-17A, IL-17F и IL-22 [56].

Энтеротоксины *S. aureus*, выступая в качестве суперантигенов, способствуют сохранению повышенного уровня провоспалительных цитокинов в пределах пораженной кожи. В исследовании DD Balchi и соавт. более 90% штаммов, изолированных от пациентов с псориазом, были токсигенными, при этом наиболее часто обнаруживались стафилококковый энтеротоксин А, эксфолиатин В. Наличие токсин-продуцирующих штаммов было ассоциировано с более высоким значением индекса PASI у пациентов [63]. Стафилококковый энтеротоксин В и гемолизин- α , выступая в качестве антигенов, в лабораторных условиях стимулируют образование IL-22, поддерживающего воспаление и избыточную пролиферацию кератиноцитов [65]. При выполнении исследований на клеточной линии HaCaT обнаружена способность пептидогликана *S. aureus* подавлять апоптоз клеток и оказывать влияние на пролиферацию кератиноцитов [66].

Данные молекулярно-генетических и культуральных методов исследования микробиома кожи при пси-

риае немногочисленны и противоречивы. Различия могут быть связаны с критериями включения и исключения пациентов, локализацией взятия материала, техническими особенностями проведения исследования, небольшими размерами выборки. Имеющиеся на сегодняшний день литературные данные не позволяют исключить определенное влияние *S. aureus* в поддержании воспаления, избыточной пролиферации кератиноцитов у пациентов с псориазом.

Заключение

Микробиом кожи человека — динамически развивающееся сообщество, находящееся в процессе тесного взаимодействия с компонентами эпидермального барьера и иммунной системы кожи. Изучение структуры микробиома кожи позволяет по-новому взглянуть на течение физиологических процессов и становление иммунной системы кожи, выявить новые аспекты патогенеза воспалительных дерматозов. Нарушение нормальной структуры микробного сообщества кожи, потеря разнообразия микробиома способны инициировать и/или поддерживать воспалительные изменения в коже, усугублять течение ряда заболеваний. Коррекция изменений микробиома может служить перспективным методом терапевтического воздействия, а также направлением разработки наружных средств базисной терапии. ■

Литература/References

1. Kong HH, Andersson B, Clavel T, Common JE, Jackson SA, Olson ND, et al. Performing Skin Microbiome Research: A Method to the Madness. *J Invest Dermatol.* 2017;137(3):561–568. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.033
2. Аравийская Е.П., Соколовский Е.В. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;3:102–109 [Araviiiskaia ER, Sokolovskiy EV. Microbiome: a new era in normal and pathological changes skin studies. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2016;3:102–109 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2016-92-3-102-109
3. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
4. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):244–253. doi: 10.1038/nrmicro2537. Erratum in: *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(8):626.
5. Powers CE, McShane DB, Gilligan PH, Burkhart CN, Morrell DS. Microbiome and pediatric atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2015;42(12):1137–1142. doi: 10.1111/1346-8138.13072
6. Pothmann A, Illing T, Wiegand C, Hartmann AA, Elsner P. The Microbiome and Atopic Dermatitis: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(6):749–761. doi: 10.1007/s40257-019-00467-1
7. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Schar Schmidt TC, Gallo RL, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):26–35. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.015
8. Dreno B. The microbiome, a new target for ecobiology in dermatology. *Eur J Dermatol.* 2019;29(S1):15–18. doi: 10.1684/ejd.2019.3535
9. Zhang LJ, Gallo RL. Antimicrobial peptides. *Curr Biol* 2016;26:R14–9. doi: 10.1016/j.cub.2015.11.017
10. Nakatsuji T, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(3):263–269. doi: 10.1016/j.anai.2018.12.003
11. Seiti Yamada Yoshikawa F, Feitosa de Lima J, Notomi Sato M, Alefe Leuzzi Ramos Y, Aoki V, Leao Orfali R. Exploring the Role of Staphylococcus Aureus Toxins in Atopic Dermatitis. *Toxins (Basel).* 2019;11(6):321. doi:10.3390/toxins11060321
12. Пономаренко С.В. Микробиологические аспекты стафилококковой инфекции на современном этапе (обзор литературы). *Annals of Mechnikov Institute.* 2013;3:13–17 [Ponomarenko SV. Microbiological aspects of Staphylococcal infections today (literary review). *Annals of Mechnikov Institute.* 2013;3:13–17 (In Russ.)]
13. Iwamoto K, Moriwaki M, Miyake R, Hide M. Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: Strain-specific cell wall proteins and skin immunity. *Allergol Int.* 2019;68(3):309–315. doi: 10.1016/j.alit.2019.02.006
14. Kwiecinski J, Jin T, Josefsson E. Surface proteins of Staphylococcus aureus play an important role in experimental skin infection. *APMIS.* 2014;122(12):1240–1250. doi: 10.1111/apm.12295
15. Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of Staphylococcus aureus to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(2):269–274. doi: 10.1067/mai.2001.117455
16. Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, Chun KA, Narala S, Geha RS, et al. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. *J Invest Dermatol.* 2016;36(11):2192–2200. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.127.
17. Schlievert PM, Case LC, Strandberg KL, Abrams BB, Leung DY. Superantigen profile of Staphylococcus aureus isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis. *Clin Infect Dis.* 2008;46(10):1562–1567. doi: 10.1086/586746
18. Rudikoff D, Cohen SR, Scheinfeld N. Atopic dermatitis and eczematous disorders. CRC Press; 2014. p. 436.

19. Tankersley A, Frank MB, Bebak M, Brennan R. Early effects of *Staphylococcus aureus* biofilm secreted products on inflammatory responses of human epithelial keratinocytes. *J Inflamm (Lond)*. 2014;11:17 doi: 10.1186/1476-9255-11-17
20. Dodds D, Bose JL, Deng MD, Dubé GR, Grossman TH, Kaiser A, et al. Controlling the Growth of the Skin Commensal *Staphylococcus epidermidis* Using d-Alanine Auxotrophy. *mSphere*. 2020;5(3):e00360-20. doi: 10.1128/mSphere.00360-20
21. Flowers L, Grice EA. The Skin Microbiota: Balancing Risk and Reward. *Cell Host Microbe*. 2020;28(2):190–200. doi: 10.1016/j.chom.2020.06.017
22. Brown MM, Horswill AR. *Staphylococcus epidermidis*-Skin friend or foe? *PLoS Pathog*. 2020;16(11):e1009026. doi: 10.1371/journal.ppat.1009026
23. Stacy A, Belkaid Y. Microbial guardians of skin health. *Science*. 2019;363(6424):227–228. doi: 10.1126/science.aat4326
24. Hwang J, Jaros J, Shi VY. *Staphylococcus aureus* in Atopic Dermatitis: Past, Present, and Future. *Dermatitis*. 2020;31(4):247–258. doi: 10.1097/DER.0000000000000589
25. Chikindas ML, Weeks R, Drider D, Chistyakov VA, Dicks LM. Functions and emerging applications of bacteriocins. *Curr Opin Biotechnol*. 2018;49:23–28. doi: 10.1016/j.copbio.2017.07.011
26. França A, Gaio V, Lopes N, Melo LDR. Virulence Factors in Coagulase-Negative *Staphylococci*. *Pathogens*. 2021;10(2):170. doi: 10.3390/pathogens10020170
27. Williams MR, Costa SK, Zaramela LS, Khalil S, Todd DA, Winter HL, et al. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2019;11(490):eaat8329. doi: 10.1126/scitranslmed.aat8329
28. Naik S, Bouladoux N, Linehan JL, Han SJ, Harrison OJ, Wilhelm C, et al. Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature*. 2015;520(7545):104–148. doi: 10.1038/nature14052
29. Simanski M, Erkens AS, Rademacher F, Harder J. *Staphylococcus epidermidis*-induced Interleukin-1 Beta and Human Beta-defensin-2 Expression in Human Keratinocytes is Regulated by the Host Molecule A20 (TNFAIP3). *Acta Derm Venereol*. 2019;99(2):181–187. doi: 10.2340/00015555-3073
30. Constantinides MG, Link VM, Tamoutounour S, Wong AC, Perez-Chaparro PJ, Han SJ, et al. MAIT cells are imprinted by the microbiota in early life and promote tissue repair. *Science*. 2019;366(6464):eaax6624. doi: 10.1126/science.aax6624
31. Toubal A, Nel I, Lotersztajn S, Lehuen A. Mucosal-associated invariant T cells and disease. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(10):643–657. doi: 10.1038/s41577-019-0191-y
32. Nodake Y, Matsumoto S, Miura R, Honda H, Ishibashi G, Matsumoto S, et al. Pilot study on novel skin care method by augmentation with *Staphylococcus epidermidis*, an autologous skin microbe. A blinded randomized clinical trial. *J Dermatol Sci*. 2015;79(2):119–126. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.05.001
33. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. In: Fortson E, Feldman S, Strowd L, editors. *Management of Atopic Dermatitis. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1027. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_3
34. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем / Под ред. Самцова А.В., Соколовского Е.В. Литтерра; 2021 г. 992 с. [Rational pharmacotherapy of skin disorders and venereal diseases. Litterra; 2021. p. 992 Ed. by Samtsov AV, Sokolovskiy EV. (In Russ.)]
35. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port*. 2019;32(9):606–613. doi: 10.20344/amp.11963
36. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(4):309–315 doi: 10.1097/ACI.0000000000000376.
37. Li W, Yosipovitch G. The Role of the Microbiome and Microbiome-Derived Metabolites in Atopic Dermatitis and Non-Histaminergic Itch. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(Suppl 1):44–50. doi: 10.1007/s40257-020-00538-8
38. Baurecht H, Ruhlemann MC, Rodriguez E, Thielking F, Harder I, Erkens AS, et al. Epidermal lipid composition, barrier integrity, and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1668–1676 e16. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.019
39. Kraft MT, Prince BT. Atopic Dermatitis Is a Barrier Issue, Not an Allergy Issue. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019;39(4):507–519. doi: 10.1016/j.iac.2019.07.005
40. Li S, Villarreal M, Stewart S, Choi J, Ganguli-Indra G, Babineau DC, et al. Altered composition of epidermal lipids correlates with *Staphylococcus aureus* colonization status in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):e125–e127. doi: 10.1111/bjd.15409
41. Schitteck B. The antimicrobial skin barrier in patients with atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:54–67. doi: 10.1159/000323296
42. Holmes J, Fairclough LC, Todd I. Atopic dermatitis and autoimmunity: the occurrence of autoantibodies and their association with disease severity [published correction appears in *Arch Dermatol Res*. 2020;312(5):393]. *Arch Dermatol Res*. 2019;311(3):141–162. doi:10.1007/s00403-019-01890-4
43. Balato A, Cacciapuoti S, Di Caprio R, Marasca C, Masarà A, Raimondo A, et al. Human Microbiome: Composition and Role in Inflammatory Skin Diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019;67(1):1–18. doi: 10.1007/s00005-018-0528-4
44. Meylan P, Lang C, Mermoud S, Johannsen A, Norrenberg S, Hohl D, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* precedes the clinical diagnosis of atopic dermatitis in infancy. *J Invest Dermatol*. 2017;137(12):2497–2504 doi: 10.1016/j.jid.2017.07.834
45. Woo TE, Sibley CD. The emerging utility of the cutaneous microbiome in the treatment of acne and atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):222–228. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.078
46. Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, Harrison OJ, Ng WI, Conlan S; NISC Comparative Sequencing Program, Belkaid Y, Segre JA, Kong HH. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(397):eaal4651. doi: 10.1126/scitranslmed.aal4651.
47. Edslev SM, Olesen CM, Nørreslet LB, Ingham AC, Iversen S, Lilje B, et al. Staphylococcal Communities on Skin Are Associated with Atopic Dermatitis and Disease Severity. *Microorganisms*. 2021;9(2):432. doi: 10.3390/microorganisms9020432
48. Stalder JF, Fluhr JW, Foster T, Glatz M, Proksch E. The emerging role of skin microbiome in atopic dermatitis and its clinical implication. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(4):357–364. doi: 10.1080/09546634.2018.1516030
49. Leung DY, Harbeck R, Bina P, Reiser RF, Yang E, Norris DA, et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest*. 1993;92(3):1374–1380. doi: 10.1172/JCI116711
50. Strange P, Skov L, Lisby S, Nielsen PL, Baadsgaard O. *Staphylococcal enterotoxin B* applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol*. 1996;132(1):27–33.
51. Schlievert PM, Case LC, Strandberg KL, Abrams BB, Leung DY. Superantigen profile of *Staphylococcus aureus* isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis. *Clin Infect Dis*. 2008;46(10):1562–1567.
52. Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP, Leung DY. Induction of corticosteroid insensitivity in human PBMCs by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(4):782–787. doi: 10.1067/mai.2000.105807.
53. Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, Beck LA, De Benedetto A, Dhar S, et al. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. *Br J Dermatol*. 2020;182(6):1331–1342. doi: 10.1111/bjd.18643
54. Ong PY. Recurrent MRSA skin infections in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(4):396–399. doi: 10.1016/j.jaip.2014.04.007

55. Nakatsuji T, Tong Y, Butcher A, Hayashi A, Chun K, Shafiq F, et al. Clinical improvement in atopic dermatitis following autologous application of microbiome therapy targeting *Staphylococcus aureus*. *J Invest Dermatol* 2018;138:S72
56. Chang HW, Yan D, Singh R, Liu J, Lu X, Ucmak D, et al. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome*. 2018;6(1):154. doi: 10.1186/s40168-018-0533-1
57. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориазическая болезнь. Москва, 2014. 264 с. [Potekaev NN, Kruglova LS. Psoriatic disease. Moscow: 2014. p. 264. (In Russ.)]
58. Tokuyama M, Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7488. doi: 10.3390/ijms21207488
59. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Глузмин М.И., Кохан М.М., Круглова Л.С., Руднева Н.С. и др. Цертализумаба пэгол: новые возможности терапии среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(5):50–57 [Kubanov AA, Bakulev AL, Gluzmin MI, Kokhan MM, Kruglova LS, Rudneva NS, et al. Certolizumab pegol: new opportunities for treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2019;95:50–57. (In Russ.)] doi:10.25208/0042-4609-2019-95-5-50-57
60. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. doi: 10.3390/ijms20061475
61. Alekseyenko AV, Perez-Perez GI, De Souza A, Strober B, Gao Z, Bihan M, et al. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*. 2013;1(1):31. doi: 10.1186/2049-2618-1-31
62. Lewis DJ, Chan WH, Hinojosa T, Hsu S, Feldman SR. Mechanisms of microbial pathogenesis and the role of the skin microbiome in psoriasis: A review. *Clin Dermatol*. 2019;37(2):160–166. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.011
63. Ng CY, Huang YH, Chu CF, Wu TC, Liu SH. Risks for *Staphylococcus aureus* colonization in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):967–977. doi: 10.1111/bjd.15366
64. Chen L, Li J, Zhu W, Kuang Y, Liu T, Zhang W, Chen X, et al. Skin and Gut Microbiome in Psoriasis: Gaining Insight Into the Pathophysiology of It and Finding Novel Therapeutic Strategies. *Front Microbiol*. 2020;11:589726. doi.org/10.3389/fmicb.2020.589726
65. Niebuhr M, Scharonow H, Gathmann M, Mamerow D, Werfel T. Staphylococcal exotoxins are strong inducers of IL-22: A potential role in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1176–83.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.041
66. Rodríguez-Cortes O, García-López ES, Cancino-Díaz ME. Peptidoglycan from *Staphylococcus aureus* has an anti-apoptotic effect in HaCaT keratinocytes mediated by the production of the cellular inhibitor of apoptosis protein-2. *Microbiol Immunol*. 2014;58(2):87–95. doi: 10.1111/1348-0421.12126

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Поисково-аналитическая работа, обоснование рукописи, дизайн статьи, написание статьи, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — М.Ю. Николаева. Обоснование рукописи, анализ литературных данных и их интерпретация, написание статьи, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — К.Н. Монахов. Анализ литературных данных, написание и одобрение рукописи — Е.В. Соколовский.

Authors' participation: all authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, had read and approved the final version before publication. Search and analytical work, justification of the manuscript, design development, writing an article, approval of the submission of the manuscript for publication — Marina Yu. Nikolaeva. Justification of the manuscript, literature analysis and interpretation, writing an article, approval of the submission of the manuscript for publication — Konstantin N. Monakhov. Literature analysis, writing and approval of the article — Evgeny V. Sokolovskiy.

Информация об авторах

***Николаева Марина Юрьевна** — ассистент; адрес: 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, д. 6-8; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8677-4167>, eLibrary SPIN: 8072-7935, e-mail: lavrukhina.mary@yandex.ru

Монахов Константин Николаевич — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>, eLibrary SPIN: 1837-2098, e-mail: knmonakhov@mail.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

Information about the authors

***Marina Yu. Nikolaeva** — assistant lecturer; address: 6-8 Lev Tolstoy street, 197022, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8677-4167>, eLibrary SPIN: 8072-7935, e-mail: lavrukhina.mary@yandex.ru

Konstantin N. Monakhov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>, eLibrary SPIN: 1837-2098, e-mail: knmonakhov@mail.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

Статья поступила в редакцию: 24.09.2021

Принята к публикации: 29.10.2021

Дата публикации: 15.12.2021

Submitted: 24.09.2021

Accepted: 29.10.2021

Published: 15.12.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1293>

Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия в лечении атопического дерматита: механизмы действия, методология проведения

© Жилова М.Б.^{1*}, Городничев П.В.²

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² Нижегородский филиал Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии
603006, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Ковалихинская, д. 49Г

Фототерапия широко используется для лечения различных хронических заболеваний кожи. Одним из наиболее эффективных методов лечения является узкополосное средневолновое ультрафиолетовое излучение с длиной волны 311 нм (УФБ-311). УФБ-311 применяется при таких иммуноопосредованных заболеваниях, как атопический дерматит, псориаз, витилиго, грибковидный микоз и другие. Несмотря на то что метод был разработан более 30 лет назад, точный механизм его терапевтического действия остается недостаточно изученным. На сегодняшний день большинство эффектов УФБ-311 объясняются его влиянием на иммунные клетки кожи. В обзоре рассмотрены данные о воздействии на основные молекулярные мишени, включая Т-лимфоциты, кератиноциты, клетки Лангерганса, цитокиновый профиль, белки эпидермального барьера. Получены данные об особенностях патогенетического воздействия УФБ-311 на иммунные механизмы патогенеза при атопическом дерматите. Обсуждаются вопросы дозирования путем определения минимальной эритемной дозы (МЭД), фототипа кожи, методология проведения процедур. Определены перспективы дальнейшего изучения фотобиологических аспектов действия УФБ-311.

Ключевые слова: УФБ-311, узкополосная средневолновая фототерапия, фототерапия, атопический дерматит.

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: Жилова М.Б., Городничев П.В. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия в лечении атопического дерматита: механизмы действия, методология проведения. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(6):44–53. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1293>



Narrow-band phototherapy in the treatment of atopic dermatitis: mechanisms of action, methodology of implementation

© Maryanna B. Zhilova^{1*}, Pavel V. Gorodnichev²

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology
Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

² Nizhny Novgorod Branch of the State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology
Kovalikhinskaya str., 49g, 603006, Nizhny Novgorod, Russia

Phototherapy is widely used to treat various chronic skin diseases. One of the most effective methods of treatment is narrow-band medium-wave ultraviolet radiation with a wavelength of 311 nm (UVB-311). UVB-311 is used for such immune-mediated diseases as atopic dermatitis, psoriasis, vitiligo, mycosis fungoides and others. Despite the fact that the method was developed more than 30 years ago, the exact mechanism of its therapeutic action remains insufficiently studied. To date, most of the effects of UVB-311 are explained by its effect on the immune cells of the skin. This review examines data on the effects on the main molecular targets, including T-lymphocytes, keratinocytes, Langerhans cells, cytokine profile, epidermal barrier proteins. Data on the features of the pathogenetic effect of UVB-311 on the immune mechanisms of pathogenesis in atopic dermatitis were obtained. The issues of dosing by determining the minimum erythemic dose (MED) or skin phototype, methodology of procedures are discussed. Prospects for further study of photobiological aspects of UVB-311 action are determined.

Keywords: UVB-311, narrow-band UVB therapy, phototherapy, atopic dermatitis.

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

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

For citation: Zhilova MB, Gorodnichev PV. Narrow-band phototherapy in the treatment of atopic dermatitis: mechanisms of action, methodology of implementation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(6):43–53.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1293>



■ Атопический дерматит (АД) — наиболее распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся нарушением функции эпидермального барьера, воспалительной реакцией и дисбиозом микробиоты кожи [1]. В течение последних десятилетий отмечается существенный рост заболеваемости, особенно в развитых странах мира [2].

По данным ВОЗ, АД страдают не менее 230 миллионов человек по всему миру [3]. АД поражает мужчин и женщин всех рас, детей и взрослых, чаще возникает в семьях с другими атопическими заболеваниями [4, 5]. При этом страдают 15–20% детей и 3–4% взрослых [6]. Это приводит к высоким расходам на здравоохранение, а негативное влияние на качество жизни сопоставимо с такой патологией, как сахарный диабет и муковисцидоз [7].

АД имеет многофакторную природу с участием генетических факторов и триггеров окружающей среды. Генетические и экологические факторы взаимодействуют, способствуя различной степени нарушения эпидермального барьера, активации различных популяций Т-клеток и дисбиозу комменсальной микробиоты кожи, вызывающим различные клинические проявления. Заболевание имеет широкий спектр симптомов, ограничивает способность выполнять повседневную работу, вызывая психосоциальные расстройства и стигматизацию. Клинические проявления атопического дерматита зависят от возраста и стадии болезни. У детей раннего возраста преобладают экссудативные проявления, у взрослых наблюдается сдвиг в сторону хронического воспаления с гиперкератозом и лихенификацией. Основное значение среди генетических факторов отдают гену *FLG*, кодирующему белок кожного барьера филаггрин. Филаггрин способствует образованию белково-липидного конверта ороговевших клеток эпидермиса, предотвращая потерю воды и проникновение аллергенов и микроорганизмов через эпидермис [8]. Популяционная частота встречаемости мутаций гена *FLG* различна. По данным А. Otsuka (2017), около 20–30% пациентов несут нулевую мутацию гена *FLG* [9]. Нарушение кожного барьера является существенным фактором патогенеза и коррелирует с тяжестью данного заболевания [10]. По данным ряда авторов, субклиническая колонизация *S. aureus* наблюдается и в непораженной коже больных, коррелируя с нарушенной барьерной функцией кожи и степенью тяжести заболевания [11, 12].

Одним из ведущих звеньев патогенеза заболевания является иммунное воспаление в коже. В иммунопатогенезе заболевания отмечается стадийное переключение иммунного ответа на раздражитель. При островоспалительном течении в коже больных АД доминируют Th2-лимфоциты, продуцирующие IL-4, IL-13, IL-31. При хроническом течении обнаруживаются более выраженный гиперкератоз и акантоз, при этом сам клеточный инфильтрат состоит из макрофагов, CD4+ и небольшого количества CD8+-клеток. В этой стадии преобладает экспрессия Th1-цитокинов — IFN γ , IL-5, IL-12, IL-22 и одновременно отмечается выраженная инфильтрация кожи эозинофилами. IL-22 индуцирует гиперплазию эпидермиса и ингибирует терминальную дифференцировку кератиноцитов. Выделяемый активированными тучными клетками и базофилами гистамин вызывает зуд кожи [13, 14]. АД имеет ряд общих черт с псориазом, включая активацию Т-клеток

и гиперплазию эпидермиса. Однако существуют и значительные различия. При псориазе преобладает Th1/Th17-путь, при АД — преимущественно Th2 с некоторым компонентом поляризации в Th1.

Современная стратегия терапии АД основана на многоэтапном подходе, направленном на купирование зуда и установление контроля над заболеванием, а выбор лечения основывается в первую очередь на тяжести патологического процесса, с учетом возраста и сопутствующей патологии. Методы терапии включают топические препараты (эмоленты, глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина), антигистаминные препараты, системные иммунодепрессанты, фототерапию.

Раздел 1

Основные механизмы действия УФБ-311 на кожу

Методы фототерапии получили широкое внедрение в практику лечения атопического дерматита. К ним относят широкополосную средневолновую фототерапию (УФБ) с длиной волны 280–320 нм, узкополосную средневолновую ультрафиолетовую терапию с длиной волны 310–315 нм (УФБ-311), дальнейшую длинноволновую ультрафиолетовую терапию с длиной волны 340–400 нм (УФА-1), сочетанную (УФАБ) терапию, ПУВА-терапию (320–400 нм). Одним из наиболее распространенных и эффективных методов фототерапии является метод узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии (УФБ-311) [15].

Механизмы действия УФБ-311

В целом иммуномодулирующие свойства УФБ-облучения инициируются каскадом фотохимических реакций, начинающихся с поглощения энергии эндогенными хромофорами, включая ядерную ДНК, транс-урокановую кислоту и компоненты клеточных мембран. Немедленные эффекты однократного воздействия разрешаются через 48–72 часа после облучения. Отсроченные эффекты ультрафиолетового излучения включают ингибирование как адаптивного, так и врожденного иммунного ответа, что приводит к иммуносупрессии.

Основными механизмами терапевтического действия УФБ при воспалительных заболеваниях кожи принято считать подавление иммунного воспаления в коже путем модуляции продукции цитокинов, индукции апоптоза в Т-клетках, апоптоза в кератиноцитах, подавления разных типов клеточного инфильтрата, ингибирование клеток Лангерганса и макрофагов, повреждение ДНК, повреждения клеточной мембраны, изомеризации хромофоров (урокановая кислота), индукции цитоплазматических факторов транскрипции [16–23].

Следует отметить, что точный механизм терапевтического действия УФБ-311 остается не до конца изученным. При этом большинство исследований механизма УФБ-311 было сосредоточено на изучении влияния на звенья патогенеза при псориазе. Однако метод УФБ-311 эффективен и при других иммуноопосредованных заболеваниях с иным механизмом, в частности при атопическом дерматите. В настоящем обзоре проведен анализ литературы с целью систематизации современных данных о влиянии ультрафиолетового спектра с длиной волны 311 нм на патологические процессы в коже при атопическом дерматите.

Лучи спектрального диапазона 310–315 нм проникают через эпидермис и в больших дозах могут достигать сосочкового слоя дермы. Однако, учитывая, что 90%

энергии поглощается эпидермисом, основные терапевтические эффекты обусловлены именно воздействием на эпидермальные структуры кожи. По данным ряда исследований, было показано, что УФБ-311 ингибирует пролиферацию и способен индуцировать апоптоз в кератиноцитах человека как *in vitro*, так и *in vivo* [24–29]. Однако при воздействии УФБ-311 необходимая доза для индуцирования апоптоза и гибели клеток при сравнении с воздействием широкополосным ультрафиолетовым излучением оказалась примерно в пять-десять раз выше. По данным Schindl и соавт., значительная степень апоптоза уже наблюдалась при дозах около 800–1000 мДж/см² в зависимости от изучаемых типов клеток и условий облучения [24]. Отдельными авторами было установлено, что апоптотическая доза УФБ-311 была схожа с минимальной эритемной дозой (МЭД) у европейцев, что указывает на то, что вызванная ультрафиолетовым излучением эритема может быть воспалительной реакцией на появление апоптотических клеток в нативном эпидермисе человека [30]. УФБ и УФБ-311 в эквивалентных дозах МЭД были одинаково эффективны у здоровых добровольцев в индуцировании экспрессии белков p53 и p16, являющихся регуляторами клеточного цикла, а также апоптоза [31]. Представляет интерес исследование, в котором было отмечено, что однократная низкая доза облучения УФБ-311 (100 и менее мДж/см²) в сочетании с ретиноидами ингибирует рост клеток *in vitro* в значительно большей степени, чем терапия только этими препаратами. Как предположили авторы, этот синергический эффект может быть частично опосредован гепарин-связывающим EGF-подобным фактором роста (НВ-EGF), который регулировался как при облучении УФБ-311, так и при лечении ретиноидами [32]. При исследовании однократного облучения УФБ-311 было отмечено ингибирование роста клеток эпидермиса *in vivo* после дозы, равной или превышающей 200 мДж/см², при этом ингибирование пролиферации кератиноцитов после однократной дозы УФБ-311 длилось менее 48 часов. Авторы отмечают, что для ингибирования кератиноцитов доза должна быть повышена до 400 мДж/см² [32]. Облучение УФБ-311 дозами, индуцирующими апоптоз, сильно меняло морфологию культивируемых кератиноцитов как на поверхности клеток, так и внутриклеточно. Возникла дезинтеграция ядерных и клеточных мембран, вакуолизация цитоплазмы. УФБ-311 также вызывало значительную перестройку цитоскелета, вызывая истончение микрофиламентов и их перераспределение на периферию клетки [29]. Экспериментальные исследования показали, что иммуномодулирующие эффекты фототерапии проявляются через модифицированную экспрессию цитокинов со снижением IL-5, IL-13 и IL-31, индукцией апоптоза Т-клеток и уменьшением количества дендритных клеток. УФБ-311 повреждает ДНК и индуцирует апоптоз эпидермальных Т-лимфоцитов путем активации рецепторов смерти, а также ингибирует высвобождение цитокинов и реакцию Th1 и Th2. Отмечалось снижение экспрессии генов, кодирующих Th2-ассоциированные хемокины и цитокины (IL-13, CCL11, CCL17, CCL18, CCL22), снижение IL-10 было несущественным. Экспрессия гена IL-22, значительно увеличенная по сравнению с нормальной кожей, достоверно снижалась после УФБ-311 ($p < 0,05$). Экспрессия мРНК Th1-ассоциированного цитокина IFN- γ и интерферон-индуцированных белков MX-1 и CXCL-10 была

увеличена в коже до лечения, но достоверно значимого снижения после курса УФБ-311 не отмечалось ($p > 0,05$) [16–18, 33, 34].

Разрушение клеточных мембран культивируемых клеток при облучении УФБ-311 характеризовалось значительными изменениями содержания клеточных липидов. По данным S. Mathias (1998), облучение УФБ-311-спектра привело к увеличению выработки керамидов, т. е. липидов, которые считаются преобразователями сигналов различных клеточных стрессоров, включая активные формы кислорода, цитокины, воздействие химиотерапевтических агентов, облучение или экзогенные липополисахариды. Повышенный уровень керамидов способен провоцировать остановку клеточного цикла и/или апоптоз в различных типах клеток, что позволяет авторам предположить, что перепроизводство керамидов после воздействия УФБ-311 может быть еще одним механизмом индукции апоптоза в облученных клетках [35].

Отдельными авторами было высказано предположение, что повышенный синтез керамидов после облучения УФБ-311 в клетках, подвергающихся апоптозу, оказывает положительный эффект в восстановлении аномального липидного состава эпидермиса у пациентов, страдающих атопическим дерматитом или псориазом [36]. Несмотря на то, что однократное облучение УФБ-311 увеличило содержание керамидов в эпидермисе только на короткое время, исследователями было высказано предположение, что повторное воздействие УФБ-311 может привести к длительному увеличению содержания керамидов в коже. Следовательно, этот нежелательный эффект с точки зрения отдельных клеток может оказывать положительный терапевтический эффект для пациентов, страдающих определенными заболеваниями кожи [37].

Иммуногистохимическая оценка белков терминальной дифференцировки филаггрина (FLG), лорикрина (LOR), инволюкрина (IVL) выявила явное увеличение их экспрессии в кератиноцитах зернистого слоя у пациентов с атопическим дерматитом, которые получали УФБ-311 [34]. Было также показано, что лечение УФБ уменьшает колонизацию золотистого стафилококка в коже пациентов с атопическим дерматитом [38]. Воздействие УФБ-311-излучения снижало выработку суперантигенов и изменяло уровни мРНК антимикробных пептидов [39].

В экспериментальных исследованиях на мышах было показано влияние спектральных диапазонов УФБ и УФБ-311 на уровень клеток Лангерганса, уровень урокановой кислоты, контактную гиперчувствительность в коже и уровень общего IgE в крови. Облучение проводилось три раза в неделю в течение 6 недель в дозе 500 Дж/м² или 1000 Дж/м² методом УФБ или в дозе 3000 Дж/м² УФБ-311. Каждая доза была субэритемной. Количество клеток Лангерганса в эпидермисе было уменьшено более чем на 50% после 2 недель облучения источником УФБ и на 20% после облучения УФБ-311. Продолжающееся облучение в течение 6 недель не привело к дальнейшему снижению числа Лангерганса при воздействии УФБ, но заметно снизилось до 40% при УФБ-311. Воздействие УФБ привело к удвоению толщины эпидермиса в течение 6 недель облучения, в то время как воздействие УФБ-311 не влияло на толщину эпидермиса. Конверсия *транс*- в *цис*-урокановую кислоту наблюдалась с источниками как УФБ, так и УФБ-311.

Показатели *цис*-урокановой кислоты стали возвращаться к исходному уровню после 4 недель воздействия УФБ-311, несмотря на продолжающееся облучение. Как наблюдалось после однократного воздействия, реакция контактной гиперчувствительности была значительно снижена после 6 недель облучения УФБ, но не была зависима от УФБ-311, что указывает на отсутствие корреляции между уровнями *цис*-урокановой кислоты и реакцией контактной гиперчувствительности. Общие уровни иммуноглобулина в сыворотке крови оставались неизменными в течение 6 недель облучения УФБ или УФБ-311, но титры IgE значительно увеличивались во всех случаях в первые 2 недели облучения, что указывает на возможный сдвиг к Th2. Таким образом, широкополосное воздействие УФБ вызывало ряд кожных и системных реакций, которые, вероятно, зависимы от дозы, в то время как воздействие УФБ-311 вызывало только некоторые из этих реакций [40].

Ряд авторов указывает на критическую иммунорегуляторную роль клеток Лангерганса в УФБ-311-индуцированном подавлении иммунного ответа в коже. В исследованиях на мышах изучались клеточные механизмы УФБ-311-индуцированной иммуносупрессии, включая их влияние на миграцию клеток Лангерганса. Облучение УФБ-311 индуцировало миграцию эпидермальных клеток Лангерганса из кожи к дренированным лимфатическим узлам в зависимости от времени и дозы. Экспериментальное исследование подтвердило, что именно эпидермальные клетки Лангерганса, а не кожные дендритные клетки Langerin+, участвуют в иммуносупрессии под влиянием УФБ-311 [41].

Установлено влияние УФБ-311 на состав клеточного инфильтрата при atopическом дерматите в сосочковой дерме. Сравнительный анализ до и после фототерапии выявил значительное снижение экспрессии генов CD3 и CD8 Т-клеток ($p < 0,001$) и значительное снижение экспрессии генов разных типов дендритных клеток, включая миелоидные (CD11c) ($p < 0,05$), «резидентные» (CD1c)+++($p < 0,001$), плазмоцитоидные (BDCA-2) ($p < 0,01$) и зрелые (CD83) ($p < 0,01$). Показатели экспрессии генов воспалительных дендритных эпидермальных клеток, эозинофилов (основной основной белок (MBP) и тучных клеток (триптаза) также значимо снижались после УФБ-311 ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) [34].

Безопасность и дозиметрия

УФБ-311-терапия, как правило, считается относительно безопасной и хорошо переносимой. Однако крупные клинические исследования долгосрочной безопасности проводились только у пациентов с псориазом, при этом не установлена частота побочных эффектов из-за отсутствия широких исследований с длительным последующим наблюдением у пациентов с atopическим дерматитом. Ближайшие побочные эффекты воздействия ультрафиолетового излучения развиваются в течение 6–24 часов после воздействия. Наиболее частыми являются эритема, зуд, ксероз кожи, образование пузырей. Другими менее распространенными реакциями являются гипертрихоз, гиперпигментация, полиморфная сыпь на коже и другие проявления фоточувствительности. Отдаленные побочные эффекты характеризуются развитием симптомов фотостарения кожи, риск развития злокачественных опухолей кожи при УФБ-311 не установлен [42, 43].

Как правило, фототерапия при распространенных формах и генерализованном поражении проводится в общей УФ-кабине. Для минимизации неблагоприятных хронических и острых эффектов при облучении всего кожного покрова без ущерба для эффективности лечения требуется точная дозиметрия терапевтического УФ-излучения [44]. Для количественной оценки полученной дозы УФ-излучения используется единица Дж/см² либо в более низких дозах — мДж/см². Термин доза (Дж/см²) определяет отношение энергии ультрафиолетового излучения на единицу площади поверхности в течение определенного промежутка времени, т.е. интенсивности УФ-излучения на поверхность площади за единицу времени. $1 \text{ джоуль} = 1 \text{ Вт/см}^2/\text{секунду}$. Интенсивность излучения на поверхности кожи обычно измеряется в единицах мощности на единицу площади (Вт/см²), при более низких дозах измеряется в мВт/см² [45].

В 2002 г. опубликовано руководство по дозиметрии, в котором обобщен накопленный опыт в том, как наилучшим образом обеспечить точное измерение дозы УФ-излучения [46]. До начала терапии с целью оптимального терапевтического воздействия необходимо определение соответствующей начальной дозы. Это может быть сделано на основании определения фототипа кожи либо путем измерения минимальной эритемной дозы (МЭД). Под минимальной эритемной дозой понимают дозу ультрафиолетового излучения, необходимого для возникновения минимальной эритемы с четкими границами в пределах облученных полей. Дозирование осуществляется методом Горбачева-Дақфельда. МЭД определяют на закрытом от солнца участке кожного покрова, чаще всего области живота, спины, ягодиц либо внутренней поверхности предплечья с фиксированного расстояния от излучателя до облучаемой части тела. Биодозиметр фиксируют на туловище. Поочередно через определенные промежутки времени либо на основании определенной дозы облучения в Дж/см² либо в секундах облучают кожу через шесть отверстий биодозиметра путем открывания заслонкой окошечек. Результат определяется через 24 часа после манипуляции. Минимальной эритемной дозой считается доза УФ-излучения, при которой появилась минимальная эритема с четкими границами. Показано, что минимальная доза эритемы у белых людей варьирует примерно в четыре раза [47]. Вторым вариантом определения начальной дозы облучения является оценка по фототипу кожи. Большинство врачей и исследователей используют простую визуальную оценку 6 фототипов кожи по Т. Фитцпатрику. Эта школа классифицирует тип кожи в соответствии с цветом кожи и ее реакцией на воздействие солнца [48]. Оценка фототипа сочетает в себе два разных типа кожной реакции — образование эритемы и способность загорать — и является субъективной. Ряд авторов подтверждает, что фототип кожи и МЭД коррелируют, хотя и со значительным перекрытием между фототипами [49–52]. В то время как другими авторами не подтверждается надежность определения МЭД как предиктора УФ-индуцированной эритемы [53–55]. Важным требованием для точного определения МЭД является плотное прикосновение контактных отверстий дозиметра к коже. При проведении МЭД необходимо также учитывать, что чувствительность разных участков кожного покрова к ультрафиолетовому излучению у одного человека может различаться примерно в 1,5 раза [56]. А кожа на туловище, как правило,

более чувствительна, чем на конечностях [57]. После определения МЭД начальная доза лечения обычно определяется в диапазоне 50–70% от МЭД. Однако следует учитывать, что регресс высыпаний происходит быстрее на туловище сравнительно с нижними конечностями, что связано с большей толщиной рогового слоя и более высокой степенью пигментации кожи [58]. На важность правильного определения МЭД указывает D.M. Clarkson (2006). Тестирование проводится в проекции максимальной интенсивности ламп, в частности, в области туловища, либо предплечья, либо ягодиц, так как в нижней части кабины интенсивность УФ-ламп падает [59]. По результатам дозиметрии на манекенах было показано, что в общей УФ-кабине большая часть кожного покрова получает 70% максимальной дозы. Более высокие уровни облучения отмечены на наружных поверхностях плеч и предплечий, а также области задней поверхности бедра [59, 60].

При этом отмечено, что физиологические выступы туловища, находящиеся под углом к плоскости ламп, таких как верхние части бедер и плеч, получают меньшие дозы; дозы боковой поверхности туловища могут достигать только 50% от максимальной, поскольку область защищена руками. Такие области, как подмышечные впадины, пах и ладони рук, могут получать только около 30% максимальной дозы [60]. Доза УФ-излучения

для лица снижена у высоких пациентов. Для лучшего поглощения кожей в кабинках для фототерапии используются отражатели, изготовленные из алюминия [61]. Доза, которую пациент получает во время воздействия ультрафиолетового излучения, должна быть как можно ближе к предписанной. Все существующие методики предполагают компетентную калибровку установок фототерапии. Светоотдача и производительность люминесцентных ламп зависят от температуры лампы. По этой причине лампы должны быть включены на достаточное время (обычно около 5 мин), чтобы обеспечить стабилизацию выходного сигнала перед проведением измерений [62]. При определении МЭД необходимым условием является ношение необходимых средств индивидуальной защиты, обеспечивающих надлежащее экранирование открытых участков, включая область головы, шеи, глаз. Как правило, используются спецодежда и перчатки, дополняемые солнцезащитным кремом с высоким коэффициентом защиты [63]. Важным моментом при определении МЭД является выбор оборудования для дозиметрии. В настоящее время используются как непосредственно УФ-кабина или УФ-панель, в которой пациент будет проходить лечение, так и ручные УФ-дозиметры. Отдельные авторы при сравнении определений МЭД полуавтоматизированным ручным прибором и обычным методом МЭД (УФ-непрозрачный

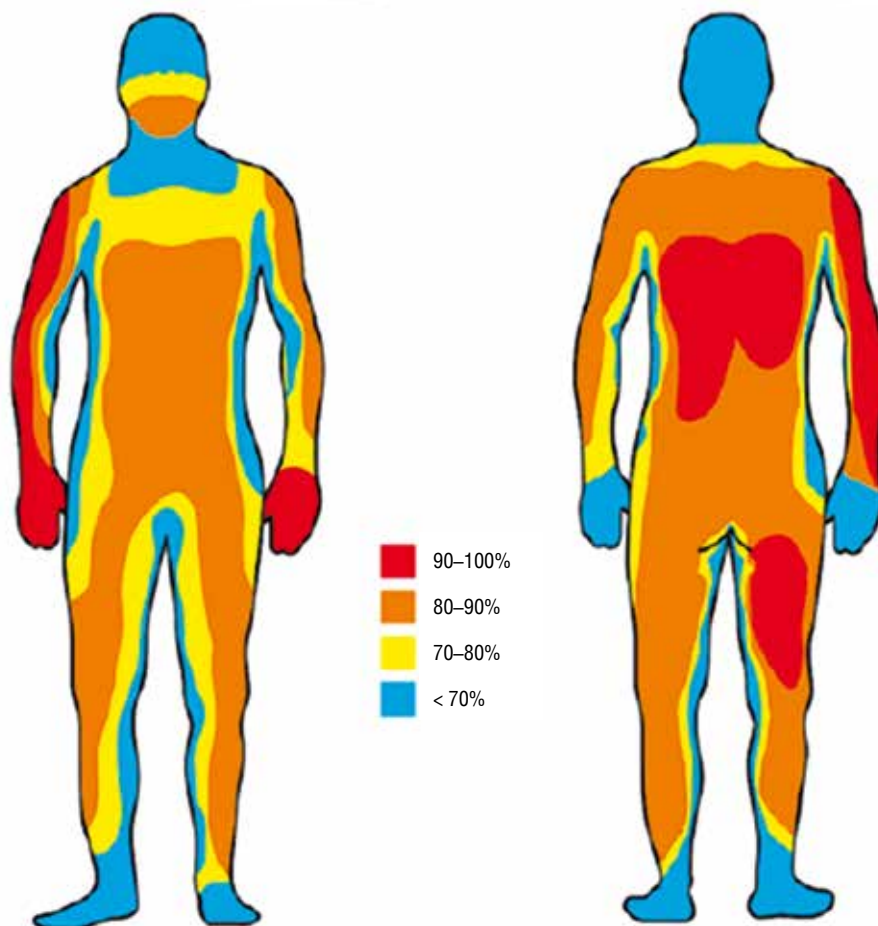


Рисунок. Относительное распределение дозы ультрафиолетового излучения на поверхности манекена (Diffey BL, 1977)

Figure. Relative dose distribution of the ultraviolet ray irradiation on the mannequin surface (Diffey BL, 1977)

шаблон и панель УФБ-люминесцентных ламп), назначая тот же режим дозирования у 24 пациентов, получавших лечение УФБ-311, показали, что при применении полуавтоматического ручного прибора МЭД была ниже, чем с использованием обычного метода ($P < 0,001$; $r = 0,97$). Средняя разница между методами составила 165 мДж/см², что могло продлить курс лечения на 2–3 процедуры [64]. Особыми вариантами определения МЭД являются клинические случаи, когда МЭД не была выявлена либо все тестовые участки были положительными [65]. Авторы предполагают, что если реакция на самую низкую дозу очень слабая, истинная МЭД не будет намного ниже самой низкой дозы. Если все тестовые участки УФБ-311 отрицательные, то в качестве МЭД рекомендуется использовать самую высокую тестовую дозу облучения. Если все тестовые участки УФБ-311 являются положительными, необходимо исключить ранее не выявленный фотодерматоз.

Влияние измерения МЭД на эффективность лечения неизвестно. В целом начальные дозы, основанные на фототипе кожи, как правило, могут быть слишком низкими для большинства пациентов, чтобы свести к минимуму риск развития эритемы у меньшинства пациентов после первой дозы. В австрийском исследовании сравнивались 2 разные начальные дозы: 35% МЭД против 70% МЭД на разные половины туловища. Авторы этого сравнения пришли к выводу, что, поскольку режим с более низкой начальной дозой был эффективен с медианой всего 4 дополнительных процедуры, не было важного преимущества в использовании более высокой начальной дозы [66]. По результатам исследования А. Drummond (2003) было показано, что при сравнении результатов фототерапии при использовании начальной дозы на основе МЭД и фототипа кожи никаких существенных различий обнаружено не было, но дополнительные факторы, отличные от метода выбора начальной дозы, вероятно, повлияли на результаты лечения [67]. В другом исследовании авторы предположили, что начальная доза на основе определения МЭД может повысить эффективность лечения, при этом потребовалось 26 процедур в группе УФБ-311 при определении начальной дозы на основе МЭД по сравнению со средним значением 29 процедур при начальной дозе на основе фототипа кожи. Средняя разница в количестве процедур составила 3 (от 2 до 8); $P = 0,25$ [68]. Несмотря на длительное использование в практике, до сих пор не определены стандартизированные схемы лечения АД с использованием спектра 311 нм. По мнению ряда авторов, наличие у пациентов АД может быть связано с повышенной фоточувствительностью, либо с более низким порогом эритемы, вызванной УФБ, либо с наличием обоих факторов [69, 70]. Шотландскими авторами было проведено рандомизированное сравнительное исследование группы из 210 больных псориазом, получавших УФБ-311 с режимом 3 раза в неделю. Использовались три методики назначения начальной дозы: начальная доза 70% МЭД, 50% МЭД и фиксированная начальная доза (не основанная на МЭД) для всех пациентов с фототипом кожи от I до IV. Начальная доза на основе фототипа в среднем составила 140 мДж/см². 16 пациентов получали более низкую начальную дозу, чем фиксированная. Из этих 16 пациентов 9 начали лечение с начальной дозы облучения 100 мДж/см², 6 — при 70 мДж/см² и 1 — при 50 мДж/см². У одного пациента с начальной дозой, не основанной

на МЭД, было обнаружено, что МЭД ниже самой низкой тестовой дозы (25 мДж/см²), и эта доза вызвала эритему и отек на месте тестирования. Последующее обследование подтвердило у пациента хронический актинический дерматит. Не было обнаружено заметной разницы между группами в изменении PASI от исходного уровня до 15-го посещения лечения ($P = 0,74$) или в изменении PASI от исходного уровня до конца курса лечения ($P = 0,39$). Не было обнаружено заметной разницы между группами в изменении качества жизни, измеренного с помощью PDI ($P = 0,82$). Среднее количество процедур составило 31 процедуру для группы 70% МЭД, 29 — для группы 50% МЭД и 32 — для группы начальной дозы, не основанной на МЭД. Что касается анализа количества процедур, авторы не обнаружили существенных различий при анализе на основе каждого протокола. Не было установлено существенной разницы в эффективности между различными режимами начальной дозы, сравниваемыми в этом исследовании. Авторы предположили, что применение начальной более низкой дозы может привести к большей индукции толерантности, что, вероятно, снизит эффективность терапии [71]. В ряде исследований было установлено, что режимы с более низкой интенсивностью: более низкая начальная доза, более низкие дополнительные дозы во время курса или более низкая частота проведения процедур — менее эффективны, чем режимы с более высокой дозой и частотой проведения фототерапии [73–76]. В одном исследовании было сделано заключение о недоказанной пользе более интенсивных режимов 5 раз в неделю ввиду большей частоты развития эритемы [77].

Схемы терапии. В настоящее время схемы лечения АД методом УФБ-311 в мировой практике не установлены. Ведущие национальные общества дерматовенерологов рекомендуют для лечения АД схемы лечения псориаза, используя в качестве начальной дозы 50–70% от МЭД. По данным Н. Cameron (2002) и соавт., оптимальной начальной дозой облучения является доза 70% от МЭД, с увеличением на 10–20% при каждом воздействии. При определении МЭД у пациентов с фототипом кожи I и II вводимые дозы составили 25, 50, 70, 100, 140, 200, 280 и 390 мДж/см². Для пациентов с III типом максимальные дозы облучения составили 550 и 770 мДж/см² [77]. Определение МЭД — не единственный фактор, влияющий на терапевтический эффект, но единственный метод, который может выявить случаи повышенной фоточувствительности. Если хотя бы один случай тяжелой эритемы будет предотвращен из-за повышенной фоточувствительности, то проведение МЭД может быть крайне необходимым. С целью лучшей визуализации определения МЭД проводится на наиболее светочувствительных областях тела, включая спину [78, 79].

Заключение

Результаты исследований, приведенные в текущем обзоре, позволили выявить особенности действия УФБ-311-спектра на клеточные мишени у пациентов с атопическим дерматитом. Это подавление пролиферации кератиноцитов, апоптоз Т-лимфоцитов, стимуляция антимикробных пептидов, подавление продукции цитокинов, влияние на барьерную функцию кожи, экспрессию филаггрина и других барьерных белков, на продукцию IL-31, вовлеченного в патогенез

зуда, воздействие на разные типы клеток воспалительного инфильтрата. При этом индукция апоптоза Т-клеток, по-видимому, является наиболее важным механизмом иммуносупрессии, вызванной УФБ-311. Важной особенностью механизма действия УФБ-311 является воздействие как на Th1-, так и на Th2-пути, что позволяет использовать метод при любых формах заболевания. Однако, учитывая, что наибольший терапевтический потенциал реализуется через механизмы Th1, целесообразно применять этот метод при хроническом поражении кожи. По данным мировой литературы, отсутствует общепринятая методика расчета начальных доз и режима облучения при АД. Несмотря на большое

число исследований, проблеме дозиметрии при atopическом дерматите до настоящего времени не уделялось должного внимания. Важность понимания целей терапии, правильного подбора начальной и текущих доз облучения, предотвращения нежелательных явлений, в том числе тяжелых фотодерматитов, режима проведения процедур имеет очень важное значение для повышения эффективности и безопасности лечения методом УФБ-311. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на изучение влияния УФБ-311 на новые молекулярные мишени при АД, совершенствование текущей терапии путем минимизации развития нежелательных явлений. ■

Литература/References

- Weidinger S, Beck L, Bieber T, Kabashima K, Irvine A.D. Atopic dermatitis. *Nat. Rev. Dis. Primers Nat Rev Dis Primer.* 2018;4(1):1. doi: 10.1038/s41572-018-0001-z
- Bieber T. How to define atopic dermatitis? *Dermatol Clin.* 2017;35(3):275–281. doi: 10.1016/j.det.2017.02.001.
- Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1527–1534. doi: 10.1038/jid.2013.446
- Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One.* 2012;7:e39803. doi: 10.1371/journal.pone.0039803
- Waldman AR, Ahluwalia J, Udkoff J, Borok JF, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis. *Pediatr Rev.* 2018;39(4):180–193. doi: 10.1542/pir.2016-0169
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387(10023):1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
- Drucker AM, Wang AR, Qureshi AA. Research gaps in quality of life and economic burden of atopic dermatitis: the National Eczema Association burden of disease audit. *JAMA Dermatol.* 2016;152(8):873–874. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.1978
- Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):751–762. doi: 10.1038/jid.2011.393
- Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P, Seidel JA, Honda T, Kabashima K. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Rev.* 2017;278(1):246–262. doi: 10.1111/immr.12545
- Addor FA, Takaoka R, Rivitti EA, Aoki V. Atopic dermatitis: correlation between non-damaged skin barrier function and disease activity. *Int J Dermatol.* 2012;51(6):672–676. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05176.x
- Tot JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkom A, van Buuren EJ, Pacman S. Prevalence and chances of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(4):687–695. doi: 10.1111/bjd.14566
- Jinnestål CL, Belfrage E, Bäck O, Schmidtchen A, Sonesson A. Violation of the skin barrier correlates with colonization of *Staphylococcus aureus* and sensitization to skin microbial antigens in adult patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2014;53(1):27–33. doi: 10.1111/ijd.12198
- Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Елисеева Т.И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии. *Педиатрия.* 2017.96.2:128–135. [Balabolkin II, Bulgakova VA, Eliseeva TI. Atopicheskij dermatit u detej: immunologicheskie aspekty patogeneza i terapii. *Pediatrija.* 2017.96.2:128–135 (In Russ.)]
- Sabat R, Wolk K, Loyal L, Döcke WD, Ghoreschi K. T cell pathology in skin inflammation. *Semin Immunopathol.* 2019;41(3):359–377. doi: 10.1007/s00281-019-00742-7
- Pérez-Ferriols A, Aranegui B, Pujol-Montcusí JA, Martín-Gorgojo A, Campos-Domínguez M, Feltes RA, et al. Phototherapy in atopic dermatitis: a systematic review of the literature. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(5):387–401. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2014.12.017
- Krueger JG, Wolfe JT, Nabeya RT, Vallat VP, Gilleaudeau P, Heftler NS, et al. Successful ultraviolet B treatment of psoriasis is accompanied by a reversal of keratinocyte pathology and by selective depletion of intraepidermal T cells. *J Exp Med.* 1995;182(6):2057–2068. doi: 10.1084/jem.182.6.2057.
- Schade N, Esser C, Krutmann J. Ultraviolet B radiation-induced immunosuppression: molecular mechanisms and cellular alterations. *Photochem Photobiol Sci.* 2005;4(9):699–708. doi: 10.1039/b418378a
- Novák Z, Bérces A, Rontó G, Pállinger E, Dobozy A, Kemény L. Efficacy of different UV-emitting light sources in the induction of T-cell apoptosis. *Photochem Photobiol.* 2004;79(5):434–439. doi: 10.1562/ra-003r.1
- Kasahara S, Aizawa K, Okamiya M, Kazuno N, Mutoh S, Fugo H, Cooper EL, Wago H. UVB irradiation suppresses cytokine production and innate cellular immune functions in mice. *Cytokine.* 2001;14(2):104–111. doi: 10.1006/cyto.2001.0849
- Sethi G, Sodhi A. Role of p38 mitogen-activated protein kinase and caspases in UV-B-induced apoptosis of murine peritoneal macrophages. *Photochem Photobiol.* 2004;79:48–54.
- Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol.* 1999;140(6):995–1009. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02898.x
- Wenk J, Brenneisen P, Meewes C, et al. UV-induced oxidative stress and photoaging. *Curr Probl Dermatol.* 2001;29:83–94. doi: 10.1159/000060656.
- Schweitzger N, Gruber-Wackernagel A, Reginato E, et al. Levels and function of regulatory T cells in patients with polymorphic light eruption: relation to photohardening. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):519–526. doi: 10.1111/bjd.13930
- Schindl A, Klosner G, Hönigsmann H, Jori G, Calzavara-Pinton PC, Trautinger F. Flow cytometric quantification of UV-induced cell death in a human squamous cell carcinoma-derived cell line: dose and kinetic studies. *J Photochem Photobiol B.* 1998;44(2):97–106. doi: 10.1016/s1011-1344(98)00127-4
- Aufiero BM, Talwar H, Young C, Krishnan M, Hatfield JS, Lee HK, Wong HK, Hamzavi I, Murakawa GJ. Narrow-band UVB induces apoptosis in human keratinocytes. *J Photochem Photobiol B.* 2006;82(2):132–139. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2005.08.011

26. Luo S, Peng Z, Zheng Y, Zhang L, Feng Y, Wang G. Synergistic effects of acitretin and narrow-band UVB on inducing the expression of heparin-binding epidermal-growth-factor-like growth factor in normal human keratinocytes. *Arch. Dermatol. Res.* 2007;299(8):409–413. doi: 10.1007/s00403-007-0768-3
27. Reich A, Lehmann B, Meurer M, Muller DJ. Structural alterations provoked by narrow-band ultraviolet B in immortalized keratinocytes: assessment by atomic force microscopy. *Exp Dermatol.* 2007;16(12):1007–1015. doi: 10.1111/j.1600-0625.2007.00623.x
28. Reich A, Meurer M, Viehweg A, Muller DJ. Narrow-band UVB-induced externalization of selected nuclear antigens in keratinocytes: implications for lupus erythematosus pathogenesis. *Photochem Photobiol.* 2009;85(1):1–7. doi: 10.1111/j.1751-1097.2008.00480.x
29. Reich A, Schwudke D, Meurer M, Lehmann B, Shevchenko A. Lipidome of narrow-band ultraviolet B irradiated keratinocytes shows apoptotic hallmarks. *Exp Dermatol.* 2010;19(8):e103-10. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.01000.x
30. Gloor M, Scheroltzke A. Age dependence of ultraviolet light-induced erythema following narrow-band UVB exposure. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed* 2002;18(3):121–126. doi: 10.1034/j.1600-0781.2002.00756.x
31. Tjioe, M.; Smiths, T.; van de Kerkhof, P.C.M.; Geritsen, M.J.P. The differential effect of broad band vs. narrow-band UVB with respect to photodamage and cutaneous inflammation. *Exp. Dermatol* 2003;12(6):729–733. doi: 10.1111/j.0906-6705.2003.00057.x
32. Luo S, Peng Z, Zheng Y, Zhang L, Feng Y, Wang G. Synergistic effects of acitretin and narrow-band UVB on inducing the expression of heparin-binding epidermal-growth-factor-like growth factor in normal human keratinocytes. *Arch. Dermatol. Res.* 2007;299(8):409–413. doi: 10.1007/s00403-007-0768-3
33. Morita A, Werfel T, Stege H, Ahrens C, Karmann K, Grewe M, et al. Evidence that singlet oxygen-induced human T helper cell apoptosis is the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. *J Exp Med.* 1997;186(10):1763–1768. doi: 10.1084/jem.186.10.1763
34. Tintle S, Shemer A, Suñez-Faricas M, Fujita H, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, et al. Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):583-93.e1-4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.042
35. Mathias S, Pena LA, Kolesnick RN. Signal transduction of stress via ceramide. *Biochem. J.* 1998;335 (Pt 3)(Pt 3):465–480. doi: 10.1042/bj3350465.
36. Wefers H, Melnik BC, Flür M, Bluhm C, Lehmann P, Plewig G. Influence of UV irradiation on the composition of human stratum corneum lipids. *J Invest Dermatol.* 1991;96(6):959–962. doi: 10.1111/1523-1747.ep12476124
37. Reich A, Mędrek K. Effects of narrow band UVB (311 nm) irradiation on epidermal cells. *Int J Mol Sci.* 2013;14(4):8456–8466. doi: 10.3390/ijms14048456
38. Faergemann J, Larkö O. The effect of UV-light on human skin microorganisms. *Acta Derm Venereol.* 1987;67(1):69–72.
39. Gambichler T, Skrygan M, Tomi NS, Altmeyer P, Kreuter A. Changes of antimicrobial peptide mRNA expression in atopic eczema following phototherapy. *Br J Dermatol.* 2006;155:1275–1278. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07481.x
40. el-Ghorr AA, Norval M, Lappin MB, Crosby JC. The effect of chronic low-dose UVB radiation on Langerhans cells, sunburn cells, urocanic acid isomers, contact hypersensitivity and serum immunoglobulins in mice. *Photochem Photobiol.* 1995;62(2):326–332. doi: 10.1111/j.1751-1097.1995.tb05276.x
41. Taguchi K, Fukunaga A, Ogura K, Nishigori C. The role of epidermal Langerhans cells in NB-UVB-induced immunosuppression. *Kobe J Med Sci.* 2013;59(1):E1-9.
42. Clydesdale GJ, Dandie GW, Muller HK. Ultraviolet light induced injury: Immunological and inflammatory effects. *Immunol. Cell Biol.* 2001;79:547–568. doi: 10.1046/j.1440-1711.2001.01047.x
43. Svobodova A, Walterova D, Vostalova J. Ultraviolet light induced alteration to the skin. *Biomed. Pap.* 2006; 150(1):25–38. doi: 10.5507/bp.2006.003.
44. Amatiello H, Martin CJ. Ultraviolet phototherapy: Review of options for cabin dosimetry and operation. *Phys. Med. Biol.* 2006;51:299–309. doi: 10.1088/0031-9155/51/2/008.3
45. Moseley H, Allan D, Amatiello H, Coleman A, du Peloux Menagé H, Edwards C, Exton LS, Ferguson J, Garibaldinos T, Martin C, Mohd Mustapa MF. Guidelines on the measurement of ultraviolet radiation levels in ultraviolet phototherapy: report issued by the British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group 2015. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):333–350. doi: 10.1111/bjd.13937
46. Taylor DK, Anstey AV, Coleman AJ, Diffey BL, Farr PM, Ferguson J, et al; British Photodermatology Group. Guidelines for dosimetry and calibration in ultraviolet radiation therapy: a report of a British Photodermatology Group workshop. *Br J Dermatol.* 2002;146(5):755–763. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04740.x
47. Lock-Andersen J, Wulf HC. Threshold level for measurement of UV sensitivity: reproducibility of phototest. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996;12(4):154–161. doi: 10.1111/j.1600-0781.1996.tb00192.x
48. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;124:869–871.
49. Alora MB, Taylor CR. Narrow-band (311 nm) UVB phototherapy: an audit of the first year's experience at the Massachusetts General Hospital. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997;13(3):82–84. doi: 10.1111/j.1600-0781.1997.tb00118.x
50. Carretero-Mangolis C, Lim HW. Correlation between skin types and minimal erythema dose in narrowband UVB (TL-01) phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17(5):244–246. doi: 10.1034/j.1600-0781.2001.170508.x
51. Henriksen M, Na R, Agren MS, Wulf HC. Minimal erythema dose after multiple UV exposures depends on pre-exposure skin pigmentation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004;20(4):163–169. doi: 10.1111/j.1600-0781.2004.00104.x
52. Ravnbak MH, Philipsen PA, Wulf HC. The minimal melanogenesis dose/minimal erythema dose ratio declines with increasing skin pigmentation using solar simulator and narrowband ultraviolet B exposure. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26(3):133–137. doi: 10.1111/j.1600-0781.2010.00508.x
53. Stern RS, Momtaz K. Skin typing for assessment of skin cancer risk and acute response to UV-B and oral methoxsalen photochemotherapy. *Arch Dermatol* 1984;120:869–873.
54. Gordon PM, Saunders PJ, Diffey BL, Farr PM. Phototesting prior to narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol.* 1998;139(5):811–814. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02505.x
55. Cox NH, Farr PM, Diffey BL. A comparison of the dose-response relationship for psoralen-UVA erythema and UVB erythema. *Arch Dermatol* 1989;125:1653–1657.
56. Waterston K, Naysmith L, Rees JL. Physiological variation in the erythema response to ultraviolet radiation and photoadaptation. *J Invest Dermatol* 2004;123(5):958–964. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23411.x
57. Leslie KS, Lodge E, Garioch JJ. A comparison of narrowband (TL-01) UVB-induced erythema response at different body sites. *Clin Exp Dermatol* 2005;30(4):337–339. doi: 10.1111/j.1365-2230.2005.01845.x
58. Wulf HC, Heydenreich J, Philipsen PA. Variables in full-body ultraviolet B treatment of skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26(3):165–169. doi: 10.1111/j.1600-0781.2010.00505.x
59. Clarkson DM, Franks L. The use of a simulated body shape for determination of patient dosimetry within whole body ultraviolet treatment cabinets. *Phys Med Biol* 2006;51(4):N51-8. doi: 10.1088/0031-9155/51/4/N01.
60. Diffey BL, Harrington TR, Davis A. The anatomical distribution of ultraviolet radiation in photochemotherapy. *Phys Med Biol* 1977;22:1014–1016.
61. Grimes DR, Martin CJ, Phanco G. Investigations of cabin design in UV phototherapy. *Med Phys* 2012;39(6):3019–3025. doi: 10.1118/1.4711812

62. Kane R, Sell H. Revolution in Lamps: A Chronicle of 50 Years of Progress. Lilburn, GA: Fairmont Press, 2001.
63. Ibbotson SH, Bilisland D, Cox NH et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004;151(2):283–297. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06128.x
64. Lynch M, Carroll F, Kavanagh A, Honari B, Collins P. Comparison of a semiautomated hand-held device to test minimal erythema dose before narrowband ultraviolet B phototherapy with the conventional method using matched doses *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(12):1696–1700. doi: 10.1111/jdv.12371.
65. Macfarlane L, Bhojru B, Ibbotson S, Dawe R. Practice when minimal phototoxic and minimal erythema doses are not determinable. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 2015;31(4):224–226. doi:10.1111/phpp.12172
66. Hofer A, Fink-Puches R, Kerl H, Wolf P. Comparison of phototherapy with near vs. far erythemogenic doses of narrow-band ultraviolet B in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998;138(1):96–100. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02032.x.
67. Drummond A, Torley D, Jamieson CA, Bilisland D. Narrowband ultraviolet B for psoriasis: 'to MED or not to MED', that is the question [abstract]. *Br J Dermatol*. 2003;149(suppl 64):2.
68. Rajpara S, White M. Impact of minimal erythema dose (MED) testing on TL01 treatment: a prospective study [abstract]. *British Photodermatology Group: Summaries of Papers*. *Br J Dermatol*. 2007;157(suppl 1): 134. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07852.x
69. ten Berge O, van Weelden H, Bruijnzeel-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.
70. 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
71. Dawe RS, Cameron HM, Yule S, Ibbotson SH, Moseley HH, Ferguson J. A randomized comparison of methods of selecting narrowband UV-B starting dose to treat chronic psoriasis. *Arch Dermatol*. 2011;147(2):168–174. doi: 10.1001/archdermatol.2010.286
72. Hofer A, Fink-Puches R, Kerl H, Wolf P. Comparison of phototherapy with near vs. far erythemogenic doses of narrow-band ultraviolet B in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998;138(1):96–100. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02032.x
73. Dawe RS, Wainwright NJ, Cameron H, Ferguson J. Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis: three times or five times weekly treatment? *Br J Dermatol*. 1998;138(5):833–839. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02221.x
74. Wainwright NJ, Dawe RS, Ferguson J. Narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy for psoriasis: which incremental regimen? *Br J Dermatol*. 1998;139(3):410–414. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02403.x
75. Kleinpenning MM, Smits T, Boezeman J, van de Kerkhof PC, Evers AW, Gerritsen MJ. Narrowband ultraviolet B therapy in psoriasis: randomized double-blind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens. *Br J Dermatol*. 2009;161(6):1351–1356. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09212.x
76. Dawe RS. Comparing narrowband ultraviolet B treatment regimens for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;161(6):1215–1216. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09394.x
77. Cameron H, Dawe RS, Yule S, Murphy J, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized, observer-blinded trial of twice vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2002;147(5):973–978. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04996.x
78. Rees JL, K Waterston, and L Naysmith, Response to Dawe. *Journal of investigative dermatology*. 2005;124(5):1078. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23704.x
79. Waterston K, L Naysmith, and JL Rees, Physiological variation in the erythema response to ultraviolet radiation and photoadaptation. *Journal of investigative dermatology*. 2004.123(5):958–964. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23411.x

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция, дизайн, написание статьи, окончательное одобрение рукописи — Жилова М.Б.; анализ литературных данных, анализ полученных результатов, редактирование — Гордничев П.В.

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, text writing, approval of the article — Maryanna B. Zhilova; Data analysis and interpretation, editing — Pavel V. Gorodnichev.

Информация об авторах

*Жилова Марьянна Борисовна — д.м.н.; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2545-2129>; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: zhilova@cnikvi.ru
Гордничев Павел Викторович — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; e-mail: gorpav@icloud.com

Information about the authors

*Maryanna B. Zhilova — MD, Dr. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2545-2129>; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: zhilova@cnikvi.ru
Pavel V. Gorodnichev — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; e-mail: gorpav@icloud.com

Статья поступила в редакцию: 12.11.2021
Принята к публикации: 30.11.2021
Дата публикации: 15.12.2021

Submitted: 12.11.2021
Accepted: 30.11.2021
Published: 15.12.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1292>

Генетические детерминанты резистентности *Mycobacterium leprae* к антимикробным препаратам

© Вербенко Д.А.*, Соломка В.С., Козлова И.В., Кубанов А.А.

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

Обзор посвящен развитию устойчивости возбудителя лепры — бактерии *Mycobacterium leprae* к терапии антимикробными препаратами (АМП), в первую очередь рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения. Особенностью лекарственной устойчивости лепры является сложность выявления, поскольку возбудитель заболевания не культивируется на искусственных средах, а используемые в настоящее время методы диагностики лекарственной устойчивости требуют длительного времени либо специального оснащения лабораторий и высокой квалификации персонала. Лекарственная устойчивость штамма *Mycobacterium leprae* даже к отдельным компонентам комбинированной лекарственной терапии приводит к развитию симптоматики заболевания, несмотря на применение противолепрозной терапии, что в свою очередь может стать причиной инвалидизации больного. В настоящее время в Российской Федерации не существует ни одного разрешенного к применению теста, выявляющего ДНК *Mycobacterium leprae*, а определение генетических детерминант резистентности проводится путем прямого секвенирования небольших участков генов *gyrA*, *folP* и *rpoB*. В то же время современные исследования выявляют рост числа резистентных к отдельным компонентам комбинированной лекарственной терапии штаммов *Mycobacterium leprae*. Использование технологий секвенирования нового поколения позволило выявить дополнительные генетические детерминанты резистентности лепры к компонентам комбинированной лекарственной терапии. Сложившаяся ситуация представляет актуальным использование систем быстрой идентификации для мониторинга наиболее распространенных генетических детерминант резистентности *Mycobacterium leprae*. Поиск литературы осуществлялся по ключевым словам в базах данных Scopus, PubMed и РИНЦ.

Ключевые слова: лепра, антимикробные препараты, *Mycobacterium leprae*, генетические детерминанты резистентности, лекарственная устойчивость, обзор.

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

Источник финансирования: исследования выполнены при финансовой поддержке Минздрава России в рамках выполнения государственного задания № 053-03-2021-124 на 2021 г.

Для цитирования: Вербенко Д.А., Соломка В.С., Козлова И.В., Кубанов А.А. Генетические детерминанты резистентности *Mycobacterium leprae* к антимикробным препаратам. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(6):54–62. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1292>



The genetic determinants of *Mycobacterium leprae* resistance to antimicrobial drugs

© Dmitry A. Verbenko*, Victoria S. Solomka, Irina V. Kozlova, Alexey A. Kubanov

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

The review is devoted to the appearance of resistance of a slowly developing disease — leprosy — to antimicrobial therapy (AMP), primarily recommended by the World Health Organization. The main danger of drug resistant leprosy is in the difficulty of identifying, since the causative agent of the disease is not cultivated on artificial media, and the methods for diagnosing drug resistance that are currently used take a long time. The drug resistance of the *Mycobacterium leprae* strain even to individual components of combination drug therapy result to the development of symptoms of the disease despite undergo anti-leprosy therapy, which in turn can cause the patient to become disabled. Currently, in the Russian Federation, there is no approved test for detecting *Mycobacterium leprae* DNA, and the determination of genetic determinants of resistance is carried out by sequencing genome regions determined by WHO recommendations: small *gyrA*, *folP* and *rpoB* genes loci. At the same time, modern studies in endemic regions reveal an increased level of *Mycobacterium leprae* strains resistant to individual components of combined drug therapy. The use of next generation sequencing (NGS) has made it possible to identify additional genetic determinants of leprosy resistance to the components of combination drug therapy. The current situation is relevant to antimicrobial drug resistance surveillance by using of quick identification systems for most frequent genetic resistance determinants of *Mycobacterium leprae*. The literature search was carried out using keywords in the Scopus, PubMed and RSCI databases.

Keywords: anti-leprosy drug, leprosy, *Mycobacterium leprae*, genetic determinants of resistance, drug resistance, review.

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding: the research was carried out with the financial support of the Russian Ministry of Health under state assignment № 053-03-2021-124.

For citation: Verbenko DA, Solomka VS, Kozlova IV, Kubanov AA. The genetic determinants of *Mycobacterium leprae* resistance to antimicrobial drugs. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(6):54–62.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1292>



Введение

Распространение устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антимикробным препаратам (АМП) является одной из десяти стоящих перед человечеством глобальных угроз здоровью населения [1]. Всемирная организация здравоохранения считает борьбу с антибиотикорезистентностью одной из важнейших проблем современного здравоохранения, документально обозначив ее еще в 2001 г. при разработке «Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам» [2].

Устойчивость к АМП развивается в результате генетических мутаций и закрепляется в популяции микроорганизмов под влиянием отбора. Именно поэтому стратегия борьбы с распространением антибиотикорезистентности предполагает комплексный подход: мониторинг резистентности микроорганизмов к АМП, применение различных АМП в терапии инфекционных заболеваний, а также разработку новых АМП. Видовое разнообразие микроорганизмов обширно: скорость приобретения генетически обусловленной антибиотикорезистентности для различных патогенных микроорганизмов может отличаться на порядки. Основное внимание научных исследований посвящено изучению патогенных микроорганизмов, способных к быстрому развитию устойчивости к АМП, — как правило, обладающих высокой скоростью размножения, способностью к горизонтальному распространению резистентности в популяции и т. п. [3, 4]. Однако длительное применение АМП способствует появлению резистентных штаммов микроорганизмов даже в случае медленно развивающихся заболеваний, таких как лепра [5–7].

Лепра — хроническое инфекционное заболевание, вызываемое *Mycobacterium leprae*, при котором поражаются кожа, периферическая нервная система и слизистые оболочки верхнего респираторного тракта [8]. Заболевание распространено в тропических странах, особенно в Индии, Филиппинах и Бразилии: на эти три страны в совокупности приходится чуть более 80% случаев заболевания во всем мире. В 2019 г. выявлено 202 256 новых случаев заболевания в 118 странах [1]. В Российской Федерации наблюдаются единичные случаи нового возникновения лепры, выявляемые в основном при трансграничном переносе из эндемичных стран [9]; в частности, специалистами ФГБУ «ГНЦДК» описаны особенности спорадических случаев заболевания лепрой [10, 11].

M. leprae — облигатный внутриклеточный организм, реплицирующийся достаточно медленно (один раз за две недели), развивающийся только при температуре от 27 до 33 °С, требующий для размножения использования ресурсов организма хозяина [12]. До настоящего времени не найден надежный способ культивирования *M. leprae* в искусственных средах [13]. Проявление клинических симптомов может наступить через 5–20 лет после инфицирования, в зависимости от типа заболевания, определяемого индивидуальной реакцией иммунной системы хозяина [14]. В течение этого периода бактерии размножаются в пораженных участках и разрушают структуры периферической нервной системы, что может привести к снижению или потере чувствительности и разрушению частей конечностей из-за повторных травм и незамеченных ран [8].

Иммуногистопатологическая классификация лепры описана Ridley и Jopling [15] и классифицирует заболе-

вание на 2 полярные группы: туберкулезная проказа (ТТ) и лепроматозная проказа (ЛЛ), с 3 промежуточными стадиями. В 1998 г. ВОЗ предложила классифицировать пациентов с лепрой на группы по количеству поражений кожи, бациллярному индексу и поражению нервов. Классификация затем была пересмотрена, и в настоящее время случаи олигобациллярной лепры определяются следующим образом: количество элементов поражения кожи от одного до пяти, без подтверждения присутствия бактерий в биоптате кожи, случаи мультибациллярной лепры: количество элементов поражения кожи более пяти; имеются поражения нервов (чистый неврит или любое количество поражений кожи и неврит); или подтверждается присутствие бактерий в биоптате кожи, независимо от количества элементов поражения кожи [1].

Геном *M. leprae* среди микобактерий имеет самый небольшой размер (3,3 МБ), содержит 1614 генов, кодирующих белки, и 1300 псевдогенов и некодирующих участков [16]. В ходе эволюции *M. leprae* утратила около 2000 генов из своего генома, в том числе те, продукты которых участвуют в жизненно важных метаболических путях, что может объяснить невозможность культивирования *M. leprae* в лабораторных условиях. Показано, что бактерии *M. leprae* способны к размножению не только в теле человека, но и у животных с пониженной температурой тела, таких как девятипоясные броненосцы, а также в подушечках лап мышей с ослабленным иммунитетом [12, 17]. Геном *M. leprae* высококонсервативен: между отдаленными родственными штаммами наблюдается менее 300 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) и только несколько SNP между близкими родственниками [18]. Сложная и уникальная клеточная стенка *M. leprae* состоит из ковалентно связанных пептидогликана, арабиногалактана и миколиновой кислоты, которые трудно разрушить, что объясняет сложность терапии и может являться одной из причин чрезвычайно низкой скорости репликации [19].

Фармакотерапия лепры

Моментом начала химиотерапии лепры, несмотря на низкую эффективность лечения и многочисленные нежелательные эффекты для пациента, можно считать применение сульфонов [20]. Монотерапию лепры бактериостатическим препаратом дапсон (4, 4'-диаминодифенилсульфон) проводили с момента его открытия в 1935 г. Известно, что мишенью дапсона является дигидроптероатсинтаза, ключевой фермент в биосинтезе фолиевой кислоты у бактерий, включая *M. leprae* [21, 22]. Особенностью метаболизма микобактерий является эндогенный синтез фолиевой кислоты, в то время как организм человека может усваивать фолиевую кислоту, поступающую извне. Дапсон является аналогом бактериального прекурсора парааминобензойной кислоты, которая конкурентно ингибирует биосинтез бактериальной фолиевой кислоты, воздействуя на дигидроптероатсинтазу [23].

Клофазимин, представляющий собой риминофеназиновое производное, был разработан в 50-х годах для лечения туберкулеза, однако в целях терапии лепры его использование начато с 1962 г. [24]. Клофазимин липофилен, очень медленно выводится из организма и обладает антимикробным (бактериостатическим), иммуномодулирующим и противовоспалительным действиями. Механизм антимикробного действия клофазими-

мина недостаточно изучен, и вероятно, плейотропен [19, 25], что может объяснить отсутствие резистентности микобактерий. Среди путей действия препарата предполагается блокирование транскрипции за счет прямого связывания с ДНК микобактерий, нарушения структуры и функции мембран (как напрямую, так и через лизосомальные фосфолипиды) и ингибирования транспорта ионов калия, повышения фагоцитарной активности макрофагов и синтеза лизосомальных ферментов. Клоfazимин обладает также противовоспалительным и иммуносупрессивным действием в отношении Т-хелперов I типа. Клоfazимин успешно используется при терапии штаммов микобактерий лепры, устойчивых к дапсону [26]. При исследованиях противотуберкулезной активности выявлен сильный аддитивный эффект препарата при сочетании с рядом антибиотиков: например, при сочетании клоfazимина с моксифлоксацином эффективность применения против резистентных культур *Mycobacterium tuberculosis* достигла 97% [25]. Препарат обладает выраженным побочным эффектом изменения цвета кожи и выделений, вызывает сухость кожи, диарею, боли в области живота; кроме того, в настоящее время клоfazимин не зарегистрирован в качестве лекарственного препарата, разрешенного к применению в Российской Федерации.

Открытие противолепрозной активности АМП рифампицина, а затем офлоксацина позволило расширить спектр применяемых фармакологических препаратов терапии лепры. Рифампицин связывается с бета-субъединицей ДНК-зависимой РНК-полимеразы бактерий, препятствуя ее присоединению к ДНК, и ингибирует транскрипцию РНК. Механизм действия фторхинолонов, к которым относится офлоксацин, основан на блокировке активности фермента ДНК-гиразы, которая играет решающую роль в репликации и транскрипции ДНК. ДНК-гираза — тетрамерный фермент, состоящий из двух субъединиц А (GyrA) и двух субъединиц В (GyrB). Высокая эффективность применения рифампицина и офлоксацина обеспечила выбор этих АМП в качестве препаратов выбора в составе комбинированной лекарственной терапии.

В 1981 г. для предотвращения распространения устойчивых к антимикробным препаратам штаммов *M. leprae* Всемирная организация здравоохранения разработала комбинированную лекарственную терапию (multidrug therapy, КЛТ) для лечения лепры, включающую сочетанное применение рифампицина, дапсона и клоfazимина [1]. В настоящее время именно этот вариант терапии лепры является общепринятым золотым стандартом терапии лепры. По данным ВОЗ, на 2018 г. длительность применения КЛТ в зависимости от типа заболевания составляет: для олигобациллярной лепры — 6, а для мультибациллярной — 12 месяцев. Другая схема КЛТ, рекомендованная Национальной программой борьбы с болезнью Гансена [27], предполагает более длительную продолжительность терапии и исключает клоfazимин в лечении олигобациллярной лепры. Частота рецидивов для этой схемы чрезвычайно низка. Альтернативные схемы КЛТ, предложенные Национальной программой борьбы с болезнью Гансена, могут включать Миноциклин вместо дапсона, кларитромицин как заменитель любого из лекарств или офлоксацин вместо клоfazимина [13].

Поскольку осуществление терапии лепры по рекомендованной ВОЗ схеме требует длительного времени,

а применяемые соединения обладают высокой токсичностью и вызывают нежелательные явления в отношении внутренних органов, проводится разработка новых подходов терапии и более эффективных схем с участием новых АМП с минимальным токсическим действием. Предприняты попытки разработки новых схем химиотерапии лепры с использованием комбинаций новых модифицированных АМП — Миноциклина, оксифлоксацина, монофлоксацина и пр. [26, 28].

Методы выявления устойчивости *Mycobacterium leprae* к антимикробным препаратам

Выявление штаммов лепры с лекарственной устойчивостью осложнено невозможностью культивирования *M. leprae* на искусственных питательных средах [12, 29]. Долгое время единственным методом выявления лекарственной устойчивости оставался метод Шепарда: сравнение количества микобактерий в подушечках лап мышей до начала и после проведения терапии [17]. Этот метод дорогой, трудоемкий и требует не менее 6–12 месяцев для получения результата. С развитием технологий полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирования ДНК были идентифицированы детерминанты антибиотикорезистентности *M. leprae* для рифампицина, дапсона и офлоксацина. Использование таких технологий позволило существенно увеличить чувствительность определения генетических детерминант устойчивости, что, в конечном итоге, позволило получать результаты в течение суток с использованием смешанных образцов ДНК *M. leprae* и пациента. Установлено, что лекарственная устойчивость развивается при возникновении мутаций в участках, определяющих возникновение резистентности (drug resistance-determining region) в определенных геномных локусах: *folP1* для дапсона, *groV* для рифампицина и *gyrA* для офлоксацина [30]. Для клоfazимина аналогичные детерминанты до сих пор не выявлены [31]. На основании анализа наиболее распространенных генетических детерминант устойчивости французскими специалистами разработан тест, сочетающий в себе ПЦР-амплификацию генетического материала *M. leprae* и аллель-специфичную гибридизацию. Тест позволяет выявлять устойчивость лепры к комбинированной лекарственной терапии и рекомендован к применению в случаях рецидива заболевания [32].

Развитие устойчивости микобактерий лепры к антимикробной терапии

На сегодняшний день устойчивость к дапсону является серьезной проблемой в терапии лепры наряду с непереносимостью длительной терапии [19, 21, 23]. Мишень воздействия дапсона — дигидроптероатсинтаза, кодируется геном *folP1*. Механизм устойчивости к дапсону обусловлен мутациями в небольшой области этого гена: участке, определяющем возникновение резистентности. Устойчивые к дапсону изоляты *M. leprae* обычно содержат точечные мутации в *folP1*, наличие которых приводит к изменениям аминокислотной последовательности продукта гена в положении кодона 53 (Thr53Ala либо Thr53Ile) или 55 (Pro55Leu). Самая распространенная мутация — это С/Т транзигция (CCC→CTC) в 55 положении кодона, приводящее к замене лейцин→пролин (Leu→Pro), которая снижает эффективность терапии дапсоном [33] (таблица). Также обнаружена замена Val→Ile в 39 аминокислотной

позиции дигидроптероатсинтазы, возникающая в результате трансверсии T/A (GTC→GAC) [22].

Разработка и внедрение в терапевтическую практику эффективных АМП рифампицина и фторхинолонов постепенно привело к развитию лекарственной устойчивости лепры не только к дапсону (с 1964 г.), но и к рифампицину (1976), а также к офлоксацину (1996) [19, 29]. Мутации небольшого локуса гена *rpoB*, кодирующего β-субъединицу РНК-полимеразы (участка, определяющего возникновение резистентности), приводят к развитию устойчивости к рифампицину у нескольких видов микобактерий, включая *M. leprae*. Наиболее часто встречается замена Ser→Leu в положении 456, однако обнаруживаются замены кодонов и в других участках белка: 438 (Gln→Val), 441 (Asp→Tyr (Asn)), 451 (His→Tyr (Asp)), 458 (His→Val (Pro)) [30]. Компенсаторные мутации *rpoA* и *rpoC*, кодирующих альфа- и бета-прим субъединицы РНК-полимеразы, обнаруживают у рифампицин-резистентных штаммов *M. tuberculosis*: в резистентных штаммах лепры обнаружена замена Thr→Pro в 187 кодоне гена *rpoA* и несинонимичные замены отдельных нуклеотидов гена *rpoC* [5, 34].

Бактерии *M. leprae* могут развить устойчивость к фторхинолонам путем появления мутации, приводящей к замене аминокислот в областях белка ДНК-гиразы, определяющих устойчивость к таким препаратам. В случае устойчивых к офлоксацину штаммов *M. leprae* происходит замена Gly→Cys в положении 89 либо Ala→Val в положении 91 белка GyrA (см. таблицу). Кроме того, экспериментально доказано, что аминокислотная замена Asp→Gly в положении 95 белка GyrA, которая часто встречается у устойчивых к фторхинолонам штаммов *M. tuberculosis*, также способствует устойчивости у *M. leprae* [5, 7].

Генетические детерминанты резистентности и распространение устойчивых штаммов микобактерий лепры в эндемичных регионах

Одно из первых исследований устойчивости лепры к АМП дапсону, рифампицину и офлоксацину, мониторинг которых рекомендован ВОЗ, проведено в 2001 г. на выборке 88 клинических изолятов *M. leprae*, полученных из биоптатов пациентов с последующим культивированием микобактерий лепры методом Шепарда: из Японии, Гаити, Индонезии, Пакистана и Филиппин [29]. Дизайн исследований такого типа, как правило, включает создание случайной выборки пациентов из разных регионов, получение генетического материала от больных с последующим выявлением устойчивых к лекарственной терапии штаммов лепры и дальнейшим поиском генетических детерминант резистентности в областях генома, которые связаны с развитием резистентности. Среди устойчивых к дапсону штаммов *M. leprae* в гене *folP1* мутации обнаружены у 19 изолятов. В одном из изолятов обнаружили две мутации: в положениях 157 и 164, что соответствовало изменениям в 53 и 55 положении аминокислот в дигидроптероатсинтазе. В девяти изолятах присутствовала мутация A/G в кодоне 157, в трех — C/T мутация в кодоне 158, что соответствует Thr→Ala и Thr→Ile изменениям в 53 аминокислотной позиции белка DHPS соответственно. Восемь изолятов содержали C/T мутации (Pro→Leu) в кодоне 164 (55 аминокислотная позиция белка DHPS). Среди штаммов *M. leprae*, устойчивых к офлоксацину, в гене *gyrA* в пяти изолятах была обнаружена мутация

Ala→Val в положении 91 и в одном изоляте — мутация Gly→Cys в положении 89. Обнаружено 26 устойчивых к рифампицину изолятов *M. leprae*: два с мутацией, приводящей к замене Asp→Asn в положении 441 (используется номенклатура согласно [7]; в работе [29] положение указано по старой системе номенклатуры — 516, далее в скобках приведена номенклатура оригинальной работы), 11 изолятов с мутацией, приводящей к замене His→Tyr в положении 451 (526), и 13 штаммов с мутацией, приводящей к замене Ser→Leu (или Trp) в положении 456 (531). Лишь один из устойчивых к рифампицину изолятов содержал две мутации — Asp→Asn в положении 441 (516) и Leu→Pro в положении 458 (533) (см. таблицу). Важным открытием исследования стало то, что один штамм *M. leprae* часто содержит более двух мутаций, что свидетельствует о множественной лекарственной устойчивости в рассмотренной выборке пациентов, не ответивших на лечение. У одиннадцати изолятов обнаружили мутации, приводящие к устойчивости к двум препаратам (у 9 — дапсон и рифампицин, 1 — дапсон и офлоксацин, 1 — рифампицин и офлоксацин), а два штамма показали мутации во всех трех генах *folP1*, *rpoB* и *gyrA* (дапсон, рифампицин и офлоксацин) [29].

Исследование резистентности мультибациллярной лепры в глобальном масштабе к рекомендованной ВОЗ антимикробной терапии, проведенное в рамках мониторинга резистентности ВОЗ, опубликовано впервые в 2018 г. [31]. Анализ проводили путем секвенирования участков, определяющих возникновение резистентности, расположенных в генах *M. leprae folP1*, *rpoB* и *gyrA*. Исследовано 1932 клинических изолята из 19 стран, собранных в период 2009–2015 гг., при этом у 8% (154) штаммов микобактерий лепры найдены мутации, определяющие резистентность к антимикробной терапии (из них у 40% (74) к рифампицину, у 48% (87) к дапсону и у 11,5% (21) к офлоксацину). При этом обнаружено 16 штаммов, устойчивых к двум АМП: рифампицин и дапсон (12) либо офлоксацин и дапсон (4). Авторы отмечают, что 8% порог устойчивых штаммов является низким, но требует продолжения мониторинга устойчивости к АМП [31].

Ученые из Китая проанализировали 290 случаев лепры из четырех эндемичных провинций (Гуйчжоу, Хунань, Сычуань и Юньнань) на наличие мутаций в расширенных участках, определяющих возникновение резистентности в области генов, отвечающих за устойчивость к АМП дапсону, рифампицину и офлоксацину: *folP1*, *rpoB* и *gyrA* [Chokkakula et al., 2019]. В работах по исследованию генома устойчивых штаммов лепры помимо мутаций в генах *folP1*, *rpoB* и *gyrA* сообщалось о компенсаторных мутациях в других участках: *nth* (репарация ДНК), *rpoA* и *rpoC* (рифампицин), *gyrB* (офлоксацин) и 23S рРНК (кларитромицин), которые также проанализированы в работе. Среди 290 штаммов *M. leprae* только для 11 выявлено наличие лекарственной устойчивости к АМП, при этом обнаружены мутации в генах *folP1*, *rpoB* и *gyrA*: 8 штаммов оказались устойчивых к одному препарату (7 к дапсону и 1 к офлоксацину), а 3 штамма — одновременно к двум препаратам (дапсон и офлоксацин, рифампицин и офлоксацин, офлоксацин и кларитромицин). Также в 3 разных штаммах обнаружены мутации в каждом из генов *rpoC*, *gyrB* и 23S рРНК [34]. Наиболее распространенными оказались мутации Thr→Arg, Thr→Ile в 53 аминокислотной позиции и Pro→Ser, Pro→Arg в 55 кодоне гена *folP1*; Asp→Tyr в 410 кодоне *rpoB*, Ala→Val

в 91 кодоне *gyrA* (см. таблицу). Обнаружены также новые генетические детерминанты резистентности *M. leprae* к рифампицину Asp→Thr в 698 кодоне *rpoC*; к офлоксацину Gly→Asp в 362 кодоне *gyrA* и Val→Gly в 214 кодоне *gyrB*; к кларитромицину нуклеотидные замены A2142C, A2143C в гене 23S рНК. Однако авторы считают, что влияние таких мутаций на фенотип *M. leprae* в отношении устойчивости к АМП должно быть исследовано более подробно [34].

Развитие методов секвенирования нового поколения (NGS) позволило осуществить широкомасштабные исследования генетических детерминант резистентности микобактерий лепры к рекомендованным ВОЗ препаратам АМП. В 2018 г. Venjak и соавт. удалось разработать метод, позволяющий проводить полногеномное секвенирование лепры из образцов ДНК, полученных напрямую из биопсии больных лепрой, без предварительного культивирования по методу Шепарда [5]. Проанализировано 154 штамма *M. leprae* (147 от человека, 6 от рыжих белок и 1 от броненосца), полученные из 25 стран. Исследователям удалось полностью расшифровать геном каждого штамма. Показано, что успешное секвенирование генома возможно при прямой обработке биоптата только в случае высокого уровня бактериальной нагрузки (БИН более 3).

Однонуклеотидные генетические детерминанты резистентности обнаружены в участках, определяющих возникновение резистентности: в 24 штаммах в гене *folP1*, в 11 штаммах в участке *rpoB* и в двух штаммах в гене *gyrA*. Наиболее распространенные мутации в участках, определяющих возникновение резистентности, приводящие к развитию устойчивости лепры к АМП, представлены в таблице. В резистентных к терапии АМП штаммах *M. leprae* в генах *rpoB*, *gyrA*, *gyrB*, *fadD9*, *ribD*, *ethA*, *pkc4*, *nth* выявлены дополнительные мутации (миссенс-мутации, несинонимичные и синонимичные замены), роль которых в развитии резистентности лепры к АМП в настоящее время еще не определена окончательно [5].

Филогенетический анализ изученных геномов выявил восемь штаммов с наибольшим количеством мутаций, компьютерный анализ которых обнаружил их общую уникальную особенность, а именно мутации в гене эндонуклеазы III *nth* (ML2301), приводящие к образованию стоп-кодона или сдвигу рамки считывания [5]. Эндонуклеаза III представляет собой центральный фермент системы репарации ДНК, дополненный ферментом семейства эндонуклеаз VIII, у микобактерий. Однако редуцированный геном лепры не имеет гена *fpG/nei* эндонуклеазы VIII, и стабильность генома определяется

Таблица. Наиболее распространенные генетические детерминанты развития устойчивости *M. leprae* к антимикробным препаратам
Table. The most common genetic antibiotic resistance determinants of *Mycobacterium leprae*

Препарат антимикробной терапии	Мишень препарата	Изменение аминокислотной последовательности продукта гена	Нуклеотидные замены, приводящие к замене кодона	Литература
Дапсон	Дигидроптеорат- синтетаза (кодируется геном <i>folP1</i>)	DHPS T531 (A) P55R (L) V39I	ACC→AUC (GCC) CCC→CGC (CTC) GTC→GAC	[5, 31, 34]
Рифампицин	РНК-полимераза (кодируется генами <i>rpoA</i> , <i>rpoB</i> , <i>rpoC</i>)	RpoB D410Y Q438V D441Y (N) H451Y (D) S456L (M, F, W) H458V (P) RpoC D698T	GAT→TAT CAG→GTG GAT→TAT (AAT) CAC→GAC (TAC) TCG→TTG (ATG, TTC, TGG) CTG→GTG (CCG) AAC→ACC	[5, 31, 34]
Фторхинолоны (офлоксацин)	ДНК-гираза (кодируется генами <i>GyrA</i> и <i>GyrB</i>)	GyrA G89C (A) A91V (P, T) S92A D95G (N) L97P G362D GyrB V214G D464N (A) N502D (K, T) T503I (P, N)	GGC→TGC (GCC) GCA→GTA (CCA, ACA) TCG→GCG GAT→GGT (AAT) CTG→CCG GGA→GAT GTG→GGG GAT→AAT, GCT AAT→GAT (AAG, ACT) ACA→ATA (CCA, AAT)	[5, 7, 31, 34]
Кларитромицин	Субъединица 23 рибосомной РНК (кодируется геном <i>23SrRNA</i>) Рибосом-метилаза (плазмидный ген <i>erm</i>)		A2142C A2143C	[26, 34]

Жирным выделены самые распространенные мутации, возникающие в продукте генов при наличии генетических детерминант резистентности лепры к антимикробным препаратам.

The most frequent amino acid changes in translated proteins appear due to genetic antibiotic resistance determinants are in bold.

только геном *nth*. По мнению авторов, вредоносные мутации в гене *nth* приводят к увеличению изменчивости генома *M. leprae* [5], что способствует появлению генетических детерминант резистентности к АМП.

Анализ устойчивых к офлоксацину штаммов лепры, проведенный французскими учеными, выявил несоответствие номенклатуры мутаций, приведенной в различных исследованиях. В связи с этим авторы провели не только поиск возможных генетических детерминант резистентности лепры к офлоксацину в генах *gyrA* и *gyrB*, но и выравнивание позиций определения мутаций в геноме лепры. Оказалось, что из 25 исследований, включающих 2884 изолята *M. leprae*, 3,8% (110) содержат мутации гена *gyrA*, подавляющее большинство которых относится к 91 кодону (68%); и лишь у 0,8% изолятов найдены мутации гена *gyrB* [7].

Обсуждение

Большинство авторов работ по анализу генома лепры обращают внимание на важность мониторинга резистентности лепры к АМП, связанную с высоким уровнем выявляемой в эндемичных странах резистентности к АМП, который приближается к критическому. Стоит отметить, что с учетом вероятности возникновения непереносимости терапии как дополнительного фактора резистентности лепры к АМП итоговый уровень резистентности должен быть дополнительно увеличен. Анализируя представленные в источниках данные (см. таблицу), можно сделать вывод о возникновении резистентности в основном в результате точковых мутаций, поиск которых в настоящее время осуществляется по рекомендации ВОЗ методом прямого секвенирования участков, определяющих возникновение резистентности либо при полногеномном анализе (NGS) штаммов. Наблюдается тенденция расширения перечня таких мутаций, поскольку уже сейчас при анализе штаммов лепры, устойчивых к антимикробным препаратам, показано возникновение ряда синонимичных мутаций, в том числе приводящих к развитию устойчивости у микобактерий туберкулеза, роль которых в возникновении резистентности штаммов микобактерий лепры активно изучается в настоя-

щее время. Накапливаются данные о новых механизмах возникновения лекарственной устойчивости: так, показано, что инактивация продукта гена *nth* в случае мутаций приводит к нестабильности генома с последующим увеличением способностей *M. leprae* к адаптации под влиянием АМП [5].

Одним из подходов мониторинга возникновения устойчивости лепры к АМП может стать использование систем выявления наиболее распространенных в эндемичных странах мутаций. При этом для анализа можно использовать не только аллель-специфичную гибридизацию, но и другие методы современной молекулярной диагностики, например метод минисеквенирования или масс-спектрометрической идентификации SNP, что позволит в случае необходимости расширить систему мониторинга генетических детерминант включением в нее дополнительных однонуклеотидных маркеров, которые могут быть выявлены в качестве детерминант антибиотикорезистентности лепры в будущем. Стоит подчеркнуть, что такие методы обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для прямой идентификации мутаций в образце ДНК, выделенной из биоптата кожи пациента, без дополнительного культивирования лепры в лапках мышей или броненосцев и без применения сложных процедур подготовки библиотек полногеномного секвенирования. Использование систем быстрой идентификации устойчивых к терапии АМП штаммов позволит избежать развития тяжелых последствий заболевания.

Заключение

Анализ работ, посвященных возникновению лекарственной устойчивости *M. leprae* к антимикробным препаратам дапсон, рифампицин, офлоксацин и кларитромицин, показывает наиболее распространенные в эндемичных странах мутации генома лепры, приводящие к возникновению устойчивости, и уровень распространенности устойчивых к терапии штаммов. Наблюдаемый в эндемичных странах рост уровня устойчивых к лекарственной терапии штаммов *M. leprae* определяет необходимость анализа генетических детерминант резистентности у всех пациентов, выявляемых на территории Российской Федерации. ■

Литература/References

1. World Health Organization. Towards zero leprosy. Global leprosy (Hansen's Disease) strategy 2021–2030. 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789290228509> (Accessed at 25 Oct 2021).
2. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. [Global'naya strategiya VOZ po sderzhivaniyu ustojchivosti k protivomikrobnym preparatam. (In Russ.)] https://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf. (Accessed at 25 Oct 2021).
3. Bottery MJ, Pitchford JW, Friman VP. Ecology and evolution of antimicrobial resistance in bacterial communities. *ISME J.* 2021;15(4):939–948. doi: 10.1038/s41396-020-00832-7
4. Peterson E, Kaur P. Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Relationships Between Resistance Determinants of Antibiotic Producers, Environmental Bacteria, and Clinical Pathogens. *Front Microbiol.* 2018;9:2928. doi: 10.3389/fmicb.2018.02928
5. Benjak A, Avanzi C, Singh P, Loiseau C, Girma S, Busso P, Fontes ANB, et al. Phylogenomics and antimicrobial resistance of the leprosy bacillus *Mycobacterium leprae*. *Nat Commun.* 2018;9(1):352. doi: 10.1038/s41467-017-02576-z
6. Lavania M, Darlong J, Singh I, Ahuja M, Turankar RP, Pathak VK, et al. Analysis of bacteriological Index between fixed multidrug therapy and new WHO recommended alternative regimen with ofloxacin, minocycline and clofazimine of rifampicin resistant cases from the hospitals of The Leprosy Mission, India. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;23:275–277. doi: 10.1016/j.jgar.2020.09.021
7. Chauffour A, Morel F, Reibel F, Petrella S, Mayer C, Cambau E, et al. A systematic review of *Mycobacterium leprae* DNA gyrase mutations and their impact on fluoroquinolone resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(11):1601–1612. doi: 10.1016/j.cmi.2021.07.007

8. M. Fischer. Leprosy – an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(8):801–827. doi: 10.1111/ddg.13301
9. Образцова О.А., Вербенко Д.А., Карамова А.Э., Семенова В.Г., Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Совершенствование ПЦР-диагностики лепры путем амплификации видоспецифичного повторяющегося фрагмента генома *Mycobacterium leprae*. Клиническая лабораторная диагностика, 2018;63(8):511–516. [Образцова ОА, Verbenko DA, Karamova AE, Semionova VG, Kubanov AA, Deryabin DG. Sovershenstvovanie PCR-diagnostiki lepry putem amplifikatsii vidospecifichnogo povtoryayushchegosya fragmenta genoma *Mycobacterium leprae*. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika, 2018;63(8):511–516 (In Russ.)] doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-8-511-516
10. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Семенова В.Г., Смольяникова В.А., Неведова М.А. Рецидив лепры, развившийся после прекращения противолепрозной терапии. Вестник дерматологии и венерологии, 2016;6:66–72. [Kubanov AA, Karamova AE, Semenova VG, Smol'yannikova VA, Nefedova MA. Recidiv lepry, razvivshijsya posle prekrashcheniya protivoleproznoj terapii. Vestnik dermatologii i venerologii, 2016;6:66–72 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2016-0-6-3-18
11. Семенова В.Г., Карамова А.Э., Неведова М.А. Лепра под «маской» туберкулеза кожи — трудности диагностики. Вестник дерматологии и венерологии, 2017;(6):91–99. [Semionova VG, Karamova AE, Nefyodova MA. Leprosy in the Guise of Skin Tuberculosis — Complexities of Diagnostics. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2017;(6):91–99 (In Russ.)]
12. Shepard CC. Growth characteristics of *Mycobacterium leprae*. *Acta Leprol.* 1984;2(2-4):277–279.
13. Maymone MBC, Venkatesh S, Laughter M, Abdat R, Hugh J, Dacso MM, et al. Leprosy: Treatment and management of complications. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):17–30. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.138
14. Fonseca AB, Simon MD, Cazzaniga RA, de Moura TR, de Almeida RP, Duthie MS, et al. The influence of innate and adaptive immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy. *Infect Dis Poverty.* 2017;6(1):5. doi: 10.1186/s40249-016-0229-3.
15. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1966;34(3):255–273.
16. Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, James KD, Thomson NR, Wheeler PR, et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature.* 2001;22;409(6823):1007–1011.
17. Shepard CC. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice. *J Exp Med.* 1960;112(3):445–454. doi: 10.1084/jem.112.3.445
18. Tortoli E, Fedrizzi T, Meehan CJ, Trovato A, Grottole A, Giacobazzi E, et al. The new phylogeny of the genus *Mycobacterium*: The old and the news. *Infect Genet Evol.* 2017;56:19–25. doi: 10.1016/j.meegid.2017.10.013
19. George J. Metabolism and interactions of antileprosy drugs. *Biochem Pharmacol.* 2020;177:113993. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113993
20. Bennett BH, Parker DL, Robson M. Leprosy: steps along the journey of eradication. *Public Health Rep.* 2008;123(2):198–205. doi: 10.1177/003335490812300212.
21. Ghaoui N, Hanna E, Abbas O, Kibbi AG, Kurban M. Update on the use of dapsone in dermatology. *Int J Dermatol.* 2020;59(7):787–795. doi: 10.1111/ijd.14761
22. Maladan Y, Krismawati H, Hutapea HML, Oktavian A, Fatimah R, Widodo. A new *Mycobacterium leprae* dihydropteroate synthase variant (V39I) from Papua, Indonesia. *Heliyon.* 2019;5(3):e01279. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01279
23. Swain SS, Paidasetty SK, Dehury B, Das M, Vedithi SC, Padhy RN. Computer-aided synthesis of dapsone-phytochemical conjugates against dapsone-resistant *Mycobacterium leprae*. *Sci Rep.* 2020;10(1):6839. doi: 10.1038/s41598-020-63913-9
24. Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of clofazimine: a review. *Clin. Pharmacokinet.* 1989;19:74–85.
25. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г. Клофазимин: история и перспективы. Туберкулез и болезни легких. 2021;99(5):64–70 [Mozhokina GN, Samoylova AG. Clofazimine: history and perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2021;99(5):64–70 (In Russ.)]
26. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Воронцова А.А., Калинина П.А. Фармакотерапия лепры. Вестник дерматологии и венерологии 2016;92(4):12–19. [Kubanov AA, Karamova AE, Voroncova AA, Kalinina PA. Farmakoterapiya lepry. Vestnik dermatologii i venerologii 2016;92(4):12–19 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2016-92-4-12-19
27. The National Hansen's Disease (Leprosy) Program. [https://www.hrsa.gov/hansens-disease/index.html#:~:text=The%20National%20Hansen's%20Disease%20Program,and%20makes%20referrals%20for%20treatment.\(Accessed+at+25+Oct+2021\).](https://www.hrsa.gov/hansens-disease/index.html#:~:text=The%20National%20Hansen's%20Disease%20Program,and%20makes%20referrals%20for%20treatment.(Accessed+at+25+Oct+2021).)
28. Lazo-Porras M, Prutsky GJ, Barrionuevo P, Tapia JC, Ugartegi C, Ponce OJ, et al. World Health Organization (WHO) antibiotic regimen against other regimens for the treatment of leprosy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):62. doi: 10.1186/s12879-019-4665-0
29. Maeda S, Matsuoka M, Nakata N, Kai M, Maeda Y, Hashimoto K, et al. Resistant *Mycobacterium leprae* from Patients with Leprosy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(12):3635–3639. doi: 10.1128/AAC.45.12.3635-3639.2001
30. A guide for surveillance of antimicrobial resistance in leprosy: 2017 update. New Delhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2017.
31. Cambau E, Saunderson P, Matsuoka M, Cole ST, Kay M, Suffys P, et al. Antimicrobial resistance in leprosy: results of the first prospective open survey conducted by a WHO surveillance network for the period 2009–15. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(12):1305–1310. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.022
32. Cambau E, Chauffour-Nevejas A, Tejmar-Kolar L, Matsuoka M, Jarlier V. Detection of antibiotic resistance in leprosy using GenoType *LepraeDR*, a novel ready-to-use molecular test. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(7):e1739. doi: 10.1371/journal.pntd.0001739
33. Williams DL, Araujo S, Stryjewska BM, Scollard D. Dapsone Resistance in Leprosy Patients Originally from American Samoa, United States, 2010–2012. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(8):1584–1585. doi: 10.3201/eid2408.180033
34. Chokkakula S, Chen Z, Wang L, Jiang H, Chen Y, Shi Y, et al. Molecular surveillance of antimicrobial resistance and transmission pattern of *Mycobacterium leprae* in Chinese leprosy patients. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8(1):1479–1489. doi: 10.1080/22221751.2019.1677177

Участие авторов: анализ и подбор литературных материалов, подготовка текста рукописи, корректировка согласно комментариям рецензентов — Д.А. Вербенко; редактирование рукописи — В.С. Соломка; поиск литературы в базах данных, подготовка черновика рукописи — И.В. Козлова; общее руководство подготовкой обзора, окончательное редактирование — А.А. Кубанов.

Authors' participation: study design: the searching, the choice and analysis of literature sources, manuscript text drafting and finishing, the reviewer comments explanation and manuscript correction — Dmitry A. Verbenko; editing — Victoria S. Solomka; search for literature sources in databases, preparation of manuscript draft — Irina V. Kozlova; general guidance on preparing the manuscript, final editing — Alexey A. Kubanov.

Информация об авторах

***Вербенко Дмитрий Анатольевич** — к.б.н.; адрес: Россия, 107076, г. Москва, улица Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: verbenko@gmail.com

Соломка Виктория Сергеевна — д.б.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6841-8599>, eLibrary SPIN: 1486-3284; e-mail: solomka@cnikvi.ru

Козлова Ирина Вячеславовна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6328-363X>, eLibrary SPIN: 3574-4048; email: ikozlova_work@inbox.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

Information about the authors

***Dmitry A. Verbenko** — Cand. Sci. (Biol.); 3 bldg 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>; eLibrary SPIN: 8261-6561; e-mail: verbenko@gmail.com

Victoria S. Solomka — Dr. Sci. (Biol.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6841-8599>, eLibrary SPIN: 1486-3284; e-mail: solomka@cnikvi.ru

Irina V. Kozlova — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6328-363X>, eLibrary SPIN: 3574-4048; e-mail: ikozlova_work@inbox.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

Статья поступила в редакцию: 12.11.2021

Принята к публикации: 25.11.2021

Дата публикации: 15.12.2021

Submitted: 12.11.2021

Accepted: 25.11.2021

Published: 15.12.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1262>

Распространенность псориатической ониходистрофии и значимость ее отдельных симптомов для диагностики псориатического артрита

© Платонова А. В. *, Жуков А. С., Волков К. Ю., Свинцицкая И. С., Хайрутдинов В. Р., Самцов А. В., Крюков Е. В.

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

Обоснование. Существует необходимость оценки диагностической значимости симптомов изменений ногтей, а также доступных эффективных методов диагностики псориатического артрита на ранних сроках.

Цель исследования. Изучить встречаемость симптомов псориатической ониходистрофии при псориатическом артрите и оценить диагностическую значимость ультразвукового метода для выявления энтезита как раннего проявления псориатического артрита у пациентов с изменениями ногтевой пластинки и отсутствием диагноза псориатического артрита в анамнезе.

Методы. Проспективное клиническое сравнительное исследование на базе клиники кожных и венерических болезней ВМедА. Клиническая оценка встречаемости симптомов ониходистрофии у пациентов с псориатическим артритом и без него. Определение диагностической значимости ультразвукового метода диагностики псориатического артрита под контролем магнитно-резонансной томографии суставов.

Результаты. Обследовано 45 пациентов с псориатическим артритом и 134 больных псориазом без артрита. Псориатическая ониходистрофия статистически значимо чаще выявлена в группе пациентов с псориатическим артритом ($p = 0,028$). Наиболее характерными симптомами ониходистрофии у больных псориатическим артритом оказались масляные пятна, а также комбинации: масляные пятна и подногтевой гиперкератоз, онихолизис и подногтевой гиперкератоз, точечные вдавления и продольные гребни, масляные пятна и продольные гребни. Ультразвуковой метод диагностики псориатического артрита показал высокую диагностическую значимость ($Se = 81,8\%$, $Sp = 88,0\%$). Наиболее характерными симптомами артрита при ультразвуковом обследовании являются изменения эхоструктуры ахилловых сухожилий (гипоэхогенные структуры) и наличие жидкости в пери- и ретроахилловой сумке.

Заключение. Симптомы масляных пятен, а также комбинации масляных пятен с подногтевым гиперкератозом, онихолизиса с подногтевым гиперкератозом, точечных вдавлений с продольными гребнями и масляных пятен с продольными гребнями можно считать диагностически значимыми при обследовании на псориатический артрит, а ультразвуковой метод — высокоэффективным в диагностике ранних проявлений артрита.

Ключевые слова: псориатическая ониходистрофия, псориатический артрит, симптом масляных пятен, ультразвуковая диагностика.

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: Платонова А. В., Жуков А. С., Волков К. Ю., Свинцицкая И. С., Хайрутдинов В. Р., Самцов А. В., Крюков Е. В. Распространенность псориатической ониходистрофии и значимость ее отдельных симптомов для диагностики псориатического артрита. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(6):63–69.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1262>



The prevalence incidence of psoriatic onychodystrophy and the significance of its symptoms for the diagnosis of psoriatic arthritis

© Anna V. Platonova*, Alexandr S. Zhukov, Konstantin Y. Volkov, Irina S. Svincickaya, Vladislav R. Khairutdinov, Alexei V. Samtsov, Evgenii V. Kryukov

Kirov Military Medical Academy
Academica Lebedeva str., 6, 194044, Saint-Petersburg, Russia

Background. There is a need to assess the diagnostic significance of the symptoms of nail damage, as well as available effective methods for diagnosing psoriatic arthritis in the early stages.

Aims. To study of the occurrence of symptoms of psoriatic onychodystrophy in patients with psoriatic arthritis and assessment of the diagnostic significance of the ultrasound method for diagnosing enthesitis as an early symptom of psoriatic arthritis among patients with onychodystrophy and without psoriatic arthritis in case history.

Methods. It was a prospective clinical study based on the Clinic of Skin and Venereal Diseases of the Military Medical Academy. We made the clinical assessment of symptoms of onychodystrophy among patients with and without psoriatic arthritis and the evaluation of the diagnostic significance of the ultrasound method for diagnosing psoriatic arthritis under the control of magnetic resonance imaging of the joints.

Results. 45 patients with psoriatic arthritis and 134 patients with psoriasis without arthritis were examined. Psoriatic onychodystrophy was significantly more common in the group of patients with psoriatic arthritis ($p = 0.028$). The most characteristic symptoms of onychodystrophy in patients with psoriatic arthritis are oil spots and symptom combinations: oil spots and subungual hyperkeratosis, onycholysis and subungual hyperkeratosis, pits and longitudinal ridges, oil spots and longitudinal ridges. The ultrasound method for the diagnosis of psoriatic arthritis has shown its high diagnostic significance ($Se = 81.8\%$, $Sp = 88.0\%$). The most characteristic symptoms of arthritis on ultrasound examination are hypoechoic structures of the Achilles tendons and the presence of fluid in the peri- and retro-Achilles bursa.

Conclusions. The symptom of oil spots and combinations of oil spots with subungual hyperkeratosis, onycholysis with subungual hyperkeratosis, pits with longitudinal ridges and oil spots with longitudinal ridges can be considered diagnostically significant in the examination of early psoriatic arthritis, and the ultrasound method is highly effective in diagnosing early manifestations of arthritis.

Keywords: psoriatic onychodystrophy, psoriatic arthritis, oil spots symptom, ultrasound method.

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

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

For citation: Platonova AV, Zhukov AS, Volkov KY, Svincickaya IS, Khairutdinov VR, Samtsov AV, Kryukov EV. The prevalence incidence of psoriatic onychodystrophy and the significance of its symptoms for the diagnosis of psoriatic arthritis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(6):63–69. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1262>



Обоснование

Псориатическая ониходистрофия — различные варианты изменений ногтевых пластинок, часто встречающиеся у больных псориазом, выявляется у 10–30% пациентов при дебюте заболевания и у 70–80% больных через 10 лет после его начала [1]. В настоящее время ониходистрофия считается одним из ведущих прогностических симптомов развития псориатического артрита [2–4], на его ранних стадиях поражение ногтей выявляют у 80% пациентов [5]. Нет данных о том, какие именно симптомы ониходистрофии наиболее значимы в диагностике. В стандарт обследования при выявлении псориатического артрита входит проведение рентгенографии суставов, но этот метод малоэффективен в диагностике ранних проявлений заболевания, когда изменения в связочно-суставном аппарате минимальны и не могут выявляться на рентгенограммах [6, 7]. Использование магнитно-резонансной томографии суставов при диагностике псориатического артрита имеет ряд существенных ограничений в применении. Перспективно ультразвуковое исследование связочно-суставного аппарата для выявления ранних симптомов псориатического артрита (энтезит и дактилит), однако значимость данного метода не изучена, а число исследований ограничено [8].

Цель исследования

Изучить распространенность симптомов псориатической ониходистрофии при псориатическом артрите и оценить диагностическую значимость ультразвукового метода для выявления энтезита как раннего проявления псориатического артрита у пациентов с изменениями ногтей и отсутствием диагноза псориатического артрита в анамнезе.

Методы

Дизайн исследования

Проспективное клиническое сравнительное исследование частоты встречаемости симптомов ониходистрофии и диагностической значимости ультразвукового метода для выявления ранних проявлений псориатического артрита.

Критерии соответствия

В исследование включали пациентов старше 18 лет, болеющих псориазом более 1 года, не имеющих микотического поражения ногтевых пластинок, не получавших ранее антиметаболитов (метотрексат), иммунодепрессантов (циклоsporин), ингибиторов фосфодиэстеразы 4 (апремиласт) и генно-инженерных биологических препаратов для лечения псориаза.

Условия проведения

Исследование проведено в клинике кожных и венерических болезней ВМедА им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург.

Продолжительность исследования

В статье представлены результаты исследования, полученные за период с 2018 по 2020 г., длительность наблюдения за каждым пациентом составляла 12 месяцев.

Описание медицинского вмешательства

Обследовано 179 пациентов с псориазом, разделенных на 2 группы сравнения: без псориатического

артрита — 134 человека, с псориатическим артритом — 45 человек. Для каждого пациента составлена индивидуальная карта встречаемости проявлений псориатической ониходистрофии в области кистей с учетом 12 симптомов (онихолизис, подногтевой гиперкератоз, масляные пятна, продольные геморрагии, точечные вдавления, красные пятна в лунке, лейконихии, линии Бо, крошение, ониходексис, онихомадезис, продольные гребни).

Согласно клиническим рекомендациям и критериям Caspar, для диагностики признаков воспалительного заболевания суставов, которые являются основными при постановке диагноза псориатического артрита, рекомендовано проведение рентгенографии суставов, однако такие ранние изменения связочно-суставного аппарата, как энтезит, не визуализируются при рентгенографическом исследовании. Целью работы было изучение возможности применения ультразвукового метода для диагностики в случаях, когда пациенты имеют дополнительные баллы по критериям Caspar на основании имеющихся высыпаний на коже и поражения ногтевых пластинок, но отсутствуют убедительные инструментальные подтверждения воспаления в суставах по рентгенограммам.

Ультразвуковое исследование связочно-суставного аппарата голеностопных суставов проведено 47 пациентам с псориатической ониходистрофией, предъявляющим жалобы на боли в суставах, отсутствием диагноза псориатического артрита в анамнезе. Значимыми для диагностики энтезита при проведении ультразвукового исследования голеностопных суставов приняты наличие изменений контуров голеностопных суставов, выявление жидкости в полости голеностопных суставов, изменения эхоструктуры ахилловых сухожилий (гипоэхогенные структуры), наличие кальцинатов в месте прикрепления ахилловых сухожилий, толщина ахилловых сухожилий, наличие жидкости в пери- и ретроахилловой сумке, изменения эхоструктуры плантарной фасции, ее толщина, жидкость в подпяточной сумке, изменение эхоструктуры сгибателей и разгибателей. В качестве контрольного метода диагностики псориатического артрита использована магнитно-резонансная томография голеностопных суставов. Дифференциальный диагноз псориатического артрита с ревматоидным артритом проводился на основании анамнеза, клинического осмотра, лабораторно-инструментальных данных. У наших пациентов выявлялись классические псориатические бляшки, имелись изменения ногтей, не характерные для больных ревматоидным артритом, отсутствовали ревматические подкожные узелки. Всем пациентам проводилось исследование ревматоидного фактора, случаев выявления повышенных показателей, при которых необходимо углубленное обследование на ревматоидный артрит, не выявлено. При ультразвуковом исследовании акцент сделан на изменения в энтезисах суставного комплекса, а энтезиты не характерны для пациентов с ревматоидным артритом.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова от 25.12.2018, выписка из протокола № 217.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет размера выборки не проводился.

Методы статистического анализа данных

Нормальность распределения количественных показателей определялась по критерию Колмогорова — Смирнова. Нечисловые показатели оценивались путем сравнения долей значений в подгруппах, представлены частотой и процентом встречаемости значения в выборке n ($n\%$). Для проверки гипотезы о равенстве частот использовался критерий хи-квадрат. Для оценки диагностической значимости применялись четырехпольные таблицы сопряженности, определялась чувствительность (Se — есть фактор — есть исход) и специфичность (Sp — нет фактора — нет исход). Пороговым уровнем значимости выбран 0,05.

Результаты

Основные результаты исследования

Псориазическая ониходистрофия в группе больных без псориазического артрита выявлена у 88 человек (65,8%), в группе с псориазическим артритом — у 40 пациентов (88,9%). Среди больных псориазическим артритом поражение ногтевых пластинок встречается статистически значимо чаще ($p = 0,028$).

Данные о частоте встречаемости различных изменений ногтевых пластинок в группах представлены в табл. 1.

В группе пациентов с псориазическим артритом значимо чаще наблюдается симптом продольных гребней (16/45, $p = 0,006$), отмечена тенденция к преобладанию симптома масляных пятен (23/45, $p = 0,06$). Поскольку продольные гребни являются низкоспецифичным симптомом и могут встречаться в 30% случаев среди здоровых людей, акцент в дальнейших исследованиях сделан на масляные пятна. Проведена количественная оценка встречаемости симптома масляных пятен, за пороговое значение принято поражение 10% ногтевой пластинки и более, а также выполнен качественный анализ встречаемости комбинаций симптомов в группах. Выявлено

статистически значимое преобладание встречаемости симптома масляных пятен и комбинаций масляных пятен с подногтевым гиперкератозом, онихолизиса с подногтевым гиперкератозом, точечных вдавлений с продольными гребнями и масляных пятен с продольными гребнями в группе с псориазическим артритом со средними показателями чувствительности и высокими значениями специфичности (табл. 2, 3).

Выявлена высокая диагностическая значимость ультразвукового метода для диагностики псориазического артрита ($p < 0,001$, Se — 81,8%, Sp — 88%) при поражении связочно-суставного аппарата голеностопных суставов (табл. 4).

Установлено, что наиболее распространенными симптомами псориазического артрита при ультразвуковом обследовании связочно-суставного аппарата голеностопных суставов являются изменения эхоструктуры ахилловых сухожилий (гипоэхогенные структуры) и наличие жидкости в пери- и ретроахилловой сумке (рисунок).

При анализе встречаемости симптомов ониходистрофии среди пациентов с выявленными проявлениями псориазического артрита ультразвуковым методом обнаружено статистически значимое превалирование симптома онихолизиса ($p = 0,006$, Se — 72,7%, Sp — 68,0%), масляных пятен ($p < 0,001$, Se — 86,4%, Sp — 84,0%) и продольных геморрагий ($p = 0,003$, Se — 59,1%, Sp — 84,0%).

Обсуждение

Обсуждение основного результата исследования

В ходе исследования установлено, что распространенность псориазической ониходистрофии значимо выше среди больных псориазическим артритом ($p = 0,028$). Наиболее частыми симптомами у пациентов с псориазическим артритом и без него оказались онихолизис и точечные вдавления (53 и 60% случаев

Таблица 1. Встречаемость симптомов псориазической ониходистрофии в группах пациентов с псориазическим артритом и без него
Table 1. The incidence of symptoms of psoriatic onychodystrophy in groups of patients with and without psoriatic arthritis

Симптом	Нет артрита ($n = 134$)		Есть артрит ($n = 45$)		p , value
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	
Онихолизис	62	46,27	21	46,67	0,96
Подногтевой гиперкератоз	30	22,39	8	17,78	0,51
Масляные пятна	48	35,32	23	51,1	0,06
Продольные геморрагии	46	34,3	19	42,2	0,34
Точечные вдавления	68	50,75	27	60	0,28
Лейконихии	28	20,9	8	17,78	0,6
Красные пятна в лунке	3	2,24	2	4,44	0,4
Крошение	29	21,64	10	22,2	0,9
Линии Бо	19	14,18	8	17,78	0,5
Онихорексис	2	1,49	2	4,44	0,24
Онихомадезис	2	1,49	2	4,44	0,24
Продольные гребни	22	16,4	16	35,5	0,006

Таблица 2. Количественная оценка встречаемости симптома масляных пятен у пациентов с псориатическим артритом и без него
Table 2. Quantifying the incidence of the symptom of oil stains in patients with and without psoriatic arthritis

Симптом	Площадь поражения ногтевой пластинки	Нет артрита (n = 48)	Есть артрит (n = 23)	p, value
Масляные пятна	< 10%	25	4	p = 0,009 Se — 45,2% Sp — 86,2%
	> 10%	23	19	

Таблица 3. Качественная оценка встречаемости комбинаций симптомов у пациентов с псориатическим артритом и без него
Table 3. Qualitative assessment of the incidence of combinations of symptoms in patients with and without psoriatic arthritis

Симптом		Нет артрита (n = 134)	Есть артрит (n = 45)	p, value
Масляные пятна и подногтевой гиперкератоз	Есть	20	13	p = 0,03 Se — 39,4% Sp — 78,1%
	Нет	114	32	
Онихолизис и подногтевой гиперкератоз	Есть	20	13	p = 0,03 Se — 39,4% Sp — 78,1%
	Нет	114	32	
Масляные пятна и продольные гребни	Есть	9	9	p = 0,011 Se — 50% Sp — 77,6%
	Нет	125	36	
Точечные вдавления и продольные гребни	Есть	19	13	p = 0,032 Se — 40,6% Sp — 78,2%
	Нет	115	32	

Таблица 4. Оценка диагностической значимости УЗИ голеностопных суставов (n = 47)
Table 4. Assessment of the diagnostic value of ultrasound of the ankle joints (n = 47)

	Есть артрит по МРТ	Нет артрита по МРТ	p, value
Есть артрит по УЗИ	18	3	p < 0,001 Se — 81,8% Sp — 88,0%
Нет артрита по УЗИ	4	22	

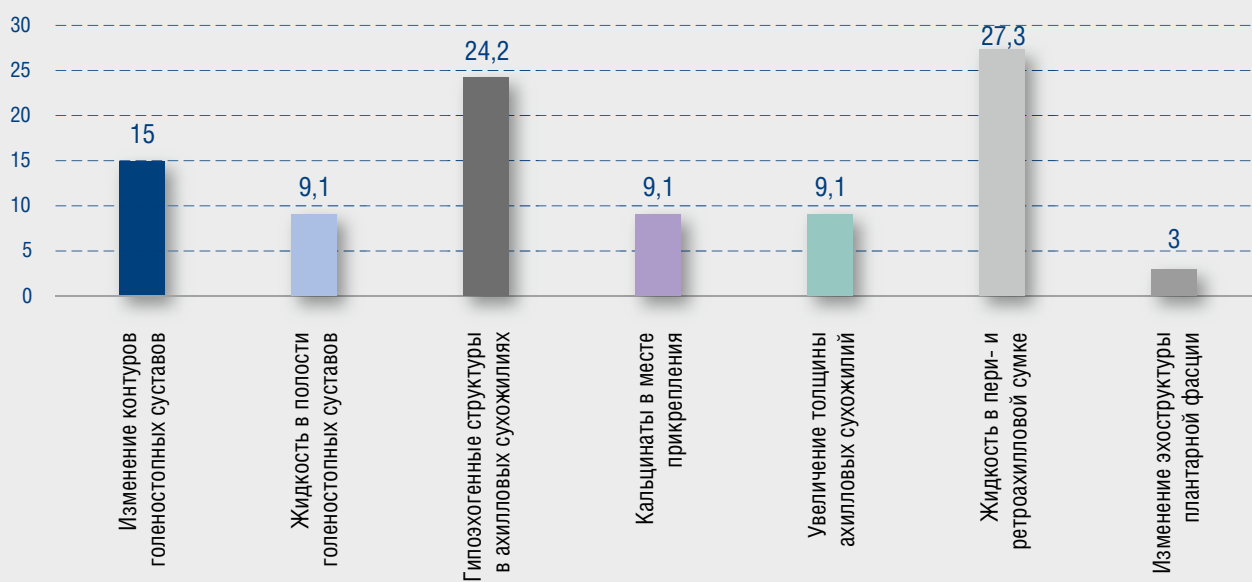


Рисунок. Встречаемость ранних симптомов псориатического артрита среди обследованных пациентов
Figure. The incidence of early symptoms of psoriatic arthritis in the examined patients

соответственно). Впервые установлено, что в группе больных псориатическим артритом чаще встречается симптом масляных пятен с площадью поражения 10% ногтевой пластинки и более, а также комбинации симптома масляных пятен с подногтевым гиперкератозом, онихолизиса с подногтевым гиперкератозом, точечных вдавлений с продольными гребнями и масляных пятен с продольными гребнями, что можно рассматривать как диагностический критерий при обследовании на псориатический артрит.

Метод ультразвуковой диагностики псориатического артрита показал высокую диагностическую значимость ($p < 0,001$, Se — 81,8%, Sp — 88%) и может применяться для выявления ранних проявлений заболевания. Наиболее частыми симптомами псориатического артрита являются гипозоногенные структуры в ахилловых сухожилиях (24,2%) и наличие жидкости в пери- и ретроахилловой сумке (27,3%). Все эти симптомы укладываются в группу проявлений, характеризующих поражение энтезисов голеностопных суставов. В литературе нет данных о том, какие симптомы псориатической ониходистрофии характерны для пациентов при наличии энтезисов. В нашем исследова-

нии было выявлено, что у пациентов с энтезитом чаще встречаются такие проявления псориатической ониходистрофии, как онихолизис, масляные пятна и продольные геморрагии.

Заключение

В ходе исследования установлено, что симптом масляных пятен площадью поражения 10% ногтевой пластинки и более, а также комбинации симптома масляных пятен с подногтевым гиперкератозом, онихолизиса с подногтевым гиперкератозом, точечных вдавлений с продольными гребнями и масляных пятен с продольными гребнями являются наиболее характерными для пациентов с псориатическим артритом. Доказана высокая диагностическая значимость ультразвукового метода для выявления раннего симптома псориатического артрита — энтезита, установлено, что наиболее информативными симптомами артрита при ультразвуковом обследовании являются гипозоногенные структуры в ахилловых сухожилиях и наличие жидкости в пери- и ретроахилловой сумке. Полученные данные позволяют повысить выявляемость псориатического артрита на ранних сроках. ■

Литература/References

1. McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The nail as a musculoskeletal appendage-implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology*. 2009;218(2):97–102. doi: 10.1159/000182250
2. Acosta-Felquer ML, Ruta S, Rosa J, Marin J, Ferreyra-Garrot L, Galimberti ML, et al. Ultrasound enthesal abnormalities at the distal interphalangeal joints and clinical nail involvement in patients with psoriasis and psoriatic arthritis, supporting the nail-enthesitis theory. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(3):338–342. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.05.002
3. Batticciotto A, Idolazzi L, De Lucia O, Tinazzi I, Iagnocco A. Could nail and joint alterations make the difference between psoriatic arthritis and osteoarthritis during the ultrasonographic evaluation of the distal interphalangeal joints? *Med Ultrason*. 2017;19(4):347–348. doi: 10.11152/mu-1266
4. Fonseca GP, Werner B, Seidel G, Staub HL. Comparative microscopic analysis of nail clippings from patients with cutaneous psoriasis and psoriatic arthritis. *An Bras Dermatol*. 2017;92(1):21–25. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175056
5. Bardazzi F, Lambertini M, Chessa MA, Magnano M, Patrizi A, Piraccini BM. Nail involvement as a negative prognostic factor in biological therapy for psoriasis: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):843–846. doi: 10.1111/jdv.13979
6. Catanoso M, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo*. 2012;64(2):66–70. doi: 10.4081/reumatismo.2012.66
7. Gottlieb AB, Kircik L, Eisen D, Jackson JM, Boh EE, Strober BE, et al. Use of etanercept for psoriatic arthritis in the dermatology clinic: the Experience Diagnosing, Understanding Care, and Treatment with Etanercept (EDUCATE) study. *J Dermatol Treat*. 2006;17(6):343–352. doi: 10.1080/09546630600967166
8. Bandinelli F, Prignano F, Bonciani D, Bartoli F, Collaku L, Candelieri A, et al. Ultrasound detects occult enthesal involvement in early psoriatic arthritis independently of clinical features and psoriasis severity. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2):219–224

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Поисково-аналитический анализ для написания обзора литературы, клиническое обследование пациентов, статистический анализ данных — А.В. Платонова, А.С. Жуков; ультразвуковое исследование голеностопных суставов всем обследованным пациентам — К.Ю. Волков, И.С. Свинцикая; дизайн данного исследования и критерии соответствия — В.Р. Хайрутдинов; редактирование научной статьи перед направлением в редакцию — Е.В. Крюков и А.В. Самцов.

Authors' participation: all authors approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Search and analytical analysis for writing a literature review, clinical examination of patients, statistical analysis of data — Anna V. Platonova, Alexandr S. Zhukov; ultrasound examination of the ankle joints in all examined patients — Konstantin Y. Volkov, Irina S. Svincickaya; the study design and eligibility criteria — Vladislav R. Khairutdinov; editing of a scientific article before sending it to the editorial office — Evgenii V. Kryukov and Alexei V. Samtsov.

Информация об авторах

***Платонова Анна Вячеславовна** — адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7143-8411>; eLibrary SPIN: 5609-9713; e-mail: platonova1105@gmail.com
Жуков Александр Сергеевич — к.м.н.; eLibrary SPIN: 4570-3470, e-mail: doctor-vma@mail.ru
Волков Константин Юрьевич — eLibrary SPIN: 3953-9174; e-mail: k_vins85@mail.ru
Свиницкая Ирина Сергеевна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1317-8276>; eLibrary SPIN: 5512-4104; e-mail: sonirinadoc@mail.ru
Хайрутдинов Владислав Ринатович — д.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: haric03@list.ru
Самцов Алексей Викторович — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru
Крюков Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; eLibrary SPIN: 3900-3441, e-mail: evgeniy.md@mail.ru

Information about the authors

***Anna V. Platonova** — address: 6 Academica Lebedeva street, 194044, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7143-8411>; eLibrary SPIN: 5609-9713; e-mail: platonova1105@gmail.com
Alexandr S. Zhukov — MD, Cand. (Sci.) Med; eLibrary SPIN: 4570-3470, e-mail: doctor-vma@mail.ru
Konstantin Y. Volkov — eLibrary SPIN: 3953-9174; e-mail: k_vins85@mail.ru
Irina S. Svincickaya — MD, Cand (Sci.) Med; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1317-8276>; eLibrary SPIN: 5512-4104; e-mail: sonirinadoc@mail.ru
Vladislav R. Khairutdinov — MD, Dr. (Sci.) Med; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: haric03@list.ru
Alexei V. Samtsov — MD, Dr. (Sci.) Med, Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru
Evgenii V. Kryukov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; eLibrary SPIN: 3900-3441, e-mail: evgeniy.md@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 20.07.2021
 Принята к публикации: 17.09.2021
 Дата публикации: 15.12.2021

Submitted: 20.07.2021
 Accepted: 17.09.2021
 Published: 15.12.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1249>

Оценка эффективности и переносимости системного изотретиноина и влияния терапии на качество жизни пациентов с акне вульгарными средней и тяжелой степени тяжести

© Хардикова С. А., Ширшкова В. И.*, Дмитрук В. С., Скрылова К. А., Корнетова Е. Г., Корнетов А. Н., Уразова О. И., Колобовникова Ю. В.

Сибирский государственный медицинский университет
634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2

Обоснование. Взаимосвязь между акне и депрессией активно изучается медицинским сообществом. Вопрос о том, является ли депрессия ограничением в назначении или побочным действием при применении системного изотретиноина, остается дискуссионным. Заслуживает внимания наличие в научной литературе данных о возможном позитивном влиянии адекватно и своевременно назначенной терапии акне на психоэмоциональное состояние пациентов с этим недугом.

Цель исследования. Целью нашего исследования было оценить эффективность терапии системным изотретиноином пациентов со средней и тяжелой степенью акне, оценить влияние проводимой терапии на качество жизни пациентов, а также стойкость ремиссии после окончания курса терапии системным ретиноидом.

Методы. Под нашим наблюдением находились 32 пациента со средней и тяжелой степенью акне, средний возраст пациентов — 24 года, длительность заболевания в среднем 8 лет. Всем пациентам была проведена терапия системным изотретиноином (препарат «Сотрет») в средней суточной дозе 0,5–1,0 мг/кг до достижения кумулятивной дозы 120–150 мг/кг. Проводилась оценка эффективности и переносимости проводимой терапии, а также оценка качества жизни пациентов с помощью дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), дерматологического индекса акне (ДИА), шкалы HADS (шкала тревоги и депрессии). Оценка показателей проводилась до начала терапии, во время проведения терапии, по окончании курса лечения системным изотретиноином, а также через 12 месяцев после окончания терапии.

Результаты. У 100% больных в результате проведенного лечения системным изотретиноином получена клиническая ремиссия.

Перед началом терапии системным изотретиноином индексы были следующие: ДИКЖ 18 (15–20), HADS 10 (7–16) и ДИА 13 (6–15) баллов. К окончанию терапии индексы уменьшились до 1 (0–1), 2 (0–4) и 1 (0–1) балла соответственно ($p < 0,001$).

Через 12 месяцев (год) после окончания терапии системным изотретиноином индексы оставались на нулевом или единичном уровне у всех пациентов: ДИКЖ 1 (0–1), HADS 0 (0–1) и ДИА 1 (0–1) балл ($p < 0,001$).

Заключение. Не установлена причинно-следственная связь между приемом системного изотретиноина и развитием депрессии. Терапия системным изотретиноином была эффективна у всех пациентов (100%), хорошо переносилась и оказывала позитивное влияние на психоэмоциональный статус пациентов с акне. Через 12 месяцев после окончания терапии была отмечена стойкая ремиссия заболевания у всех больных.

Ключевые слова: тяжелое акне, изотретиноин, депрессия, психоэмоциональный статус.

Конфликт интересов: С. А. Хардикова являлась лектором/участником мероприятий, спонсируемых ООО «Sun Pharma».

Источник финансирования: статья опубликована при поддержке ООО «Sun Pharma».

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

Для цитирования: Хардикова С. А., Ширшкова В. И., Дмитрук В. С., Скрылова К. А., Корнетова Е. Г., Корнетов А. Н., Уразова О. И., Колобовникова Ю. В. Оценка эффективности и переносимости применения системного изотретиноина и влияния терапии на качество жизни пациентов с акне вульгарными средней и тяжелой степени тяжести. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(6):70–80. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1249>



Efficacy and tolerability of system isotretinoin and effect of this therapy on the quality of life of patients with severe and moderate acne

© Svetlana A. Khardikova, Veronika I. Shirshkova*, Vadim S. Dmitruk, Ksenia A. Skrylova, Elena G. Kornetova, Aleksandr N. Kornetov, Olga I. Urazova, Yuliya V. Kolobovnikova

Siberian State Medical University
Moskovsky tract, 2, 634050, Tomsk, Russia

Background. The relationship between acne and depression is being actively studied by the medical community. Question is depression a restriction in prescribing or a side effect when using systemic isotretinoin remains controversial. Noteworthy is the presence in the scientific literature of data on the possible positive effect of adequately and timely prescribed acne therapy on the psychoemotional state of patients with this ailment.

Aims. The aim of our study was to evaluate the effectiveness of therapy with systemic isotretinoin in patients with moderate and severe acne, to assess the effect of the therapy on the quality of life of patients, as well as the persistence of remission after the end of the course of therapy with systemic retinoid.

Methods. We observed 32 patients with moderate and severe acne, the average age of patients was 24 years, the duration of the disease was on average 8 years. All patients underwent therapy with systemic isotretinoin at an average daily dose of 0.5–1.0 mg/kg until a cumulative dose of 120–150 mg/kg was reached. The effectiveness and tolerability of the therapy was assessed, as well as the quality of life of patients was assessed using the dermatological index of the quality of life (DQL), the dermatological akne index (DIA), the HADS scale (anxiety and depression scale). The indicators were assessed before the start of therapy, during therapy, at the end of the course of treatment with systemic isotretinoin, and also 12 months after the end of therapy.

Results. 100% of patients achieved clinical remission as a result of treatment with systemic isotretinoin. Before starting therapy with systemic isotretinoin, the indices were as follows: DQL 18 (15–20), HADS 10 (7–16) and DIA 13 (6–15) scores. By the end of the therapy, the indices decreased to 1 (0–1), 2 (0–4) and 1 (0–1) points, respectively ($p < 0.001$). 12 months (year) after the end of therapy with systemic isotretinoin, the indices remained at zero or one level in all patients: DQL 1 (0–1), HADS 0 (0–1) and CIA 1 (0–1) points ($p < 0.001$).

Conclusion. A causal relationship between the intake of systemic isotretinoin and the development of depression has not been established. Systemic isotretinoin therapy was effective in all patients (100%), was well tolerated and had a positive effect on the psychoemotional status of patients with acne. 12 months after the end of therapy with the drug Erase, stable remission of the disease was noted in all patients

Keywords: severe acne, isotretinoin, depression, psycho-emotional status.

Conflict of interest: Svetlana A. Khardikova appeared as an speaker/partaker events sponsored by Sun Pharma LLC.

Source of funding: source of funding: the article was published with the support of Sun Pharma LLC.

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

For citation: Khardikova SA, Shirshkova VI, Dmitruk VS, Skrylova KA, Kornetova EG, Kornetov AN, Urazova OI, Kolobovnikova YuV. Efficacy and tolerability of system isotretinoin and effect of this therapy on the quality of life of patients with severe and moderate acne. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(6):70–80. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1249>



■ Актуальность

Акне — это распространенное дерматологическое заболевание, встречается чаще у юношей и девушек, чаще протекает длительно, с рецидивами процесса в более взрослом возрасте [1]. В подростковом возрасте до 85% населения сталкиваются с проблемой акне, в 40% случаев заболевание сохраняется или начинается и после периода полового созревания [2]. Акне являются медико-социальной проблемой, такие последствия, как рубцы, диспигментация и низкая самооценка, приводят к значительному снижению показателя качества жизни пациентов [3].

В настоящее время известен факт, что кожа и нервная система тесно связаны, так как во время эмбрионального развития происходят из одного зародышевого листка-эктодермы [4]. Проблема взаимосвязи патогенеза акне и психоэмоционального состояния до сих пор остается актуальной в связи с недостаточностью исследований в этой области.

В исследовании О.В. Поповой и С.И. Кузнецова, опубликованном в 2011 г., приводятся данные о нейрогуморальном патогенезе угрей [5]. Широко известно, что одним из звеньев патогенеза акне служат гормональные изменения, возникающие в ответ на психоэмоциональные переживания, приводящие к активации и выбросу гормонов стресса и андрогенов, которые в свою очередь приводят к изменениям в вегетативной и эндокринной системах. Повышение андрогенов также наблюдается у подростков в период пубертата и у женщин в предменструальный период — это физиологическая гиперандрогения. Отмечено повышение уровня андрогенов при эмоциональных переживаниях и стрессовых состояниях. В свою очередь андрогены воздействуют на андроген-зависимые рецепторы в сальном фолликуле, стимулируя выработку кожного сала, вызывая поддержание местного воспаления в коже.

Повышенная продукция адренокортикотропного гормона оказывает влияние на кору надпочечников, стимулируя выработку ГКС и андрогенов. ГКС угнетают фагоцитарное звено иммунитета, приводя к снижению активности макрофагов, это является благоприятным условием для размножения бактерий акне в сальноволосяном фолликуле [6].

Возникающие патологические гормональные изменения у пациентов с акне на фоне стресса по поводу внешности оказывают негативное влияние на течение акне. В 2009 г. был доказан факт того, что рецепторный аппарат у больных с акне в сравнении со здоровыми донорами обладает повышенной чувствительностью к таким гормонам, как гонадотропин-рилизинг-гормон и меланоцитостимулирующий гормон, которые являются важными гормонами стресса [6]. Улучшение течения акне наступает на фоне комплексной терапии, когда пациентам помимо стандартной терапии акне назначают анксиолитические препараты для коррекции психоэмоциональных нарушений. Это приводит к снижению концентрации кортизола и тестостерона в крови больных, что выражается в более быстром наступлении клинического улучшения и длительном периоде ремиссии [5].

На сегодняшний день остается актуальной концепция «нервная система — кишечник — кожа», предложенная дерматологами J.H. Stokes и D.M. Pillsbury. Согласно этой концепции отмечено негативное влияние психологического стресса на секрецию соля-

ной кислоты желудочного сока, изменение моторики и дисбиоз кишечника. При этом начинает усиливаться кишечная проницаемость для различных токсических веществ, что приводит к развитию воспалительного процесса, не только местного (слизистая кишечника), но и системного [7].

Нами изучен ряд исследований, посвященных личностным и психическим особенностям подростков с акне, согласно которым эмоциональный стресс, связанный с косметическими дефектами при акне, выражен именно у лиц этого возраста [8]. Около 80% лиц подросткового возраста считают людей с акне самыми непривлекательными [9]. Еще в 1966 г. F.E. Kenyon и соавт. выявили большую тревожность у пациентов с акне и их социальную изолированность [9]. Учеными были зафиксированы основные личностные черты у пациентов подросткового возраста, имеющие тяжелую степень кожного процесса акне [10, 11]. Такие пациенты очень мнительны, чувствуют себя скованно и нерешительно, возникают трудности в коммуникации с людьми, самооценка у таких пациентов занижена, они постоянно тревожатся и чрезмерно раздражительны. У таких пациентов возникают различные нарушения психики в виде критического отношения к своей внешности [12]; нарушения схемы тела [13]; тревожного синдрома [14]; боязни социума [15, 16]; расстройства питания; депрессивных состояний [14]; попыток покончить жизнь самоубийством [14]; шизофрении [17].

Имеются данные о том, что изменение психики у лиц мужского и женского пола с акне различны [18, 19]. В исследовании показан более высокий уровень тревожности у подростков с акне женского пола. По-видимому, это связано с высокой значимостью для женского пола внешней привлекательности.

Интересные данные отмечены между особенностями питания и ментальным стрессом: рацион питания, богатый простыми углеводами, сахарами, фаст-фудом и бедный клетчаткой (фрукты, овощи), связан с акне [20]. В современных исследованиях оценивается взаимовлияние дефицитных состояний с акне. Так, отмечено, что дефицит омега-3 жирных кислот оказывает отрицательное влияние на функциональное состояние нервной системы и стимулирует процессы поддержания местного воспаления в коже [21]. А недостаточность микроэлементов, таких как цинк, хром, селен, фолиевая кислота, усиливает симптомы депрессии и тревожности, включая пациентов с акне [22].

На сегодняшний день одним из эффективных и известных лечений акне средней и тяжелой степени является использование системных ретиноидов. Также их уместно назначать при акне, которые оставляют после себя рубцы и при отсутствии эффекта от местной терапии [23–25]. Данные препараты действуют на мишень, вступая в связь со своим рецептором на поверхности клетки, и, как результат, уменьшается выработка себума, себоциты становятся менее активными и уменьшаются в размере, комедоногенез, предотвращается развитие постакне, наступает ремиссия акне в 97,3% случаев, повышается качество жизни пациентов. Достижение суммарной дозы 120–150 мг/кг сопровождается снятием обострения кожного процесса, улучшением состояния кожного покрова, а также улучшением психоэмоционального состояния пациентов [23–31].

Взаимосвязь между акне и возникновением депрессии является актуальной проблемой и активно

изучается и обсуждается [32]. Так, в исследовании А. Abdelmaksound и соавт. из 49 пациентов с акне 24,3% имели большое влияние акне на качество жизни и 1,4% — чрезвычайно большое влияние, а небольшое влияние и умеренное у групп по 31,1%, и только у 12,2% акне не оказывали влияния на качество жизни. 33,8% пациентов имели легкую депрессию, 24,3% были умеренно депрессивными, а пациенты с умеренно тяжелой депрессией составляли 10,8% пациентов с акне, и только 8,1% пациентов с акне были классифицированы как не имеющие депрессии, а 23% имели минимальную депрессию [33].

Учитывая вышеизложенное, оценка влияния заболевания, а также динамика качества жизни и удовлетворенности у пациентов с акне при приеме ретиноидов представляет научный интерес.

Цель исследования: оценить влияние акне на качество жизни пациентов со средней и тяжелой степенью акне, влияние терапии системным изотретиноином на качество жизни пациентов, а также стойкость ремиссии после окончания курса терапии системным изотретиноином.

Материал и методы

Данное исследование проходило в медицинском центре «Профессор» Сибирского государственного медицинского университета (КЛДЦ СибГМУ Минздрава России). В нем приняли участие 32 пациента со средней и тяжелой степенью тяжести акне. Определение степени тяжести акне проводилось по В.П. Адаскевичу: легкая степень тяжести характеризуется наличием открытых и закрытых комедонов (невоспалительных элементов), менее 10 папуло-пустулезных элементов на лице; средняя степень тяжести включает папуло-пустулезные элементы на лице и/или туловище от 10 до 40; тяжелая степень характеризуется более 40 папуло-пустулезными элементами, конглобатными и кистозными акне.

В связи со степенью тяжести пациенты были разделены на две группы. В 1-ю вошли пациенты с папуло-пустулезными акне средней степени тяжести, 2-ю составили пациенты с конглобатными акне.

Проведена монотерапия системным изотретиноином (препарат «Сотрет») с набором кумулятивной дозы 120 мг/кг.

Пациенты с диагнозом папуло-пустулезные акне средней степени (1-я группа) — 25 человек (78,1%) и 7 человек (21,9%) пациентов с конглобатными акне (2-я группа). Лиц мужского пола было 20 (62,5%), женского — 12 (37,5%). Средний возраст пациентов — 24 года (13–28). По данным анамнеза, пациенты страдают акне в среднем 8 лет (1–9). Ранее пациенты со средней степенью тяжести получали терапию системным антибиотиком (доксциклина моногидратом, минолексин), блокаторами андрогенных рецепторов, ингибиторов андрогенов надпочечникового происхождения, местными средствами (гель 1% клиндамицина и 2,5% бензоила пероксида, гель 0,1% адапалена и 2,5% бензоила пероксида). Отмечали кратковременный эффект. Пациенты с тяжелой степенью получали терапию системным антибиотиком (доксциклина моногидратом, минолексин) и топическими препаратами. Эффективность терапии была незначительная. Также пациенты, которые были включены в исследование, ранее не соблюдали диету, рекомендуемую при акне.

Терапия системным изотретиноином ранее не проводилась ни у одного пациента, которые были включены в исследование. Стартовая доза системного изотретиноина у всех пациентов (32 человека) составляла 0,5 мг/кг, через две недели доза была увеличена до 0,75 мг/кг, начиная со второго месяца пациентам назначалась дозировка 1 мг/кг. Но часть пациентов в ходе терапии (после повышения дозировки до 1 мг/кг) отмечала плохую переносимость, в результате чего была скорректирована доза системного изотретиноина.

Пациенты в двух группах были разделены на подгруппы 1а и 1б; 2а и 2б. 10 человек с диагнозом «папуло-пустулезные акне средней степени тяжести» получали суточную дозу 0,5 мг/кг. Через месяц терапии при хорошей переносимости суточную дозу увеличивали до 1 мг/кг (подгруппа 1а). У 15 пациентов (подгруппа 1б) с папуло-пустулезными акне средней степени тяжести суточная доза составляла 0,5 мг/кг на протяжении всего курса терапии до достижения кумулятивной дозы 120 мг/кг ввиду выраженного хейлита и ретиноевого дерматита. Возникшие нежелательные реакции со стороны кожи носили транзиторный характер и купировались при применении адекватной дерматокосметики. У 6 пациентов (подгруппа 2а) с конглобатными акне суточная доза была 0,5 мг/кг, далее через месяц поднята до 1 мг/кг до набора суммарной дозы 120 мг/кг. У 1 пациента (подгруппа 2б) суточная доза была уменьшена с 0,75 мг/кг до 0,5 мг/кг и до набора кумулятивной дозы 120 мг/кг, так как пациент предъявлял жалобы на нестерпимую сухость кожи лица, кистей рук и собирався самостоятельно прекратить прием препарата.

Для набора кумулятивной дозы потребовалось от 18 до 24 недель в зависимости от массы тела пациента и суточной дозировки препарата.

Подбор для пациента комфортной в плане переносимости дозы препарата позволил провести терапию до набора кумулятивной дозы 120 мг/кг с очищением кожи. После окончания терапии пациенты применяли в качестве поддерживающей терапии крем адапален 0,1% (Адаклин) 1 раз в день на ночь в течение 6 месяцев.

Применяли метод анкетирования с определением дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), в состав которого входит оценка следующих показателей: симптомы и самочувствие, ежедневная активность, увлечения, работа и учеба, личные взаимоотношения и терапия. Сумма 30 баллов считается максимальной за данное тестирование и служит индикатором низкого качества жизни у пациентов с акне [34].

Дерматологический индекс акне (ДИА) определяет количество морфологических элементов: комедонов, папул, пустул и узлов по следующим критериям: единичные — < 5 баллов, умеренное количество — 6–15 баллов, большое количество — > 15 баллов. После подсчета элементов давалось заключение о степени тяжести кожного процесса: ДИА < 5 свидетельствовал о легкой степени, ДИА 6–10 — о средней, ДИА 10–15 — о тяжелой [35].

Тревога и депрессия выявлялись с помощью HADS (шкала тревоги и депрессии) [36]. От 0–7 баллов является нормальным показателем. Если сумма баллов в диапазоне от 8 до 10, то это означает субклинически выраженную тревогу/депрессию; 11 баллов и выше — клинически выраженная тревога/депрессия. Пациентам

была назначена консультация психотерапевта, если была необходимость в этом.

Индексы подсчитывались перед терапией, после завершения лечения и отдаленно через 12 месяцев.

До лечения, через месяц и каждые три месяца в течение терапии и после завершения приема препарата у пациентов брали венозную кровь для общего и биохимического анализов. Женщины предоставляли тесты на беременность.

Для статистической обработки применяли пакет прикладных программ SPSS 17.0 for Windows. Критический уровень значимости при оценке статистических гипотез считался равным $p < 0,05$ (p — достигнутый уровень значимости).

Результаты

У 100% больных в результате проведенного лечения системным изотретиноином получена клиническая ремиссия (см. рис. 2–5).

Перед началом терапии системным изотретиноином индексы были следующие: ДИКЖ 18 (15–20), HADS 10 (7–16) и ДИА 13 (6–15) баллов. В клинике у пациентов преобладали: папуло-пустулезные элементы — от 10 до 20 шт., узлы — до 5 шт., конглобатные элементы. Через 3 месяца от начала терапии показатели данных индексов не поменялись: ДИКЖ 18 (15–20), HADS 10 (7–16) и ДИА 13 (6–15). Клиническая картина была прежней. Это связано с тем, что именно в этот период на фоне терапии системным изотретиноином возникает обострение кожного процесса. По-видимому, этот фактор усугубляет психоэмоциональное состояние пациентов.

К окончанию терапии индексы уменьшились до 1 (0–1), 2 (0–4) и 1 (0–1) балла соответственно ($p < 0,001$) (рис. 1). При объективном обследовании наблюдались постакне в виде застойных пятен, атрофических рубчиков и расширенных пор.

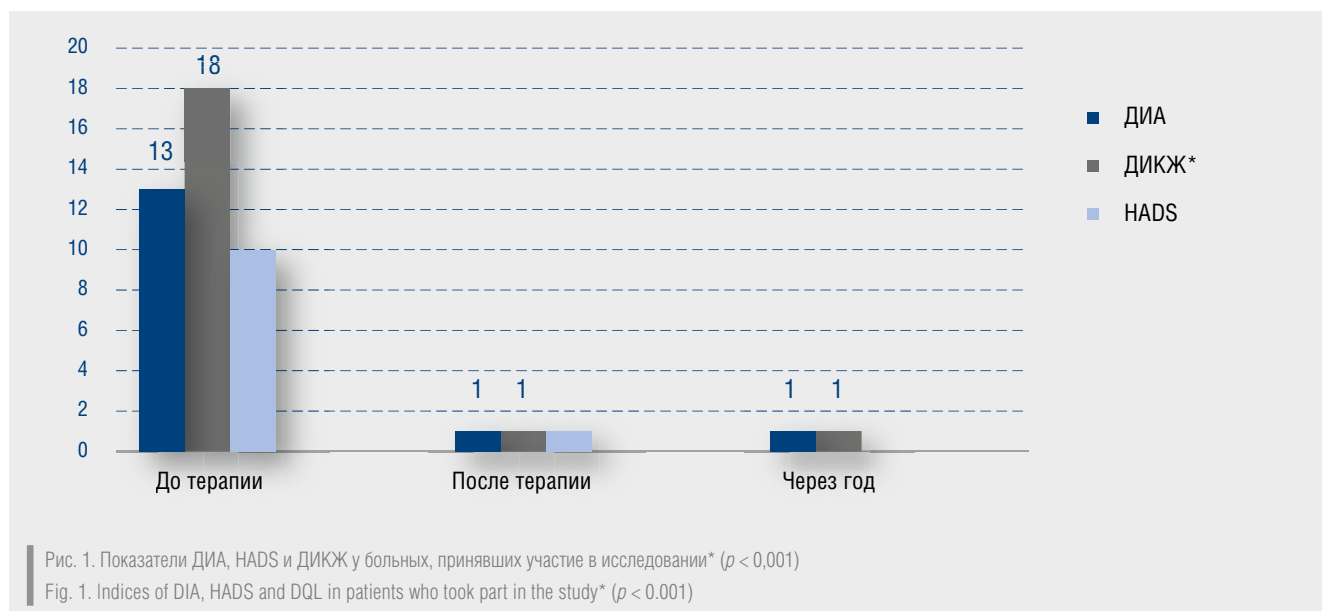
Через 12 месяцев (год) после окончания терапии системным изотретиноином индексы оставались на нулевом или единичном уровне у всех пациентов: ДИКЖ 1 (0–1), HADS 0 (0–1) и ДИА 1 (0–1) балл ($p < 0,001$) (см. рис. 1).

Также была отмечена положительная корреляционная связь между индексами ДИКЖ, HADS и ДИА ($p < 0,05$). Чем выше степень тяжести акне по ДИА, тем выше ДИКЖ и HADS. Это свидетельствует о том, что чем больше патологических высыпаний (папул, пустул, узлов), тем сильнее кожный процесс при акне влияет на психоэмоциональное состояние пациента.

Изменения в биохимическом анализе крови до начала терапии, во время и после терапии у пациентов не были зарегистрированы. Также перед назначением терапии была исследована кровь на гормоны. Дисбаланс половых гормонов у пациентов был критерием исключения для данного исследования. Среди нежелательных реакций в процессе лечения отмечены хейлит, ретиновый дерматит, которые были купированы после назначения дерматокосметических средств.

Обсуждение

В зарубежной литературе также имеются данные, что у пациентов, пролеченных системным изотретиноином, наблюдается улучшение нейрокогнитивных функций [37]. При анализе инструкций по применению системного изотретиноина в разделе редких побочных эффектов указана возможность развития депрессии, психоза и суицидальных мыслей на фоне терапии, однако данные научных публикаций и накопленный богатый опыт практического применения системного изотретиноина этого не подтверждают [38, 39]. Несмотря на это, при проведении терапии обязательными являются ежемесячные визиты к врачу для мониторинга результатов лечения и предотвращения возникновения нежелательных реакций [40]. Важно, что результаты ряда исследований показали общее улучшение психологического состояния пациентов на фоне терапии системным изотретиноином даже у тех, кто страдает каким-либо психическим заболеванием [41, 42]. Есть данные, что нежелательные стрессовые события в жизни и психиатрическая сопутствующая патология больше присутствуют у пациентов с акне, чем в группе контроля. Интересным также является то, что симптомы постакне значительно снижают качество жизни пациентов, иногда вызывая даже более выраженные изменения





а



б



в



г



д



е

Рис. 2. До терапии системным изотретиноином
Fig. 2. Before systemic isotretinoin therapy

*а**б**в**г**д**е*

Рис. 3. Через 1 месяц после терапии системным изотретиноином
Fig. 3. After 1 month of therapy with systemic isotretinoin



a



a



б



б



в

Рис. 4. Через 8 месяцев терапии системным изотретиноином
Fig. 4. After 8 months of therapy with systemic isotretinoin

Рис. 5. После терапии системным изотретиноином
Fig. 5. After therapy with systemic isotretinoin

(тревога и депрессия), чем акне [43, 44]. В одном из ретроспективных исследований, которое проводилось шведскими учеными, было отмечено, что риск развития суицидальных попыток повышен на фоне приема системного изотретиноина [45].

Таким образом, в настоящее время вопрос о том, является ли депрессия ограничением в назначении или побочным действием при применении системного изотретиноина, остается актуальным. В опубликованном метаанализе приведены данные о том, что изменения показателей депрессии по сравнению с исходным уровнем достоверно не отличались между пациентами, получавшими лечение изотретиноином,

и пациентами, получавшими альтернативное лечение, а распространенность депрессии после лечения изотретиноином значительно снизилась [46]. Средние показатели депрессии значительно снизились по сравнению с исходным уровнем. Другой метаанализ, в котором было отобрано двадцать исследований, в 17 из них продемонстрирована связь применения изотретиноина с улучшением симптомов акне по сравнению с исходным уровнем, до лечения ($p < 0,05$) [47]. Четыре исследования были связаны с анализом риска депрессии. Объединенные данные указывают на отсутствие связи использования изотретиноина с риском депрессивных расстройств ($p = 0,14$). Связь использования изотретиноина с риском депрессивных расстройств статистически значима при объединении ретроспективных исследований ($p = 0,02$), но эта связь не была очевидна при объединении проспективных исследований ($p = 0,86$).

В практике врача-дерматолога важно уметь определять психологическое отношение пациента с акне к своему заболеванию и косметологическим дефектам [48]. Необходимо вовремя выявить нарушение психоэмоциональной сферы у подростков и направить на консультацию к психотерапевту, чтобы подобрать индивидуальное лечение, которое может включать фармакотерапию, психотерапию и психологическое консультирование. В литературе описано позитивное влияние традиционной терапии акне на ментальный стресс и тревожность [49]. Некоторые дерматологи проводят психологическое консультирование пациентов с акне [50], которое повышает комплаентность лечения.

По результатам нашего исследования не установлена причинно-следственная связь между приемом системного изотретиноина и побочными эффектами со стороны психики. Более того, у всех пациентов, принявших участие в исследовании, статистически доказано достоверное снижение индексов ДИА, HADS, ДКАЖ, что подтверждает данные научной литературы о позитивном влиянии эффективной терапии акне на психическое здоровье пациентов, страдающих этим недугом.

Выводы

Акне средней и тяжелой степени тяжести оказывают негативное влияние на качество жизни больных. Это подтверждено высокими показателями ДИКЖ и HADS у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести акне. А также отмечена положительная корреляционная связь между ДИА и индексами ДИКЖ и HADS. Системный изотретиноин эффективен в лечении акне средней и тяжелой степени тяжести, акне с высоким риском образования рубцов, а также акне, не поддающихся другим видам терапии. Суточная доза системного изотретиноина подбирается индивидуально и, как правило, составляет 0,5–1,0 мг/кг, кумулятивная доза составляет 120–150 мг/кг. Не установлена причинно-следственная связь между приемом системного изотретиноина и развитием депрессии. Терапия системным изотретиноином хорошо переносится и оказывает позитивное влияние на психоэмоциональный статус пациентов с акне.

Системный изотретиноин обеспечивает стойкую ремиссию заболевания в течение 12 месяцев после окончания курса терапии. ■

Литература/References

1. Андреев Д.А., Завьялов А.А., Ермолаева Т.Н., Фисун А.Г., Полякова К.И., Дубовцева В.А. и др. Фотодинамическая терапия — актуальная медицинская технология в лечении вульгарных акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;6:44–54 [Andreev DA, Zavyalov AA, Ermolaeva TN, Fisun AG, Poljakova KI, Dubovceva VA, et al. Photodynamic therapy is an up-to-date medical technology in the treatment of vulgar acne. Bulletin of dermatology and venereology. 2019;6:44–54 (in Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-6-44-54
2. Аравийская Е.Р. Тяжелое течение акне: анализ ряда современных методов лечения. Фарматека. 2017;с1-17:38–43 [Aravitskaya ER. Severe acne: analysis of some modern methods of treatment. Farmateka. 2017;с1-17:38–43 (In Russ.)]
3. Oqe LK, Broussard A, Marshall MD. Acne vulgaris: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2019;100(8):475–484.
4. Shenefelt P. Psychological interventions in the management of common skin conditions. Psychology Research and Behavior Management. 2010;3:51–63.
5. Попова О.В., Кузнецов С.И. Нейрогуморальные механизмы патогенеза угревой болезни и их психосоматическая коррекция в практике врача-терапевта. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011;3:122–125 [Popova OV, Kuznecov SI. Nejrogumoral'nye mehanizmy patogeneza ugrevoj bolezni i ih psihosomaticheskaja korrekciya v praktike vracha-terapevta. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2011;3:122–125 (In Russ.)]
6. Ganceviciene R, Böhm M, Fimmel S, Zouboulis CC. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. Dermatoendocrinol. 2009;1(3):170–176. doi: 10.4161/derm.1.3.8496.
7. Stokes J, Pillsbury D. The effect on the skin of emotional and nervous states: theoretical and practical consideration of a gastrointestinal mechanism. Arch Dermatol Syphilol. 1930;22:962–993.
8. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. Dermatol Res Pract. 2010;2010:893080. doi: 10.1155/2010/893080
9. Монахов С.А. Дифференцированная терапия акне с учетом тяжести кожного процесса и спектра психоэмоциональных расстройств. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005 [Monahov SA. Differencirovannaja terapija akne s uchetom tjazhesti kozhnogo processa i spektra psihohemocional'nyh rasstrojstv. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 2005 (In Russ.)]
10. Ritvo E, Del Rosso JQ, Stillman MA, La Riche C. Psychosocial judgements and perceptions of adolescents with acne vulgaris: A blinded, controlled comparison of adult and peer evaluations. Biopsychosoc Med. 2011;5(1):11. doi: 10.1186/1751-0759-5-11.
11. Rapp DA, Brenes GA, Feldman SR, Fleischer AB Jr, Graham GF, Dailey M, Rapp SR. Anger and acne: implications for quality of life, patient satisfaction and clinical care. Br J Dermatol. 2004;151(1):183–189. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06078.x

12. Потекаев Н.Н., Аравийская Е.Р. Акне и розацеа. М.: Бином. 2007. С. 55–57 [Potekaev NN, Aravijiskaja ER. Akne i rozacea. Moscow: Binom. 2007. p. 55–57 (In Russ.)]
13. Bowe WP, Doyle AK, Crerand CE, Margolis DJ, Shalita AR. Body image disturbance in patients with acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4(7):35–41.
14. Дороженко И.Ю., Матюшенко Е.Н. Нозогенные психические расстройства у пациентов с угревой болезнью. Псих. расстройства в общей медицине. 2009;2:32–36 [Dorozhenok IJu, Matjushenko EN. Nozogennye psichicheskie rasstrojstva u pacientov s ugrevoj boleznju. Psih. rasstrojstva v obshhej medicine. 2009;2:32–36 (In Russ.)]
15. Jafferany M. Psychodermatology: a guide to understanding common psychocutaneous disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2007;9(3):203–213. doi: 10.4088/pcc.v09n0306
16. Bez Y, Yesilova Y, Kaya MC, Sir A. High social phobia frequency and related disability in patients with acne vulgaris. *Eur J Dermatol.* 2011;21(5):756–760. doi: 10.1684/ejd.2011.1418
17. Львов А.Н. Дерматозы, коморбидные с психическими расстройствами: классификация, клиника, терапия и профилактика. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2006 [L'vov AN. Dermatozy, komorbidnye s psichicheskimi rasstrojstvami: klassifikacija, klinika, terapija i profilaktika. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Moscow 2006 (In Russ.)]
18. Smithard A, Glazebrook C, Williams HC. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community-based study. *Br J Dermatol.* 2001;145(2):274–279. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04346.x
19. Aktan S, Ozmen E, Sanli B. Anxiety, depression, and nature of acne vulgaris in adolescents. *Int J Dermatol.* 2000;39(5):354–357. doi: 10.1046/j.1365-4362.2000.00907.x
20. Halvorsen JA, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Is the association between acne and mental distress influenced by diet? Results from a cross-sectional population study among 3775 late adolescents in Oslo, Norway. *BMC Public Health.* 2009;9:340. doi: 10.1186/1471-2458-9-340
21. Rubin MG, Kim K, Logan AC. Acne vulgaris, mental health and omega-3 fatty acids: a report of cases. *Lipids Health Dis.* 2008;7:36. doi: 10.1186/1476-511X-7-36
22. Katzman M, Logan AC. Acne vulgaris: nutritional factors may be influencing psychological sequelae. *Med Hypotheses.* 2007;69(5):1080–1084. doi: 10.1016/j.mehy.2007.02.037
23. Tarner F, Yuksel ME, Avci E. Is mean platelet volume an inflammatory marker in acne patients treated with isotretinoin? *Acta Dermatovenerol Ajp Pannonica Adriat.* 2019;28(2):65–69.
24. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, da Silva EM, Lúcio MM, Magin P, et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):CD009435. doi: 10.1002/14651858.CD009435.pub2
25. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945–973.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037
26. Масюкова С.А., Санакоева Э.Г. Современные возможности эффективной терапии акне: место изотретиноина. *Дерматология. Приложение к журналу Consilium medicum.* 2015:17–20 [Masyukova SA, Sanakoeva EG. Modern possibilities of effective therapy of acne: the place of isotretinoin. *Dermatology. The Consilium.* 2015:17–20 (In Russ.)]
27. Кубанова А.А., Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Дворова Е.К., Фадеева Е.М. Системное лечение тяжелых форм акне: опыт использования изотретиноина в Российской Федерации. *Вестник дерматологии.* 2013;5:102–114 [Kubanova AA, Aravijiskaya ER, Sokolovskii EV, Dvorova EK, Fadeeva EM. Systemic treatment of severe forms of acne: experience in the use of isotretinoin in the Russian Federation. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2013;5:102–114 (In Russ.)]
28. Harms M. Isotretinoin: 10 years on. *Dermatology.* 1993;186(2):81–82. doi: 10.1159/000247311
29. Thiboutot D. New Treatments and Therapeutic Strategies for Acne. *Archives of Family Medicin.* 2000;9(2):179–187. doi.org/10.1001/archfami.9.2.179
30. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol.* 2013;54(3):157–162.
31. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Терапия больных с тяжелой и средней степенью акне. *Вестник дерматологии и косметологии.* 2015;3:141–146 [Perlamutrov YuN., Olkhovskaya KB. Therapy of patients with severe and moderate acne. *Bulletin of dermatovenerology and cosmetology.* 2015;3:141–146 (In Russ.)]
32. Cenqiz GF, Gurel G. Difficulties in emotion regulation and quality of life in patients with acne. *Qual Life Res.* 2019;11. doi:10.1007/s11136-019-02318-2
33. Abdelmaksoud A, Vojvodic A, Ayhan E, Dönmezdiil S, Jovicevic TV, Vojvodic P, et al. Depression, isotretinoin, and folic acid: A practical review. *Dermatol Ther.* 2019;32(6):e13104. doi: 10.1111/dth.13104
34. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М. Дерматологическое качество жизни как психосоматический симптом дерматоза. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2006;4:11–15 [Kochergin NG, Smirnova LM. Dermatological quality of life as a psychosomatic symptom of dermatosis. *Russian journal of skin and venereal diseases.* 2006;4:11–15 (In Russ.)]
35. Кочергин Н.А., Самгин М.А., Монахов С.А., Игнатъев Д. Дерматологический индекс акне. *Эстетическая медицина.* 2004;3(1):62–65 [Kochergin NA, Samgin MA, Monahov SA, Ignat'ev D. Dermatologicheskij indeks akne. *Jesteticheskaja medicina.* 2004;3(1):62–65 (In Russ.)]
36. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361–370. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
37. Botsali A, Kocyigit P Professor, Uran P. The effects of isotretinoin on affective and cognitive functions are disparate in adolescent acne vulgaris patients. *J Dermatolog Treat.* 2019;15:1–5. doi:10.1080/09546634.2019.1606396
38. Haroon MZ, Alam A, Ullah I, Ali R, Taimur MF, Raza K. Quality Of Life And Depression Among Young Patients Suffering From Acne. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2019;31(3):436–440.
39. Singer S, Tkachenko E, Sharma P, Barbieri JS, Mostaghimi A. Psychiatric Adverse Events in Patients Taking Isotretinoin as Reported in a Food and Drug Administration Database From 1997 to 2017. *JAMA Dermatol.* 2019;155(10):1162–1166. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1416
40. Bray AP, Kravvs G, Skevington SM, Lovell CR. Is there an association between isotretinoin therapy and adverse mood changes? A prospective stude in a cohort of acne patients. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(8):796–801. doi: 10.1080/09546634.2019.1577545
41. Oktem A, Hayran Y, An E, Yalcin B. Minimize the regular laboratory monitoring during the systemic isotretinoin treatment: data of 704 patients with acne. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(8):813–817. doi:10.1080/09546634.2019.1591578
42. Арипова М.Л., Хардикова С.А. Психоземциональное состояние пациентов с тяжелой степенью акне на фоне терапии изотретиноином. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015;5:122–128. [Aripova ML. Khardikova SA. The psycho-emotional state of patients with severe acne therapy with isotretinoin. *Vestn dermatolo venerol.* 2015;5:122–128 (In Russ.)]
43. Kruglova LS, Samushiya MA, Talibova AM. Mental disorders, social maladaptation and quality of life of patients with acne and post-acne symptoms. *Zn Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2018;118(12):4–10. doi: 10.17116/jnevro20181181214
44. Bondade S, Hosthota A, Basavarayu V. Stressful life events and psychiatric comorbidity in acne-a-case control study. *Asia Pac Psychiatry.* 2019;11(1):e12340. doi:10.1111/appy.12340
45. Sundström A, Alfredsson L, Sjölin-Forsberg G, Gerdén B, Bergman U, Jokinen J. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. *BMJ.* 2010;341:c5812. doi: 10.1136/bmj.c5812
46. Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(6):1068–1076.e9. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.028

47. Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1):e021549. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021549

48. Whitney KM, Ditre CM. Management strategies for acne vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2011;4:41–53. doi: 10.2147/CCID.S10817

49. Shenefelt PD. Psychological interventions in the management of common skin conditions. *Psychol Res Behav Manag*. 2010;3:51–63. doi: 10.2147/prbm.s7072

50. Panconesi E, Hautmann G. Psychotherapeutic approach in acne treatment. *Dermatology*. 1998;196(1):116–118. doi: 10.1159/000017843

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — С. А. Хардикова, В. И. Ширшкова, сбор и обработка материала — С. А. Хардикова, В. И. Ширшкова, В. С. Дмитрук, К. А. Скрылова, Е. Г. Корнетова, А. Н. Корнетов, О. И. Уразова, Ю. В. Колобовникова; написание текста — С. А. Хардикова, В. И. Ширшкова; редактирование — В. И. Ширшкова.

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 — Svetlana A. Khardikova, Veronika I. Shirshkova; collection and processing of material — Svetlana A. Khardikova, Veronika I. Shirshkova, Vadim S. Dmitruk, Ksenia A. Skrylova, Elena G. Kornetova, Aleksandr N. Kornetov, Olga I. Urazova, Yuliya V. Kolobovnikova; text writing — Svetlana A. Khardikova, Veronika I. Shirshkova; editing — Veronika I. Shirshkova.

Информация об авторах

*Ширшкова Вероника Ивановна — аспирант; адрес: Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6449-8918>; e-mail: tanyashirshkova@mail.ru

Хардикова Светлана Анатольевна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9496-1221>

Дмитрук Вадим Степанович — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8923-1731>

Скрылова Ксения Алексеевна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5714-0237>

Корнетова Елена Георгиевна — д.м.н., психиатр; <https://orcid.org/0000-0002-5179-9727>

Корнетов Александр Николаевич — д.м.н., профессор; <https://orcid.org/0000-0002-2342-7504>

Уразова Ольга Ивановна — профессор, член.-корреспондент РАН; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Колобовникова Юлия Владимировна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7156-2471>

Information about the authors

*Veronika I. Shirshkova — post-graduate student; address: 2 Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6449-8918>; e-mail: tanyashirshkova@mail.ru

Svetlana A. Khardikova — Dr. (Sci.) Med., Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9496-1221>

Vadim S. Dmitruk — MD, Dr. (Sci.) Med., Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8923-1731>

Ksenia A. Skrylova — MD, Cand. (Sci.) Med.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5714-0237>

Elena G. Kornetova — MD, Dr. (Sci.) Med., psychiatrist; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5179-9727>

Aleksandr N. Kornetov — MD, Dr. (Sci.) Med., Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2342-7504>

Olga I. Urazova — MD, Dr. (Sci.) Med., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Yuliya V. Kolobovnikova — MD, Dr. (Sci.) Med., Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7156-2471>

Статья поступила в редакцию: 26.05.2021

Принята к публикации: 02.11.2021

Дата публикации: 15.12.2021

Submitted: 26.05.2021

Accepted: 02.11.2021

Published: 15.12.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1239>

Педжетоидный ретикулез

© Сергеева Е.Ю., Хоржевский В.А., Рукша Т.Г.*

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

Педжетоидный ретикулез (ПР) — редкий вид грибovidного микоза. Диагностика ПР затруднена, так как клинические проявления ПР могут совпадать с симптомами целого ряда других заболеваний, к числу которых относятся заболевания папулосквамозного, неопластического и инфекционного характера. Главная гистопатологическая особенность ПР — выраженная интраэпидермальная инфильтрация лимфоцитами среднего и большого размеров, распространение инфильтрата на всю глубину эпидермиса и формирование педжетоидной бляшки. Выделяют три распространенных иммуноморфологических подтипа ПР: CD4-позитивный Т-хелперный фенотип (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻); Т-цитотоксический/супрессорный фенотип (CD3⁺, CD4⁻, CD8⁺); двойной негативный фенотип (CD3⁺, CD4⁻, CD8⁻). В представленной работе рассматривается клинический случай ПР с нестандартным иммунофенотипом, при котором в лимфоидном инфильтрате преобладают CD2-, CD3-, CD8-позитивные Т-клетки. Тщательный анализ симптомов, патоморфологических, иммуногистохимических данных позволяет поставить точный диагноз ПР.

Ключевые слова: грибovidный микоз, педжетоидный ретикулез, лимфома кожи.

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.

Для цитирования: Сергеева Е.Ю., Хоржевский В.А., Рукша Т.Г. Педжетоидный ретикулез. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(6):81–86. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1239>



Pagetoid reticulosis

© Ekaterina Yu. Sergeeva, Vladimir A. Khorzhevskii, Tatiana G. Ruksha*

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

Pagetoid reticulosis (PR) is a rare type of mycosis fungoides. Clinical symptoms of PR can mimic other skin diseases of papulosquamous, neoplastic, and infectious origin that hampers PR diagnostics. The main histopathologic feature of PR is dense intraepidermal infiltration by medium to large-size lymphocytes through the epidermis leading to pagetoid plaque formation. There are three common immunophenotypes of PR: CD4-positive T-helper phenotype (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻); T-cytotoxic/suppressor (CD3⁺, CD4⁻, CD8⁺); and double negative phenotype (CD3⁺, CD4⁻, CD8⁻). The clinical case of PR with rare immunophenotype (CD2⁺, CD3⁺, CD8⁺ lymphoid infiltrate) is presented. The careful analysis of the symptoms, pathomorphological and immunohistochemical data is necessary for accurate PR diagnostics.

Keywords: mycosis fungoides, pagetoid reticulosis, lymphoma of the skin.

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: Sergeeva EYu, Khorzhevskii VA, Ruksha TG. Pagetoid reticulosis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(6):81–86. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1239>



Актуальность

Педжетоидный ретикулез (ПР), или болезнь Ворингера — Колоппа является одним из редких видов грибовидного микоза (ГМ) — первичной Т-клеточной кожной неходжкинской лимфомы. Болезнь Ворингера — Колоппа была впервые диагностирована в 1939 г. у мальчика 13 лет в виде псориазiformной бляшки на предплечье, постепенно увеличивающейся в размерах в течение шести лет [1]. Характерным для ПР является наличие единичного образования с типичной патоморфологической, иммуногистохимической картиной.

ПР часто диагностируется в детском или молодом возрасте и характеризуется формированием одного или нескольких пораженных участков кожи в области верхних или нижних конечностей.

До сих пор не полностью понятен патогенез болезни, неясно, является ли болезнь Ворингера — Колоппа истинной лимфомой или доброкачественным лимфо-пролиферативным процессом, подобным лимфоидному папулезу, который в некоторых случаях может трансформироваться в грибовидный микоз [2, 3].

Описание случая

Пациентка К., 27 лет, поступила с диагнозом: новообразование кожи неопределенного или неизвестного характера.

Дерматологический статус. На правом предплечье изолированная одиночная папула розового цвета с шелушением диаметром 1 см.

При патоморфологическом исследовании гистологического препарата в исследованном участке кожи обнаруживаются очаговый неравномерный акантоз и очаговая атрофия эпидермиса, компактный гиперкератоз, очаговый спонгиоз. В верхних слоях дермы наблюдается лимфоидный пролиферат с выраженным педжетоидным распространением на эпидермис. Во многих местах непрерывные цепочки атипичных клеток лежат вдоль базальной мембраны эпидермиса. Многочисленные атипичные лимфоидные клетки, в скоплениях и по отдельности, располагаются во всех слоях эпидермиса (рис. 1).

В дерме инфильтрат имеет неравномерную плотность, в виде малоклеточных разреженных групп проникает до подкожной жировой ткани. В дерме встретилось одиночное компактное лимфо-гистиоцитарное скопление, содержащее гигантские многоядерные клетки. Клетки лимфоидного инфильтрата имеют ядра неправильной округлой формы. В составе пролиферата различимы мелкие лимфоциты и гистиоциты.

При иммуногистохимическом исследовании в лимфоидном инфильтрате преобладают CD2-, CD3-, CD8-позитивные Т-клетки, CD4-позитивных несколько меньше (рис. 2).

Подавляющее большинство лимфоидных клеток с педжетоидным распространением в эпидермисе экспрессируют CD8, не экспрессируют CD45RO, Granzyme B. Лимфоидные клетки инфильтрата гетерогенно экспрессируют CD5, CD7. CD20-экспрессирующих В-клеток в инфильтрате мало. CD30-позитивные клетки в инфильтрате представлены единичными крупными активированными В-клетками. В эпидермисе и в инфильтрате обнаруживаются довольно многочисленные CD1a-позитивные ретикулярные клетки и CD163/CD4 позитивные гистиоциты. Цитокератины 5/6 визуализируют эпидермис, цитокератин (СК)-7 — эпителий пото-

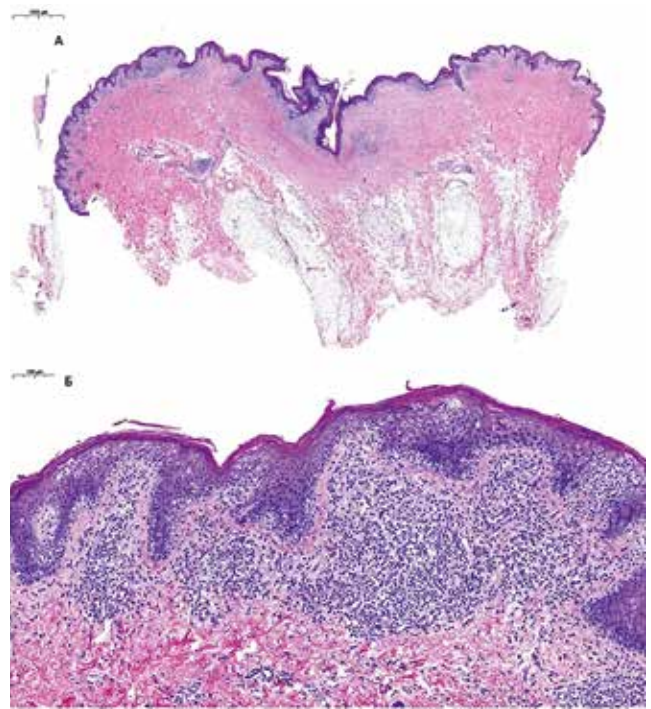


Рис. 1. Инфильтрация лимфоцитами с выраженным педжетоидным распространением в эпидермис, формирование интраэпидермальных скоплений опухолевых клеток, распространенные зоны выстраивания клеток опухоли в виде цепочек в базальном слое эпидермиса с формированием просветленной зоны гало. А — увеличение $\times 15$; Б — увеличение $\times 127$. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 1. Lymphoid infiltrate with prominent pagetoid distribution in epidermis, intraepidermal aggregates formation, lymphoid infiltrate involved the epidermal basal layer in a band-like pattern with characteristic perinuclear halo formation. A — magnification $\times 15$; B — magnification $\times 127$. Staining with Hematoxylin-Eosin

вых желез, MART1 — меланоциты. Антген пролиферативной активности Ki-67 экспрессирован в ядрах 5–7% (без подсчета) лимфоидных клеток. CD3-/CD8-позитивные лимфоидные клетки обнаружены в эпидермисе края резекции исследованного участка кожи. Прослеживается aberrация иммунофенотипа опухолевых клеток с редукцией экспрессии CD5-интраэпидермальными Т-лимфоцитами.

Заключение патоморфологического исследования: педжетоидный ретикулез (тип Woringer — Kolopp). Больная была направлена на лечение в краевой онкологический диспансер.

Обсуждение

К основным гистопатологическим особенностям ПР относятся: выраженная интраэпидермальная инфильтрация лимфоцитами среднего и большого размеров с распространением инфильтрата на всю глубину эпидермиса и формированием педжетоидной бляшки [9]. В инфильтрате отмечают тенденцию к мономорфности клеток, но могут наблюдаться незначительный полиморфизм и гиперхроматизация, а также единичные клетки с церебриформными ядрами, характерные для классической формы грибовидного микоза. Выраженный акантоз и волнистость эпидермиса, в ряде случаев приводящие к веррукозной гиперплазии, тоже являются характерными гистопатологическими признаками ПР [10, 11].

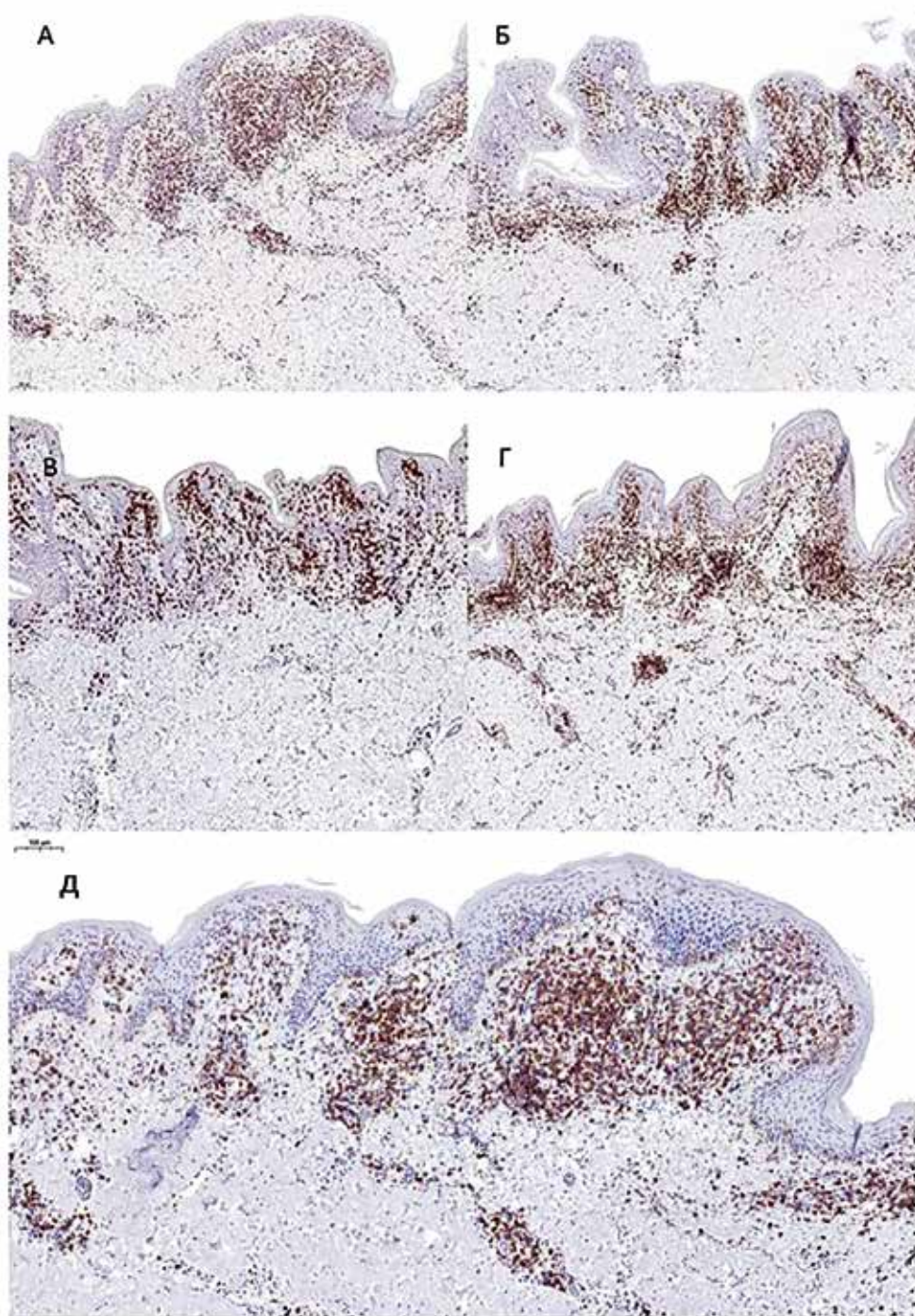


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование с визуализацией антигенов: А, CD2; Б, CD3; В, CD8; Г, CD4; Д, CD5. Увеличение $\times 100$

Fig. 2. Immunohistochemical assay for antigen visualization: A, CD2; Б, CD3; В, CD8; Г, CD4; Д, CD5. Magnification $\times 100$

Существуют три различных иммунофенотипа при ПР: (1) CD4-положительный Т-хелперный фенотип (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻); (2) Т-цитотоксический/супрессорный фенотип (CD3⁺, CD4⁻, CD8⁺); и (3) двойной негативный фенотип (CD3⁺, CD4⁻, CD8⁻). Преобладающая часть Т-лимфоцитов представлена зрелыми клетками с положительной экспрессией CD45RO, хотя ряд авторов описывают редкие случаи наивного CD45RA⁺ фенотипа, более характерного для генерализованной и агрес-

сивной эпидермотропной CD8⁺ Т-клеточной лимфомы. Экспрессия CD30 переменная, но достаточно часто положительная в большинстве неопластических клеток, локализованных интраэпидермально. Экспрессия TCR- β чаще всего положительна [12–14].

Дифференциальная диагностика ПР проводится с заболеваниями папулосквамозного, неопластического и инфекционного характера: экземой, псориазiformным дерматитом, бородавчатым туберкулезом кожи,

бластомикозом, лейшманиозом, дерматофитиями и др. С развитием псевдоэпителиоматозной гиперплазии также могут быть ассоциированы некоторые злокачественные новообразования кожи, например, CD30⁺ лимфолифферативные заболевания, веррукозная форма плоскоклеточного рака кожи. При подозрении на ПР необходимо проводить дифференциальную диагностику и с этими болезнями, с использованием гистологических и иммуногистохимических методов [4–6].

Некоторые другие виды кожных Т-клеточных лимфом тоже могут иметь симптомы, похожие на ПР. Например, картина заболевания при локализации кожных поражений при ПР на бедрах и ягодицах может походить на симптомы грибвидного микоза, при котором, однако, отсутствует выраженная интраэпидермальная инфильтрация, характерная для ПР [7, 8].

Следует отметить, что случаи, ранее рассматриваемые как генерализованные формы ПР, в настоящее время часто диагностируются как другие варианты кожных Т-клеточных лимфом. К таким лимфомам относятся кожная агрессивная эпидермотропная CD8⁺ Т-клеточная лимфома и первичная кожная гамма-дельта Т-клеточная лимфома. Последняя является редким подтипом кожных Т-клеточных лимфом, характеризующимся быстрым развитием заболевания с широким распространением пораженных участков кожи, на которых формируются множественные изменения: бляшки, опухолевые узлы, язвы с очагами некроза. Главной характерной иммуногистохимической особенностью кожной агрессивной эпидермотропной CD8⁺ Т-клеточной лим-

фомы является позитивная экспрессия клетками опухоли CD8, кроме того, в преобладающей части опухолевых клеток отмечается позитивная экспрессия CD3, CD7, CD45RA, β F-1 и негативная реакция в отношении CD45RO, CD30 [3]. Иногда при педжетоидном ретикулезе выявляется значительное количество клеток с позитивной экспрессией CD30, что аналогично ситуации при CD30-экспрессирующих лимфолифферативных заболеваниях. Редко встречающийся тип D лимфоматоидного папулеза характеризуется выраженным педжетоидным эпидермотропизмом. При этом интраэпидермальные CD8⁺ лимфоциты, преимущественно среднего размера, что может походить на гистологическую картину при ПР, в то время как при типичном лимфоматоидном папулезе эпидермотропизм значительно менее выражен.

Заключение

В настоящей работе представлено описание случая ПР с нестандартным иммунофенотипом, диагностика которого может быть затруднена вследствие того, что некоторые симптомы ПР совпадают с клиническими проявлениями ряда других болезней. Следовательно, только тщательный анализ клинической картины, патоморфологических, иммуногистохимических и в некоторых случаях молекулярно-генетических данных позволит провести точную дифференциальную диагностику ПР и других заболеваний со сходными проявлениями, что имеет крайне важное значение для прогноза характера течения, исхода заболевания и подходов к терапии. ■

Литература/References

- Cerroni L, Hodak E, Kempf W, Pincus LB, Smoller BR, Willemze R. Variants of mycosis fungoides. In: Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, editors. WHO classification of skin tumours. Lyon; 2018. P. 231–233.
- Torre-Castro J, Carrasco Santos L, Rodriguez-Pinilla SM, Requena L. Pagetoid reticulosis in a 13-year old female. A unique immunohistochemical profile. *J Cutan Pathol*. 2020;47(5):466–469. doi: 10.1111/cup.13622
- Martínez-Escala ME, González BR, Guitart J. Mycosis fungoides variants. *Surg Pathol Clin*. 2014;7(2):169–189. doi: 10.1016/j.path.2014.02.003
- Рукша Т.Г., Аксененко М.Б., Гырылова С.Н. Злокачественные новообразования кожи: анализ заболеваемости в красноярском крае, проблемы профилактики и совершенствования ранней диагностики. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;86(4):4–9. [Ruksha TG, Aksenenko MB, Gyrylova SN. Skin cancer: incidence in Krasnoyarsk kraj, problems of prevention and early diagnostics. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010;86(4):4–9. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2010-0-04
- Ledet J, Groysman V, Sami N. Worringer-Kolopp (Pagetoid Reticulosis) disease successful response to bexarotene gel. *Dermatol Ther*. 2016;29(1):28–31. doi: 10.1111/dth.12281
- Wang SC, Mistry N. Worringer-Kolopp disease mimicking psoriasis. *CMAJ*. 2015;187(17):1310. doi: 10.1503/cmaj.141318
- Jeunon T, Assoni A, Verdolin A. Pseudocarcinomatous Hyperplasia, squamous cell carcinoma, and keratoacanthoma associated to lymphomas of the skin and external mucous membranes: a case report and literature review. *Am J Dermatopathol*. 2020;42(9):662–672. doi: 10.1097/DAD.0000000000001587
- Kaufmann F, Kettelhack N, Hilty N, Kempf W. Unilesional plantar mycosis fungoides treated with topical photodynamic therapy — case report and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1633–1637. doi: 10.1111/jdv.14160
- Di Meo N, Longone M, Zalaudek I. Dermoscopic clues in Pagetoid reticulosis Worringer-Kolopp type. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(10):e392–e393. doi: 10.1111/jdv.15059
- Manoli SM, Lallas A, Ioannides D, Nikolaidou C, Lazaridou E, Sotiriou E, et al. Dermoscopy of pagetoid reticulosis, with dermoscopic-pathologic correlation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019;35(5):372–374. doi: 10.1111/phpp.12472
- Corbeddu M, Ferrelli C, Pilloni L, Faa G, Cerroni L, Rongioletti F. Pagetoid reticulosis (Worringer-Kolopp disease) in a 2-year-old girl-case report and review of the literature. *JAAD Case Rep*. 2018;5(1):104–107. doi: 10.1016/j.jdc.2018.10.023
- Mourtzinou N, Puri PK, Wang G, Liu ML. CD4/CD8 double negative pagetoid reticulosis: a case report and literature review. *J Cutan Pathol*. 2010;37(4):491–496. doi: 10.1111/j.1600-0560.2009.01323.x
- Wei S, Huang W, Xu X. Pagetoid reticulosis positive for cytotoxic CD20 and CD30: A case report. *Indian J Pathol Microbiol*. 2019;62(2):316–318. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_717_18
- Haghighi B, Smoller BR, LeBoit PE, Warnke RA, Sander CA, Kohler S. Pagetoid reticulosis (Worringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. *Mod Pathol*. 2000;13(5):502–510. doi: 10.1038/modpathol.3880088

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — В.А. Хоржевский, Т.Г. Рукша; сбор и обработка материала — Е.Ю. Сергеева, В.А. Хоржевский; написание текста — Е.Ю. Сергеева; редактирование — Т.Г. Рукша, В.А. Хоржевский

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 — Vladimir A. Khorzhevskii, Tatiana G. Ruksha; collection and processing of material — Ekaterina Yu. Sergeeva, Vladimir A. Khorzhevskii; text writing — Ekaterina Yu. Sergeeva; editing — Tatiana G. Ruksha, Vladimir A. Khorzhevskii

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

Сергеева Екатерина Юрьевна — д.б.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2089-6022>; eLibrary SPIN: 116848; e-mail: e.yu.sergeeva@mail.ru

Хоржевский Владимир Алексеевич — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>; vladpatholog@yandex.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

Ekaterina Yu. Sergeeva — Dr. Sci. (Biol.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2089-6022>; eLibrary SPIN: 116848; e-mail: e.yu.sergeeva@mail.ru

Vladimir A. Khorzhevskii — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>; vladpatholog@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 30.04.2021

Принята к публикации: 07.07.2021

Дата публикации: 15.12.2021

Submitted: 30.04.2021

Accepted: 07.07.2021

Published: 15.12.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1288>

Меланома у больных грибовидным микозом

© Карамова А.Э., Воронцова А.А.* , Жилова М.Б., Знаменская Л.Ф., Сайтбурханов Р.Р., Аулова К.М.

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

Сочетание двух злокачественных новообразований — грибовидного микоза (эпидермотропная Т-клеточная лимфома) и меланомы кожи — редкое состояние. В литературе описаны как случаи развития грибовидного микоза у пациентов с первичным диагнозом меланомы кожи, так и выявление меланомы у пациентов с Т-клеточными лимфомами кожи. Дискутабельным остается вопрос о влиянии предшествующей терапии грибовидного микоза на риск возникновения меланомы кожи. В настоящее время мировым сообществом рассматривается возможная патогенетическая взаимосвязь этих двух онкопатологий. Представленные в статье клинические наблюдения развития меланомы кожи у 2 больных грибовидным микозом подчеркивают важность тщательного клинического и дерматоскопического осмотра всех пигментных образований для своевременного выявления злокачественного меланоцитарного новообразования, наличие которого кардинальным образом влияет на дальнейший выбор тактики лечения больных.

Ключевые слова: Т-клеточная лимфома кожи, грибовидный микоз, меланома кожи.

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена (работа/исследования выполнены) и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Для цитирования: Карамова А.Э., Воронцова А.А., Жилова М.Б., Знаменская Л.Ф., Сайтбурханов Р.Р., Аулова К.М. Меланома у больных грибовидным микозом. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(6):87–95. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1288>



Melanoma in patients with mycosis fungoides

© Arfenya E. Karamova, Anastasiya A. Vorontsova*, Maryanna B. Zhilova, Lyudmila F. Znamenskaya, Rifat R. Saytburkhanov, Kseniya M. Aulova

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

The development of both malignant neoplasms — mycosis fungoides and cutaneous malignant melanoma — is a rare condition; nevertheless, the literature describes both cases of the development of mycosis fungoides in patients with a primary diagnosis of melanoma and the detection of cutaneous malignant melanoma in patients with T-cell lymphomas of the skin. The question of the effect of previous therapy for mycosis fungoides on the risk of cutaneous malignant melanoma remains controversial. Currently, the world community is considering a possible pathogenetic relationship between these two oncopathologies. The clinical observations of the development of cutaneous malignant melanoma in 2 patients with mycosis fungoides presented in the article emphasize the importance of a thorough clinical and dermatoscopic examination of all pigmented formations for the timely detection of malignant melanocytic neoplasms, the presence of which radically affects the further choice of treatment tactics for patients.

Keywords: T-cell lymphoma of the skin, mycosis fungoides, cutaneous malignant melanoma.

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: the patients 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: Karamova AE, Vorontsova AA, Zhilova MB, Znamenskaya LF, Saytburkhanov RR, Aulova KM. Melanoma in patients with mycosis fungoides. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(6):87–95.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1288>



Актуальность

Меланома кожи — злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, исходящая из меланоцитов [1]. Согласно отчету ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России о состоянии онкологической помощи населению в Российской Федерации за 2019 г., распространенность меланомы кожи составила 66,9 на 100 000 населения, что превышает аналогичный показатель за 2018 (61,4) и 2017 (61,2) гг. Обращает на себя внимание снижение процента выявляемости заболевания на III–IV стадии в сравнении с 2009 г. (28,9%) — данный показатель в 2019 г. составил 17,8%. Летальность больных меланомой кожи в 2019 г. составила 9,5% [2].

Грибовидный микоз — первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными гиперхромными ядрами [3, 4], на его долю приходится до 65% регистрируемых случаев Т-клеточных лимфом кожи [5]. В настоящее время в Российской Федерации нет статистических данных о заболеваемости и распространенности Т-клеточных лимфом кожи ввиду отсутствия формы государственного статистического наблюдения с подразделением лимфопролиферативных заболеваний на отдельные нозологические формы [6].

Сочетание данных патологий является редкостью, тем не менее в литературе описаны как случаи развития грибовидного микоза у пациентов с первичным диагнозом меланомы кожи, так и ситуации выявления меланомы у пациентов с Т-клеточными лимфомами кожи, в том числе у пациентов, не получавших ранее ультрафиолетовую терапию и не имевших predisposing факторов риска развития меланомы [8–11].

В ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России за период с 2018 по 2020 г. под наблюдением находилось 34 больных с грибовидным микозом, у двух на этапе обследования была диагностирована меланома кожи. Приводим собственные клинические наблюдения.

Описание случая

Клинический случай 1

Пациент Б., 68 лет, болен с 2016, когда впервые отметил появление пятнистых высыпаний на коже спины, сопровождавшихся выраженным зудом. В КВД по месту жительства установлен диагноз «псориаз» и проведен курс фототерапии с временным положительным эффектом. В апреле 2019 г. в МОНКИ им. Владимирского проведено гистологическое исследование, морфологическая картина которого соответствовала грибовидному микозу. Проведено ПЦР-исследование, выявлена моноклональность по генам гамма цепи Т-клеточного рецептора, установлен диагноз грибовидного микоза, бляшечная стадия.

При обращении в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России кожный патологический процесс носил распространенный характер; высыпания локализовались на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей и были представлены пятнами и бляшками с инфильтрацией разной степени выраженности; окраска высыпаний варьировала от светло-розового до ярко-розового цвета, местами с буроватым и синюшным оттенками, часть высыпаний имела на своей поверхности шелушение (рис. 1). На коже бедер отмечались очаги с признаками фолликулотропизма (см. рис. 1в). На коже левого плеча локализовался отличный от остальных инфильтра-

тивно-бляшечный очаг с выраженным экссудативным компонентом (см. рис. 1д), в области щек — множественные мелкие субэпидермальные кисты с желтовато-белым содержимым (см. рис. 1г).

Обращало на себя внимание большое количество себорейных кератом, а также наличие плоских пигментных образований коричневого и темно-коричневого цвета на коже головы и верхней трети туловища (рис. 2). При проведении дерматоскопии пигментных образований в одном из очагов (см. рис. 2б) в иммерсионной среде наблюдалась гетерогенная пигментация по типу псевдосети, представленная сине-серыми точками; пигментация перифолликулярных структур асимметричная, отмечена редукция фолликулярных структур (рис. 3).

Проведена биопсия пигментного образования, при гистологическом исследовании фрагмент опухоли был представлен комплексами и одиночными меланоцитами, распространяющимися вдоль базального слоя эпидермиса, на вышележащие отделы и в сосочковый слой дермы. Клетки округлой и вытянутой формы, со светлой цитоплазмой содержали пигмент. Отмечалось распространение опухолевых клеток по ходу придатков кожи (эпителия волосяного фолликула). Опухолевые клетки с выраженным полиморфизмом, низкой митотической активностью (до 1 митоза на 1 мм²), имелись очаговые отложения глыбчатого буроватого внеклеточного пигмента, слабо и умеренно выраженная перифокальная лимфоидная инфильтрация в дерме. Признаков изъязвления, лимфоваскулярной и периневральной инвазии в пределах просмотренного материала не выявлено, имелись признаки солнечного эластоза в дерме. Морфологическая картина соответствовала лентиго-меланоме кожи (рис. 4).

Проведено УЗИ периферических лимфатических узлов, выявлена лимфаденопатия: подчелюстные, подмышечные, паховые и бедренные лимфатические узлы увеличены от 1,8 до 3,5 см в диаметре, плотноэластической консистенции, не спаяны с окружающими тканями, с сохраненной экоструктурой, гипертрофированы.

Поставлен диагноз: Т-клеточная лимфома кожи. Грибовидный микоз, стадия IIА; лентиго-меланома.

Учитывая тяжесть кожного патологического процесса и наличие злокачественного пигментного новообразования, пациенту был назначен метотрексат в дозе 30 мг 1 раз в неделю и рекомендована консультация онколога для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Со слов пациента, в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России проведено повторное исследование готового гистологического препарата, диагноз лентиго-меланомы был подтвержден, произведено иссечение образования в пределах здоровых тканей (рис. 5в). Дополнительная противоопухолевая терапия не назначалась.

На фоне терапии метотрексатом в дозе 30 мг еженедельно за 8 месяцев удалось достичь выраженной положительной динамики в виде регресса большинства высыпаний (см. рис. 5).

Клинический случай 2

Пациентка С., 29 лет, в сентябре 2020 г. обратилась в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с жалобами на высыпания на коже живота и нижних конечностей.



а

б

в



г



д

Рис. 1. Клиническая картина пациента Б. при обращении: (а, б) — распространенные пятнистые и инфильтративно-бляшечные элементы; (в) — очаг с признаками фолликулотропизма на коже левого бедра; (г) — множественные мелкие субэпидермальные кисты с желтовато-белым содержимым на коже правой щеки; (д) — инфильтративно-бляшечный очаг с выраженными экссудативным компонентом на коже левого плеча

Fig. 1. Clinical findings in patient B.: (a, b) — extensive patches and plaques; (c) — Folliculotropic lesions on the left thigh; (d) — multiple subepidermal cysts with yellow-white contents on the right cheek; (e) — plaque with exudation on the left shoulder

Со слов пациентки, в 2005 г. отметила появление единичного шелушащегося розового пятна на коже задней поверхности левого бедра без субъективных ощущений. С 2005 по 2015 г. отмечала периферический рост пятна и появление аналогичных высыпаний на коже ягодиц и нижних конечностей, в связи с чем с 2015 г. неоднократно обращалась в КВД по месту жительства и в частные клиники, где устанавлива-

лись диагнозы «атопический дерматит», «псориаз» и назначалась соответствующая терапия с временным положительным эффектом. В 2019 г. при обращении в МОНИКИ им. Владимирского проведена диагностическая биопсия кожи с последующим гистологическим исследованием, заключение которого: «Гистологические изменения могут наблюдаться при грибковидном микозе в стадии пятна». В апре-



а



б

Рис. 2. Себорейные кератомы и пигментные образования у пациента Б. на коже волосистой части головы при обращении
 Fig. 2. Seborrheic keratosis and pigmented lesions on the scalp in patient B.

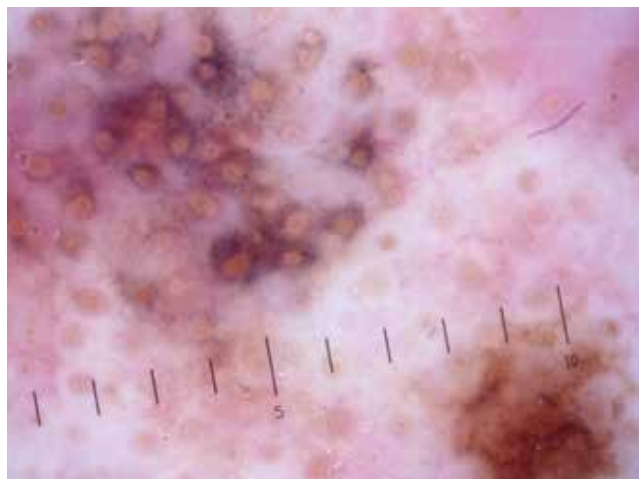


Рис. 3. Дерматоскопическая картина пигментного образования на коже волосистой части головы у пациента Б. представлена гетерогенной пигментацией по типу псевдосети сине-серыми точками, пигментация перифолликулярных структур ассиметричная, наблюдается редукция фолликулярных структур

Fig. 3. Dermascopy of pigmented lesion on the scalp in patient B. There are heterogenic pigmentation by pseudonetwork type (blue-grey spots), asymmetric pigmentation of perifollicular structure, reduction of follicular structure in the dermoscopic picture

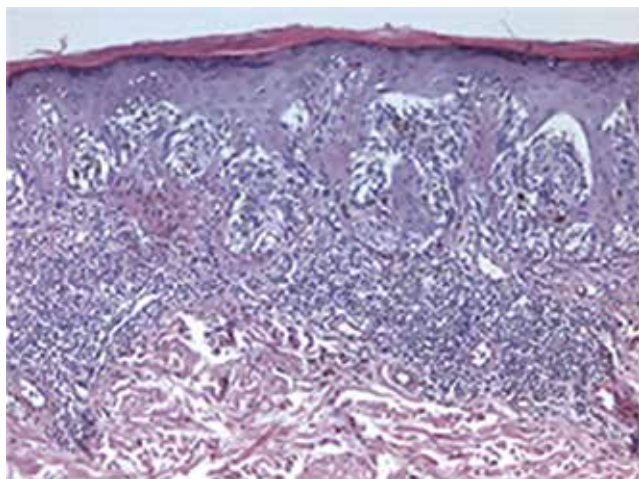


Рис. 4. Морфологическая картина пигментного новообразования у пациента Б. Увеличение $\times 200$ — клетки округлой и вытянутой формы, со светлой цитоплазмой, содержат пигмент; опухолевые клетки с выраженным полиморфизмом, с низкой митотической активностью (до 1 митоза на 1 mm^2), имеются очаговые отложения глыбчатого буроватого внеклеточного пигмента; признаков изъязвления, лимфоваскулярной и периневральной инвазии в пределах просмотренного материала не выявлено; в дерме признаки солнечного эластоза

Fig. 4. The morphological picture of a melanocytic neoplasm in patient B. Magnification $\times 200$ — cells of a round and elongated shape, with a light cytoplasm, contain pigment; tumor cells with pronounced polymorphism, with low mitotic activity (up to 1 mitosis per 1 mm^2), there are focal deposits of lumpy brownish extracellular pigment; signs of ulceration, lymphovascular and perineural invasion were not identified within the examined material; in the dermis there are signs of solar elastosis



а

б

в

Рис. 5. Клиническая картина пациента Б. после 8 месяцев терапии метотрексатом в дозе 30 мг
 Fig. 5. Clinical findings in patient B. after treatment of methotrexate 30 mg during 8 months



а

б

в

Рис. 6. Клиническая картина пациентки С. при поступлении: (а, б) — множественные пятнистые элементы на коже живота, передней и задней поверхности обоих бедер; (в) — светло-розовые и розовые пятнистые высыпания на коже ягодичной области с переходом на кожу бедра
 Fig. 6. Clinical findings in patient C.: (a, b) — multiple patches on the abdomen and thighs; (c) — light rose-colored patches on the gluteal regions extending to thighs



Рис. 7. Пигментное новообразование неправильной формы, темно-коричневого, почти черного цвета на коже правой голени у пациентки С. при поступлении

Fig. 7. Pigmented lesion of irregular shape and dark-brown color on the right shin in patient C.



Рис. 8. Дерматоскопическая картина пигментного образования на коже правой голени у пациентки С. — наблюдаются асимметрия пигментации и структуры, нерегулярно расположенные псевдоподии и радиальные линии

Fig. 8. Dermoscopy of pigmented lesion on the right shin in patient C. There are asymmetry of pigmentation and structure, irregularly spaced pseudopodia and radial lines in the dermoscopic picture

ле 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проведено повторное исследование готовых гистологических препаратов, ПЦР-исследование и иммуногистохимическое исследование на срезах готовых парафиновых блоков. Учитывая выявленные моноклональность по генам бета-цепи Т-клеточного рецептора, экспрессию лимфоцитами инфильтратов маркеров CD3, CD4, CD8 (соотношение CD4 к CD8 3:1) и отсутствие экспрессии CD7 на части лимфоцитов, установлен диагноз грибвидного микоза в стадии пятна; рекомендовано динамическое наблюдение и проведение повторного гистологического исследования в случае появления очага с выраженной инфильтрацией.

Площадь поражения при поступлении в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России составляла не более 15%, клиническая картина была представлена исключительно пятнистыми элементами, которые локализовались на коже живота, нижней трети спины, ягодичной области и на коже обоих бедер. Преобладали высыпания светло-розового и розового цвета, однако на коже живота часть очагов имели признаки депигментации (рис. 6б); единичные очаги были с незначительным шелушением (см. рис. 6).

При осмотре привлекло внимание плоское пигментное новообразование неправильной формы, темно-коричневого, почти черного цвета на коже внутренней поверхности правой голени (рис. 7). При дерматоскопии очага в иммерсионной среде наблюдались асимметрия пигментации и структуры, нерегулярно расположенные псевдоподии и радиальные линии (рис. 8). Установлен предварительный диагноз «меланома кожи?». Для уточнения диагноза пациентка направлена на консультацию к врачу-онкологу по месту жительства. В ГБУЗ «Московский областной онкологический диспансер» проведено широкое иссечение пигментного образования

на коже правой голени с реконструктивно-пластическим компонентом. При гистологическом исследовании послеоперационного материала выявлена меланома *in situ*. Лимфоцитарная инфильтрация слабо выражена, изъязвлений нет. Митотический индекс 0 Fm на 1 мм². Края резекции с запасом здоровых тканей.

Проведены УЗИ органов брюшной полости, малого таза и молочных желез, а также рентгенография органов грудной клетки и дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей. Согласно полученным результатам установлен диагноз «меланома кожи правой голени pTisNOMO 0 st» (атипическая меланоцитарная гиперплазия, неинвазивная меланома — I уровень по Clark). Показания для назначения дополнительной противоопухолевой терапии отсутствовали.

Учитывая диагностированную меланому кожи, раннюю стадию (Ib) грибвидного микоза, отсутствие предшествующей терапии и наличие пятнистых элементов, в настоящее время избрана тактика терапии топическими глюкокортикостероидами высокой степени активности.

Обсуждение

Одновременное выявление грибвидного микоза и меланомы кожи позволяет наряду с фактором случайности предположить наличие общих патогенетических путей, возможный риск сочетанного развития двух заболеваний, а также влияние проводимой терапии грибвидного микоза на риск развития меланомы кожи.

J.A. Pielor и соавт. (2003 г.) приводят данные о развитии меланомы кожи у 6 из 250 больных грибвидным микозом [8]. Интересно, что у 4 пациентов диагноз меланомы предшествовал развитию грибвидного микоза; авторами было подсчитано, что распространенность меланомы кожи в группе больных грибвидным микозом (2,4%) превышает аналогичный показатель (0,2%) в целом к общей популяции США [8].

Учитывая широкое применение ультрафиолетового излучения в лечении больных грибковым микозом, а также лучевой терапии, методов, оказывающих иммуносупрессивное действие и обладающих потенциальным канцерогенным эффектом, активно ведется дискуссия о влиянии предшествующей терапии грибкового микоза на риск возникновения меланомы кожи.

Согласно опубликованным наблюдениям A.G. Licata и соавт. (1995 г.), из 164 пациентов с Т-клеточной лимфомой кожи развитие меланомы было зарегистрировано у 6 больных. Во всех случаях авторы связывают развитие меланомы с предшествующей тотальной лучевой терапией, а также с применением ранее ПУВА-терапии в анамнезе у 3 больных и мехлорэтамидина (азотистый иприт) у 2 больных [9]. A.V. Evans и соавт. (2004 г.) публикуют данные о 285 больных грибковым микозом, из которых у 6 была диагностирована меланома кожи, по мнению авторов, у 4 больных развитие меланомы не было связано с предшествующей терапией грибкового микоза [10].

В 2020 г. опубликованы результаты сравнительного исследования риска развития меланомы кожи у пациентов с псориазом и грибковым микозом в сравнении с общей популяцией в Израиле [11]. В исследование были включены данные о 982 больных с грибковым микозом и 3165 больных с псориазом. Меланома кожи была диагностирована у 47 (4,8%) пациентов с грибковым микозом и у 23 (0,7%) с псориазом. Примерно в 60% случаев диагноз грибкового микоза или псориаза предшествовали развитию меланомы кожи. Коэффициент заболеваемости меланомой кожи в группе грибкового микоза в сравнении с общей популяцией составил 17,5 ($p < 0,0001$) и во много раз превышал аналогичный показатель в группе псориаза — 2,2 ($p = 0,148$). Принимая во внимание широкое использование фототерапии для лечения обоих заболеваний, авторы проанализировали информацию о проводимой ранее терапии; из 3165 больных псориазом фототерапию ранее получал 1531 (48,6%) больной, большинству из которых применялась NB-UVB, среди 982 больных грибковым микозом 537 (53,7%) не получали ранее

фототерапию, из которых у 10 в процессе наблюдения развилась меланома кожи. Основываясь на полученных данных, авторы делают вывод об отсутствии взаимосвязи между проводимой ранее ультрафиолетовой терапией больным грибковым микозом и риском развития меланомы [11]. Развитию грибкового микоза у больных меланомой кожи, по мнению ряда исследователей, могут способствовать схожие молекулярно-генетические звенья патогенеза — общие ассоциации гистосовместимости аллели локусного антигена (HLA), HLA-DR5 и DQB1 * 03 [12, 13], а также обнаруженные мутации в гене *CDKN2A*, кодирующем белок-супрессор p16, при том и другом заболевании [8, 14, 15]. Напротив, развитие меланомы у больных грибковым микозом можно объяснить развитием иммунодефицита (общепризнанный фактор риска меланомы) как при прогрессировании заболевания со смещением цитокинового профиля в сторону Th2-фенотипа, так и в случае применения методов терапии с иммуносупрессивным эффектом [8, 16]. G. Bar-Sela и соавт. (2015 г.) наблюдали регресс грибкового микоза у больного после терапии ипилимумабом (моноклональное антитело, связывающее антиген CTLA-4) по поводу меланомы, в связи с чем авторы предполагают, что в основе двух онкологических заболеваний, возможно, лежит иммунологический путь, опосредованный CTLA-4 [17]. В описанных выше случаях диагноз ГМ предшествовал выявлению меланомы. В первом случае пациент получил один курс ПУВА-терапии, однако данный факт недостаточен для рассмотрения в качестве провоцирующего. Выявление меланомы повлияло на выбор тактики ведения пациентов в пользу отказа от методов фототерапии.

Заключение

От врача-дерматовенеролога требуется проведение тщательного клинического и дерматоскопического осмотра всех пигментных образований у пациента с грибковым микозом для своевременного выявления злокачественного меланоцитарного новообразования, наличие которого кардинальным образом влияет на выбор метода терапии. ■

Литература/References

1. Алиев М.Д., Гафтон Г.И., Демидов Л.В., Новик А.В., Орлова К.В., и др. Клинические рекомендации: Меланома кожи и слизистых оболочек. Год утверждения: 2019. Одобрено НПС Минздрава РФ. ID: KP546/2 [Aliiev MD, Gafton GI, Demidov LV, Novik AV, Orlova KV, et al. Klinicheskie rekomendatsii: Melanoma kozhi i slizistykh obolochek. God utverzheniya: 2019. Odobreno NPS Minzdrava RF. ID:KR546/2 (In Russ.)]
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO, editors. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu. — Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (In Russ.)]

3. Поддубная И.В., Савченко В.Г., ред. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. 2016 [Poddubnaya IV, Savchenko VG, editors. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy. 2016 (In Russ.)]
4. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология. 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. Москва: Деловой экспресс; 2016 [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem. — 5-e izd., pererab. i dop. Moscow. Delovoy ekspres; 2016 (In Russ.)]
5. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768-3785. doi: 10.1182/blood-2004-09-3502

6. Виноградова Ю.Е., Зингерман Б.В. Нозологические формы и выживаемость пациентов с Т- и НК-клеточными лимфатическими опухолями, наблюдающихся в ГНЦ в течение 10 лет. Клиническая онкогематология, Фундаментальные исследования и клиническая практика 2011;4(3):201–212 [Vinogradova YuE, Zingerman BV. Nozologicheskie formy i vyzhivaemost' patsientov s T- i NK-kletochnymi limfa- tichesкими opukholyami, nablyudayushchikhsya v GNTs v techenie 10 let. Klinicheskaya onkogematologiya, Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika 2011;4(3):201–212 (In Russ.)]

7. Pielop JA, Brownell I, Duvic M. Mycosis fungoides associated with malignant melanoma and dysplastic nevus syndrome. *Int J Dermatol*. 2003;42(2):116–22. doi: 10.1046/j.1365-4362.2003.01697.x

8. Licata AG, Wilson LD, Braverman IM, Feldman AM, Kacinski BM. Malignant melanoma and other second cutaneous malignancies in cutaneous T-cell lymphoma: the influence of additional therapy after total skin electron beam radiation. *Arch Dermatol* 1995;131:432–435.

9. Evans AV, Scarisbrick JJ, Child FJ, Acland KM, Whittaker SJ, Russell-Jones R. Cutaneous malignant melanoma in association with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(5):701–705. doi: 10.1016/j.jaad.2003.11.054

10. Sherman S, Kremer N, Dalal A, Solomon-Cohen E, Berkovich E, Noyman Y, Ben-Lassan M, Levi A, Pavlovsky L, Prag Naveh H, Hodak E,

Amitay-Laish I. Melanoma Risk is Increased in Patients with Mycosis Fungoides Compared with Patients with Psoriasis and the General Population. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(19):adv00346. doi: 10.2340/00015555-3704

11. Hodak E, Lapidot M, Kohn K, David M, Brautbar B, Kfir K, et al. Mycosis fungoides: HLA class II associations among Ashkenazi and non-Ashkenazi Jewish patients. *Br J Dermatol* 2001;145:974–980.

12. Jackow CM, McHam JB, Friss A, Alvear J, Reveille JR, Duvic M. HLA-DR5 and DQB1*03 class II alleles are associated with cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1996;107:373–376.

13. Aoude LG, Wadt KA, Pritchard AL, Hayward NK. Genetics of familial melanoma: 20 years after CDKN2A. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015;28:148–160.

14. Navas IC, Ortiz-Romero PL, Villuendas R, Martínez P, García C, Gómez E, et al. p16INK4a gene alterations are frequent in lesions of mycosis fungoides. *Am J Pathol* 2000;156:1565–1572.

15. Olsen CM, Knight LL, Green AC. Risk of melanoma in people with HIV/AIDS in the pre- and post-HAART eras: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One* 2014;9:e95096. doi: 10.1371/journal.pone.0095096

16. Bar-Sela G, Bergman R. Complete regression of mycosis fungoides after ipilimumab therapy for advanced melanoma. *JAAD Case Rep* 2015;1:99–100.

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция, дизайн, окончательное одобрение рукописи — А.Э. Карамова; написание статьи, анализ полученных результатов — А.А. Воронцова; анализ полученных результатов, редактирование — Л.Ф. Знаменская, М.Б. Жилова, Р.Р. Сайтбурханов; анализ литературных данных — К.М. Аулова.

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, final approval — Arfenya E. Karamova; text writing, collection and processing of material — Anastasiia A. Vorontsova; collection and processing of material, editing — Lyudmila F. Znamenskaya, Maryanna B. Zhilova, Rifat R. Saytburkhanov; literature data analysis — Kseniya M. Aulova.

Информация об авторах

***Воронцова Анастасия Александровна** — младший научный сотрудник; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3129-0050>; eLibrary SPIN: 8334-2890; e-mail: vorontsova@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

Жилова Марьяна Борисовна — д.м.н.; eLibrary SPIN: 8930-4073; e-mail: zhilova@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

Сайтбурханов Рифат Рафаилович — врач-дерматовенеролог; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6132-5632>; eLibrary SPIN: 1149-2097, e-mail: rifat03@yandex.ru

Аулова Ксения Максимовна — ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2924-3036>; e-mail: kseniabigsmile@mail.ru

Information about the authors

***Anastasiya A. Vorontsova** — research associate; address: 3 bldg 6, Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3129-0050>; eLibrarySPIN: 8334-2890; e-mail: vorontsova@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

Maryanna B. Zhilova — MD, Dr. Sci. (Med.); eLibrary SPIN: 8930-4073; e-mail: zhilova@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

Rifat R. Saytburkhanov — dermatovenerologist; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6132-5632>; eLibrary SPIN: 1149-2097; e-mail: rifat03@yandex.ru

Kseniya M. Aulova — ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2924-3036>; e-mail: seniabigsmile@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 15.10.2021

Принята к публикации: 01.11.2021

Дата публикации: 15.12.2021

Submitted: 15.10.2021

Accepted: 01.11.2021

Published: 15.12.2021

<https://doi.org/10.25208/vdv1298>

Клинический случай пограничной формы лепры

© Семенова В.Г.¹, Левичева Ю.Ю.¹, Шелепова Т.Н.¹, Набиева А.Р.¹, Никоноров А.А.^{2*}, Смольяникова В.А.^{2,3}, Кубанов А.А.²

¹ Научно-исследовательский институт по изучению лепры
414057, Россия, г. Астрахань, ул. Н. Островского, д. 3

² Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Обоснование. Описан редкий случай лепры, пограничной формы в активной стадии.

Цель. Представить клинический случай развития лепры с атипичными проявлениями у пациента, жителя неэндемичного по лепре региона.

Описание случая. Больной 67 лет, с 2018 по 2020 г. получал лечение по поводу аллергического дерматита, пиодермии, эффекта не наблюдалось; в 2020 г. обследовался с целью исключения саркоидоза. В ФГБУ «НИИЛ» Минздрава России проведено обследование, включая бактериоскопическое исследование скарификатов кожи, патоморфологическое исследование биоптатов кожи, ИФА сыворотки крови, молекулярно-генетический анализ биоптатов кожи на наличие ДНК *M. leprae*.

Результаты. На основании жалоб, анамнеза, данных осмотра, результатов клинико-лабораторного обследования был установлен диагноз: лепра, пограничная форма (МКБ-10 A30.3), активная стадия.

Заключение. Представленное наблюдение свидетельствует о многообразии клинических проявлений лепры, сложности в постановке правильного клинического диагноза, особенно при отсутствии в анамнезе данных о контакте с больными лепрой.

Ключевые слова: лепра, пограничная форма, атипичное течение, *M. leprae*, бактериоскопическое исследование, эпидемиологический анамнез, эндемичный регион.

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.

Соответствие принципам этики. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration of Helsinki). От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов (дата подписания: 02.09.2021).

Для цитирования: Семенова В.Г., Левичева Ю.Ю., Шелепова Т.Н., Набиева А.Р., Никоноров А.А., Смольяникова В.А., Кубанов А.А. Клинический случай пограничной формы лепры. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(6):96–103. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1298>



A clinical case of borderline leprosy

© Viktoriya G. Semyonova¹, Yuliya Y. Levicheva¹, Tatyana N. Shelepova¹, Antonina R. Nabieva¹, Aleksandr A. Nikonorov^{2*}, Smolaynikova V.A.^{2,3}, Alexey A. Kubanov²

¹ Leprosy Research Institute

N. Ostrovsky str., 3, 414057, Astrakhan, Russia

² State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology

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

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

Background. Described a rare case of leprosy, borderline form in the active stage.

Aim. To present a clinical case of the development of leprosy with atypical manifestations in a patient outside a region endemic for leprosy.

Case report. A 67-year-old patient from 2018 to 2020 received treatment for allergic dermatitis, pyoderma, no effect was observed; in 2020 he was examined for sarcoidosis, the diagnosis was not confirmed. In the Leprosy Research Institute, an examination was carried out, including a bacterioscopic examination of skin scarificates, a pathomorphological examination of skin biopsies, and molecular genetic methods.

Results. Based on complaints, anamnesis, examination data and physical examination, the results of clinical and laboratory examination, the diagnosis was made: leprosy, borderline form (ICD-10 A30.3), active stage.

Conclusion. The presented observation indicates that the variety of clinical manifestations of leprosy and the lack of alertness in relation to this disease, about the difficulty in establishing the correct clinical diagnosis in the patient, given the lack of history of data on contact with patients with leprosy.

Keywords: leprosy, borderline form, atypical course, *M. leprae*, bacterioscopic examination, epidemiological history, endemic region

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.

Compliance with ethical principles. The study was conducted in compliance with the standards formulated in the Declaration of Helsinki. The patient gave his written voluntary informed consent to publication of the clinical case and photomaterials (signed 02.09.2021).

For citation: Semyonova VG, Levicheva YuY, Shelepova TN, Nabieva AR, Nikonorov AA, Smolaynikova VA, Kubanov AA. A clinical case of borderline leprosy. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(6):96–103. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1298>



Обоснование

Лепра (болезнь Хансена, устаревшее название — проказа) — системное хроническое гранулематозное заболевание инфекционной природы, вызываемое патогенными для человека *Mycobacterium leprae* и *Mycobacterium lepromatosis*, с преимущественным поражением кожи, слизистых оболочек и периферической нервной системы [1, 2]. Лепра остается серьезной проблемой общественного здравоохранения, новые случаи заболевания возникают во всем мире, в том числе в Российской Федерации. По данным ВОЗ, первичная заболеваемость достигает 200 тысяч новых случаев в год, и тенденции к снижению данного показателя не наблюдается. Значимую роль в распространении заболевания играют как миграционные процессы, так и значительные туристические потоки на территории эндемичных по лепре стран [3, 4]. Болезнь имеет несколько подтипов с различными клиническими проявлениями, длительный инкубационный период, серьезные осложнения, приводящие к инвалидизации, что требует своевременного выявления и длительного лечения с применением нескольких фармакологических средств. Современные препараты, применяемые для лечения заболевания, помимо антибактериального могут оказывать и токсическое воздействие на организм пациента, вызывая серьезные побочные эффекты [5], что, соответственно, требует особого внимания и высокой степени доказательности при постановке диагноза. Диагностика лепры является сложной задачей для клинициста. Болезнь зачастую имеет стертую, «маскирующуюся» под другие заболевания клиническую картину [1, 6]. Поэтому во всех случаях длительного течения дерматозов (с наличием эритемы, гипер- или гипопигментных пятен, папул, инфильтратов, бугорков, узлов), не регрессирующих при проведении обычной терапии, врачу-дерматологу следует подумать о лепре. При этом важную роль играют эпидемиологический анамнез, неврологический статус, включая состояние болевой, тактильной, температурной чувствительности в очагах поражения кожи и дистальных отделах конечностей, проведение функциональных проб, бактериоскопическое исследование по методу Циля — Нильсена, гистологическое исследование очагов поражения, а также молекулярно-генетическое исследование материала из очагов поражения методом ПЦР [6–8].

В настоящем сообщении мы приводим клинический случай, демонстрирующий сложности диагностики лепры у пациента, проживающего в благополучном по данному инфекционному заболеванию регионе, но в эпидемиологическом анамнезе — частые поездки в эндемичные по лепре страны.

Описание клинического случая

Пациент Г., 67 лет, житель административного центра Северо-Западного федерального округа. Со слов больного, с 2018 по 2020 г. неоднократно обращался в различные медицинские центры, где получал лечение по поводу аллергического дерматита, пиодермии, эффекта не наблюдалось, кожный процесс прогрессировал. В августе 2020 г. обратился к дерматовенерологу ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. Павлова Минздрава России с жалобами на высыпания на коже лица, туловища, верхних и нижних конечно-

стей. Был поставлен предварительный диагноз «саркоидоз», проведено морфологическое исследование биоптатов с двух участков кожи — паховой складки и затылочной области головы. В обоих биоптатах в эпидермисе отмечался акантоз, ортокератоз с паракератозом, очаговый спонгиоз. Дерма была диффузно инфильтрирована лимфоцитами, гистиоцитами с бурым пигментом в цитоплазме, эозинофилами, большим количеством гигантских многоядерных клеток и эпителиоидных клеток, которые образовывали скопления, а в биоптате с затылочной области наблюдались множественные гранулемы саркоидного типа. В сосудах отмечались умеренный отек стенки и набухание эндотелия. Обращала на себя внимание большая выраженность воспалительного инфильтрата в верхних отделах дермы и связь его с волосными фолликулами, в последних отмечались дистрофические изменения. В отличие от типичной морфологической картины лепры в данном случае воспалительный инфильтрат проникал в эпидермис. Для исключения грибковой природы процесса была проведена дополнительная окраска по методу Гомори — Грокотта — патологических элементов выявлено не было. При окраске по методу Циля — Нильсена и реактивом Шиффа кислотоустойчивых палочек и мицелия или псевдомицелия грибов также не было выявлено. Однако после дорезки материала при повторном окрашивании срезов по методу Циля — Нильсена в одном фрагменте препарата обнаружены макрофаги, содержащие кислотоустойчивые зернистые включения, подозрительные на микобактерии. Было сделано следующее заключение: «Гранулематозный процесс в коже с поражением верхних отделов дермы и волосных фолликулов и вторичными изменениями в эпидермисе, возможно, микобактериальной этиологии». Учитывая данные гистологического исследования, направлен на консультацию в ФГБУ «НИИЛ» Минздрава России г. Астрахани, госпитализирован 14.10.2020.

Эпидемиологический анамнез: контакты с больными лепрой отрицает, проживает в эндемичном по лепре регионе, очень часто путешествует по всему миру, бывает в странах, неблагополучных по лепре (Индонезия, Бразилия, Индия, Шри-Ланка, Эфиопия, Филиппины, Китай и др.).

Объективно: при осмотре общее состояние удовлетворительное. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Подкожно-жировой слой развит равномерно. Сознание не нарушено, во времени и пространстве ориентирован. Контактен. Эмоционально стабилен. Дыхание через нос свободное, выделения из носа отсутствуют. Периферические лимфоузлы увеличены, в паховой области 1,0 x 2,0 см справа, 1,5 x 1,5 см слева, плотные, подвижные, безболезненные при пальпации.

Локальный статус: патологический процесс носит распространенный, симметричный характер, локализуется на коже головы, туловища, конечностей, исключая область кожи ладоней и подошв. Высыпания имеют полиморфный характер, представлены эритематозными пятнами, папулами, пустулами, бугорками, эрозиями. На коже лица отмечаются диффузная инфильтрация, множественные папулы яркорозового цвета, размером от 0,3 до 0,5 см. Кожа в зоне инфильтрации напряжена, «глянцевая», рису-

нок сглажен. В области надбровных дуг отмечается мелко-пластинчатое шелушение, волосы в области бровей с латеральной стороны разрежены (рис. 1а). Кожа на ушных раковинах отечная, инфильтрированная, с множественными папуло-пустулезными элементами, серозными и геморрагическими корочками (рис. 1б). Кожа волосистой части головы, особенно в области затылка, обильно покрыта папулами ярко-розового цвета, размером от 0,3 до 0,8 см, единичными эрозиями (рис. 1в).

Высыпания, расположенные на разгибательных поверхностях верхних конечностей, представлены папулами розового цвета с синюшным оттенком, вытянутой формы, размером 0,5 x 0,9 см, некоторые папулы на поверхности имеют шелушение, серозно-геморрагические корочки (рис. 1г). В правой подмышечной области имеются бугорковые элементы полушаровидной формы, плотноватой консистенции, синюшного цвета (рис. 1д). Элементы имеют склонность к группированию.

В области нижних конечностей высыпания локализируются на задней поверхности бедер, с переходом на кожу ягодиц, процесс носит папулезный характер, папулы размером от 0,5 до 1,5 см с синюшным оттенком, местами сливаясь, образуют бляшки до 5,0 см в диаметре. На некоторых элементах имеются язвенные дефекты размером от 1,0 до 1,5 см, язвы неправильной формы, покрыты серозно-гнойным отделяемым. В центре многих папул имеется атрофия (рис. 1е, ж, з). Рефлекторный дермографизм красный, реакция ослабленная.

Изменения со стороны периферической нервной системы: при проведении функциональных проб выявлено нарушение температурной чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей до нижней трети голени. Тактильная и болевая чувствительность сохранена. Мышечная сила не снижена. При пальпации определяется увеличение малоберцовых и большеберцовых нервов в виде плотного «шнура», нервы болезненны, подвижны. Контрактур нет.



Рис. 1. Локальный статус: а — диффузная инфильтрация кожи лица, множественные папуло-пустулезные высыпания; б — папулезные элементы, серозные и геморрагические корочки на фоне инфильтрации кожи ушных раковин; в — папулы ярко-розового цвета на коже в области затылка с переходом на заднюю поверхность шеи; г — папулы с синюшным оттенком на разгибательных поверхностях верхних конечностей; д — бугорковые элементы полушаровидной формы, синюшного цвета в подмышечной области; е — папулы на коже нижних конечностей; ж — папулы на задней поверхности бедра с атрофией центральной зоны; з — изъязвление папулезного элемента на коже ягодицы

Fig. 1. a — diffuse infiltration of the face and multiple papulopustular rashes; b — papular elements, serous and hemorrhagic crusts accompanied by infiltration of the auricles; c — bright pink papules on the skin of the occiput with a transition to the back of the neck; d — papules with a bluish tinge on the extensor surfaces of the upper extremities; e — tuberous elements of a hemispherical shape with a bluish color in the axillary region; f — skin papules on the lower extremities; g — papules on the back of the thigh with atrophy of the central zone; h — ulceration of the papular element on the skin of the buttocks

Для проведения лабораторных исследований у пациента взяты кровь на биохимический анализ, ИФА, анализ на ВИЧ, МР, HBS-Ag, HCV-Ag, соскобы со слизистой носа, скарификаты кожи, биопсию кожи для проведения бактериоскопического, патоморфологического и молекулярно-генетического исследования.

При бактериоскопическом исследовании в скарификатах кожи обнаружены гомогенные кислотоустойчивые палочки (рис. 2), бактериоскопический индекс (БИН) 1+, в соскобе со слизистой поверхности носа кислотоустойчивые палочки не обнаружены.

Серологическое исследование методом ИФА на наличие антител классов IgM и IgG к специфическому антигену *M. leprae* — DIS-BSA показало повышение их уровня: IgM — 0,49 у.е. (норма до 0,15) и IgG — 0,14 у.е. (норма до 0,20); циркулирующие иммунные комплексы — 14,5 у.е. (норма < 10).

Молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР с использованием набора GenoTypeLeprae DR показало наличие в исследуемом материале ДНК *M. leprae*.

В лаборатории патоморфологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России было проведено повторное морфологическое исследование биоптатов кожи. Со стороны эпидермиса отмечались неспецифические изменения в виде умеренного гиперкератоза и акантоза. Во всех отделах дермы были расположены гранулемы, состоящие из гистиоцитов, лимфоцитов и пенных клеток, гигантских многоядерных клеток Тутона и Пирогова — Лангханса, вокруг которых и периваскулярно были выраженные лимфоцитарные инфильтраты, в центре отдельных гранул отмечались мелкие фокусы некроза (рис. 3а). Стенки сосудов были инфильтрированы лимфоцитами и макрофагами, эндотелий набухший. Нервные волокна утолщены, дистрофичны, инфильтрированы лимфоцитами и макрофагами. Лимфоцитарный инфильтрат вплотную примыкал к эпидермису (рис. 3б). При окраске по методу Циля — Нильсена микобактерии лепры выявлялись

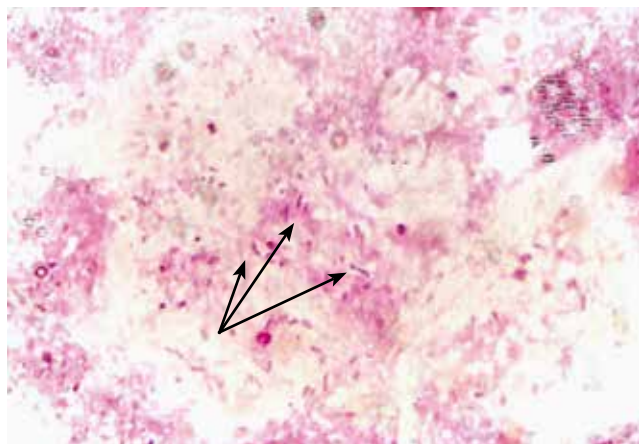
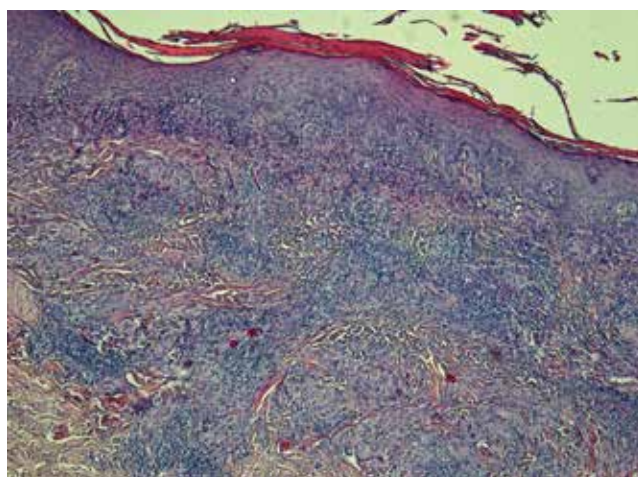
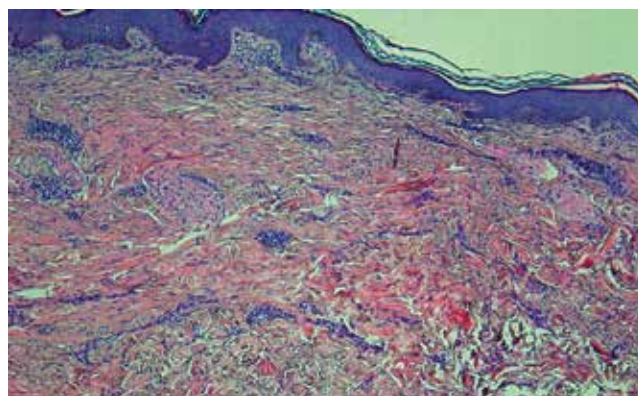


Рис. 2. Кислотоустойчивые палочки в мазке, окрашенном по методу Циля — Нильсена

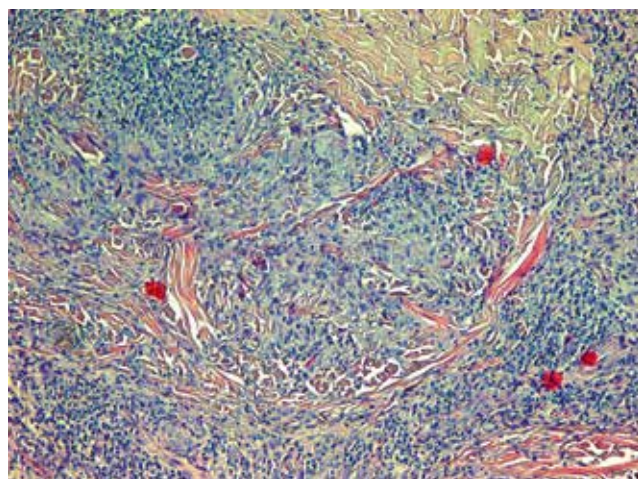
Fig. 2. Acid-resistant bacilli in a smear stained according to the Ziehl — Neelsen method



а



б



в

Рис. 3. Морфологическая картина биоптатов кожи: а — диффузная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация дермы, на фоне которой видны множественные лепрозные гранулемы (окр. гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 100$); б — инфильтрация нервного стволика мононуклеарными элементами (окр. гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 200$); в — микобактерии лепры в лепрозных и гигантских многоядерных клетках (окр. по методу Циля — Нильсена. Увеличение $\times 200$)

Fig. 3. Histology of skin biopsies: а — diffuse lympho-histiocytic dermal infiltrate accompanied by multiple leprosy granulomas (hematoxylin-eosin staining, 100x); б — nerve infiltration with mononuclears (hematoxylin-eosin staining, 200x); в — *Mycobacterium leprae* in leprosy and giant multinucleated cells (Ziehl — Neelsenstaining, 200x)

в виде глобул, расположенных как в лепроматозных клетках, так и вне их (рис. 3в). Заключение: «Выявленные изменения соответствуют клиническому диагнозу “лепра”». Таким образом, по сравнению с первичной биопсией обращает на себя внимание большая выраженность процесса: воспаление захватывает все слои дермы и распространяется на сосуды и нервные волокна, что клинически проявилось изменениями чувствительности и некротическими изменениями в центре отдельных элементов.

Другие лабораторные исследования от 14.10.2020: общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови — в пределах нормы. Результаты исследований на ВИЧ, МР, НBS-Ag, HCV-Ag отрицательные.

На основании клинической картины и результатов лабораторных исследований установлен диагноз: лепра, пограничная форма, активная стадия. Осложнения основного заболевания: хроническая специфическая полинейропатия с чувствительными нарушениями.

Лечение: специфическая терапия проводится с момента установления диагноза в соответствии со Стандартом специализированной медицинской помощи при активной стадии лепры и продолжается по настоящее время. За время лечения получил специфическую химиотерапию в течение 10 месяцев. С целью снижения побочных эффектов противопрозрачной терапии в виде нейро- и гепатотоксичности применялись нейропротекторы (тиоктовая кислота, витамины группы В) и гепатопротекторы (гептрал, эссенциале форте). Проводилось курсовое физиотерапевтическое лечение (магнитотерапия, фонофорез с раствором тиоктовой кислоты) на область нижних конечностей.

Клинические проявления на коже лица, разгибательной поверхности рук, в подмышечных областях регрессировали полностью. На коже в паховых областях сохраняются единичные высыпания, участки гиперпигментации.

Обсуждение

Литературные данные свидетельствуют о высокой частоте атипичных клинических проявлений лепры, что делает дифференциальный диагноз этого заболевания весьма сложным [8; 9], и часто оно не диагностируется до появления характерных лепрозных поражений кожи, слизистой носа, рта и т.д. [5]. Представленный клинический случай подтверждает эти данные. Во-первых, его можно рассматривать как атипичное проявление лепры, так как манифест патологических высыпаний на коже располагался нетипично, в так называемых иммунных зонах (подмышечные впадины, паховая область, кожа волосистой части головы), и был представлен в том числе пустулезными высыпаниями, эрозиями, мокнутием, что нехарактерно для начального периода лепры [10]. Во-вторых, пациент в течение длительного времени получал лечение по поводу других дерматозов, включая противоаллер-

гическое и антибактериальное, которое при этом было неэффективным. Через год после начала заболевания дерматологами был предположен диагноз «саркоидоз». На эту мысль наводило прогрессирование процесса и изменение клинической картины в виде появления длительно существующих узелков, бляшек от желтоватого до фиолетового цвета плотно-эластической консистенции, с западением, легкой атрофией и изъязвлениями в центре в сочетании с морфологической картиной гранулематозного воспаления. Но исследования легких и медиастинальных лимфоузлов не подтвердили данный диагноз. Дальнейшее изучение гистологической картины (в том числе окрашивание по методу Циля — Нильсена) позволило выявить микобактериальную природу гранулемы. Подозрение на лепру возникло лишь после получения результатов патогистологического исследования, что свидетельствует о важности бактериологического и гистологического анализов для подтверждения диагноза лепры на самых ранних сроках заболевания [5, 11]. Также необходимо отметить, что морфологический метод с применением дополнительных окрасок по методу Циля — Нильсена не всегда может выявить микобактерии, и в нашем случае потребовались дополнительные срезы и повторные исследования. Такая ситуация может быть связана как с особенностями самого заболевания (например, при туберкулоидном типе лепры в гранулах редко удается выявить возбудителя), так и с ошибками преаналитического этапа (неправильная фиксация и хранение биоптата), а также с особенностями самой методики окрашивания. Поэтому наиболее надежным методом диагностики лепры при наличии соответствующей морфологической картины является серологическое и особенно молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР с выявлением в исследуемом материале ДНК *M. leprae*.

Таким образом, представленный клинический случай пограничной формы лепры в очередной раз подтвердил необходимость более широкого внедрения патогистологического, серологического и молекулярно-генетического исследования в повседневную работу дерматологов.

Заключение

Представленное наблюдение свидетельствует о многообразии клинических проявлений лепры, сложности в постановке правильного клинического диагноза, особенно при отсутствии в анамнезе данных о контакте с больными лепрой. Безусловно, специалисты специализированных учреждений дерматовенерологического профиля в своей повседневной работе не должны исключать возможность встречи с лепроматозным больным с атипичным течением заболевания, особенно в случаях, когда пациенты обращаются с длительно протекающими дерматозами, не поддающимися терапии, имея в анамнезе поездки в эндемичные районы или тесный контакт с людьми, больными лепрой. ■

Литература/References

1. Семенова В.Г., Карамова А.Э., Нефедова М.А., Чеботарев В.В., Земцов М.А., Одинец А.В. и др. Случай погранично-туберкулоидной лепры с атипичными и осложненными проявлениями. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):67–78. [Semenova VG, Karamova AE, Nefyodova MA, Chebotarev VV, Zemtsov MA, Odinets AV, et al. A case of borderline tuberculoid leprosy with atypical and complicated manifestations. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(4):67–78 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-67-78
2. Белопасов В.В. Типология и патогенез нейропатической боли при лепре. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018;2(9):41–45. [Belopasov VV. Typology and pathogenesis of neuropathic pain in leprosy. RMJ. Medical Review. 2018;(9):41–45 (In Russ.)]
3. Кубанов А.А., Абрамова Т.В., Мураховская Е.К., Ласачко В.А. Современный взгляд на лепру. Лечащий Врач. 2018;(5):48. [Kubanov AA, Abramova TV, Murahovskaja EK, Lasachko VA. Sovremennyy vzglyad na lepru. Lechashij Vrach. 2018;(5):48 (In Russ.)]
4. Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy-free world. WER No 35/36, 2019;94:389–412
5. Chimenos-Küstner E, Pascual-Cruz M, Piñol-Dansis C, Viñals-Iglesias H, Rodríguez de Rivera-Campillo ME, López-López J. Lepromatous leprosy: A review and case report. MedOralPatolOralCirBucal 2006;11:E474-9
6. Семенова В.Г., Карамова А.Э., Нефедова М.А. Лепра под «маской» туберкулеза кожи — трудности диагностики. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;93(6):91–99. [Semyonova VG, Karamova AE, Nefyodova MA. Leprosy in the Guise of Skin Tuberculosis — Complexities of Diagnostics. Vestnik dermatologii i venerologii. 2017;93(6):91–99. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-91-99
7. Maymone MBC, Laughter M, Venkatesh S, Dacso MM, Rao PN, Stryjewska BM, et al. Leprosy: Clinical aspects and diagnostic techniques. J Am Acad Dermatol. 2020;83(1):1–14. doi: 10.1016/j.jaad.2019.12.080.
8. Nihal Kundakci, Cengizhan Erdem Leprosy: A great imitator. Clinics in Dermatology, 2019;37(3):200–212. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.002
9. Neves KVRN, Nobre ML, Machado LMG, Steinmann P, Ignotti E. Misdiagnosis of leprosy in Brazil in the period 2003–2017: spatial pattern and associated factors. Acta Trop. 2021;215:105791. doi: 10.1016/j.actatropica.2020.105791
10. Souyoul S, Saussy K, Stryjewska BM, Grieshaber E. Leprosy mimicking basal cell carcinoma in a patient on fingolimod. JAAD Case Rep. 2017;3(1):58–60. doi: 10.1016/j.jdcr.2016.11.005
11. Сароянц Л.В., Арнаутова К.Ш., Дуйко В.В., Наумов В.З. Случай семейной лепры. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(5):47–51. [Saroyants LV, Arnaudova KSh, Duiko VV, Naumov VZ. The case of family leprosy. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya. 2018;17(5):47–51 (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20181705147

Участие авторов: разработка концепции (формулировка и развитие ключевых целей и задач), утверждение окончательного варианта статьи (принятие ответственности за все аспекты работы), целостность всех частей статьи, ее окончательный вариант — В.Г. Семенова; подготовка и редактирование текста (составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания), проведение исследования (анализ и интерпретация полученных данных) — Ю.Ю. Левичева; разработка концепции (формулировка и развитие ключевых целей и задач), подготовка и редактирование текста (составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания) — Т.Н. Шелепова; проведение исследования (сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных) — А.Р. Набиева; анализ литературы, редактирование текста, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания — А.А. Никоноров; проведение гистологического исследования, предоставление морфологических рисунков, редактирование текста — В.А. Смольяникова; разработка концепции, одобрение окончательной версии статьи — А.А. Кубанов.

Authors' participation: conceptualization formulation of research goals and aims. Approval of the final version of the article — taking responsibility for all aspects of the published work and the integrity of all parts of the article — Viktoriya G. Semyonova; writing — original draft preparation. Investigation, analysis and interpretation of the data obtained — Yuliya Y. Levicheva; conceptualization — formulation of research goals and aims. Writing — original draft preparation — Tatyana N. Shelepova; data Curation and Formal analysis — Antonina R. Nabieva; writing — review and editing. Preparation of the published work by those from the original research group, revision — including pre- and post-publication stages — Aleksandr A. Nikonorov; histological study and preparation images, manuscript editing — Vera A. Smolyannikova; conceptualization — formulation of research goals and aims. Supervision, approval of the final version of the article — Aleksey A. Kubanov.

Информация об авторах

***Никоноров Александр Александрович** — старший научный сотрудник, д.м.н, профессор; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7214-8176>; e-mail: nikonorov_all@mail.ru

Семенова Виктория Геннадьевна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7708-8707>; e-mail: v.g.semenova@mail.ru

Левичева Юлия Юрьевна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1962-4193>; e-mail: levicheva@700200.ru

Шелепова Татьяна Николаевна — к.м.н., врач-терапевт; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8172-2421>; e-mail: shelepovatr@yandex.ru

Набиева Антонина Рамазановна — врач-дерматовенеролог, к.м.н.; e-mail: nabiyeva-1981@list.ru

Смоляникова Вера Анатольевна — старший научный сотрудник, д.м.н., профессор; e-mail: smva@bk.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

Information about the authors

***Aleksandr A. Nikonorov** — senior research associate, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 3 bldg 6, Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7214-8176>; e-mail: nikonorov_all@mail.ru

Viktoriya G. Semyonova — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7708-8707>; e-mail: v.g.semenova@mail.ru

Yuliya Y. Levicheva — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1962-4193>; e-mail: levicheva@700200.ru

Tatyana N. Shelepova — Cand. Sci. (Med.), physician; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8172-2421>; e-mail: shelepovatr@yandex.ru

Antonina R. Nabieva — dermatovenerologist, Cand. Sci. (Med.); e-mail: nabiyeva-1981@list.ru

Vera A. Smolyannikova — senior research associate, Dr. Sci. (Med.), Professor; e-mail: smva@bk.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

Статья поступила в редакцию: 10.10.2021

Принята к публикации: 15.11.2021

Дата публикации: 15.12.2021

Submitted: 10.10.2021

Accepted: 15.11.2021

Published: 15.12.2021

Для заметок
