



ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»
ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
“RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEREOLOGISTS
AND COSMETOLOGISTS”

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

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-review medical journal

Том 98, 2022, № 1
Vol. 98, 2022, No. 1

www.vestnikdv.ru/jour



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 98, № 1, 2022



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. 98, No. 1, 2022



STATE RESEARCH CENTER OF DERMATOVENERELOGY
AND COSMETOLOGY, MINISTRY OF HEALTHCARE
OF THE RUSSIAN FEDERATION



ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
"RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEREOLISTS
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

ХРЯНИН А.А., КНОРРИНГ Г.Ю.
Бактериальный вагиноз: дискуссионные вопросы

БОРЗЫХ О.Б., ПЕТРОВА М.М., КАРПОВА Е.И., ШНАЙДЕР Н.А.
Дисплазии соединительной ткани в практике врача-косметолога и дерматолога. Особенности диагностики и ведения пациентов

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КУБАНОВ А.А., БОГДАНОВА Е.В.
Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра)

ГИЗИНГЕР О.А., ЗИГАНШИН О.Р.
Перспективное исследование цитокинового профиля и антиоксидантного статуса больных с пиодермией

СКРЫЛОВА К.А., ХАРДИКОВА С.А., ПОРТНЯГИНА Н.Е.
Оценка эффективности применения геля Постакнетин в терапии симптомокомплекса постакне с помощью аппарата ANTERA 3D

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ГРИЦКОВА И.А., ГОРБУНОВ Ю.Г., АЛФЕРОВ К.И., БЕЛОУСОВА И.Э.
Редкий случай фолликулярного саркоидоза

ДРОЖДИНА М.Б., БОБРО В.А.
Ринофима: тактика ведения пациента

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

NESRINE BEN SALAH, INES LAHOUEL, LINDA MANAA, YOSRA SOUA, MONIAYOUSSEF, HICHEM BELHADJALI, JAMELEDDINE ZILI
Herpes zoster following COVID-19 vaccination: about 2 cases

КАРАЧЕВА Ю.В., РУКША Т.Г., НАУМОВА А.С., МОТОРИНА А.В.
Линейный IGA-зависимый буллезный дерматоз у ребенка 2 лет

REVIEW

13

ALEKSEY A. KHRYANIN, GERMAN YU. KNORRING
Bacterial vaginosis: controversial issues

19

OLGA B. BORZYKH, MARINA M. PETROVA, ELENA I. KARPOVA, NATALIA A. SHNAYDER
Connective tissue disease in the practice of a cosmetologist and dermatologist. Features of diagnosis and management of patients

ORIGINAL STUDIES

33

ALEXEY A. KUBANOV, ELENA V. BOGDANOVA
Epidemiology of psoriasis in the Russian Federation according to the patient registry

42

OKSANA A. GIZINGER, OLEG R. ZIGANSHIN
Prospective study of the cytokine profile and antioxidant status of patients with pyoderma

50

KSENYA A. SKRYLOVA, SVETLANA A. KHARDIKOVA, NATALYA E. PORTNYAGINA
Evaluation of the effectiveness of the use of Postacnetin gel in the therapy of the postacne symptom complex using the device ANTERA 3D

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

58

INNA A. GRITSKOVA, YURI G. GORBUNOV, KONSTANTIN I. ALFEROV, IRENA E. BELOUSOVA
A rare case of follicular sarcoidosis

64

MARIANNA B. DROZHDINA, VARVARA A. BOBRO
Rhinophyma: patient management

CLINICAL CASE REPORTS

72

NESRINE BEN SALAH, INES LAHOUEL, LINDA MANAA, YOSRA SOUA, MONIAYOUSSEF, HICHEM BELHADJALI, JAMELEDDINE ZILI
Herpes zoster following COVID-19 vaccination: about 2 cases

75

YULIYA V. KARACHEVA, TATIANA G. RUKSHA, ANNA S. NAUMOVA, ANNA V. MOTORINA
Linear IGA dependent bullous dermatosis in a 2-year-old child

<https://doi.org/10.25208/vdv1224>

Бактериальный вагиноз: дискуссионные вопросы

© Хрянин А.А.^{1,2*}, Кнорринг Г.Ю.³

¹ Новосибирский государственный медицинский университет
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52

² РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов»
630004, Россия, г. Новосибирск, ул. Ленина, д. 55

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Цель обзора. Рассмотрение наиболее дискуссионных вопросов относительно возможности передачи БВ-ассоциированных микроорганизмов (бактерий) половым путем у женщин и мужчин.

Основные положения. Бактериальный вагиноз (БВ) — широко распространенное заболевание, связанное с повышенным риском заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (включая вирус папилломы человека и вирус иммунодефицита человека) у женщин и их половых партнеров-мужчин. Для БВ характерны полимикробные трансформации, обусловленные *Gardnerella vaginalis*, которая является основным этиологическим микроорганизмом этого заболевания.

G. vaginalis обладает доказанной способностью к формированию на поверхности слизистой оболочки микробных биопленок. Как правило, в одной биопленке может одновременно находиться от 10 до 12 различных генотипов *G. vaginalis*, что обеспечивает ей большую длительность существования и жизнеспособность. Показано, что микроорганизмы, находящиеся в биопленке, приобретают свойства, снижающие чувствительность к стандартной этиотропной терапии даже при повышенных дозах антибиотиков. Установлено, что причиной БВ является полимикробная гарднереллезная биопленка, все компоненты которой переносятся целиком (например, при помощи «ключевых» клеток), в том числе и во время полового контакта. В связи с этим в статье обсуждается возможность использования нового термина — «биопленочный гарднереллез», который более точно отражает суть данной проблемы. Микробные биопленки, организованные *G. vaginalis* имеются у значительно количества женщин с БВ и их половых партнеров.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, БВ-ассоциированные бактерии, *Gardnerella vaginalis*, половой путь передачи, бактериальные биопленки.

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.

Благодарности: авторы выражают искреннюю признательность и благодарность Alexander Swidsinski (руководителю лаборатории молекулярной генетики, полимикробных инфекций и биопленок Университета им. Гумбольдта, Берлин, Германия) за предоставленные материалы и оказанную помощь в подготовке данной статьи.

Для цитирования: Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Бактериальный вагиноз: дискуссионные вопросы. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(1):13–18. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1224>



Bacterial vaginosis: controversial issues

© Aleksey A. Khryanin^{1,2*}, German Yu. Knorrin³

¹ Novosibirsk State Medical University
Krasniy prosp., 52, 630091, Novosibirsk, Russia

² Association of obstetrician-gynecologists and dermatologists, RPA
Lenina str., 55, 630004, Novosibirsk, Russia

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry
Delegatskaya str., 20, bldg 1, 127473, Moscow, Russia

The purpose of the review. Consideration of the most controversial issues regarding the possibility of sexual transmission of BV-associated microorganisms (bacterias) in women and men.

Basic provisions. Bacterial vaginosis (BV) is a common disease associated with an increased risk of contracting sexually transmitted infections (including human papillomavirus and human immunodeficiency virus) in women and their male sexual partners. BV is characterized by polymicrobial transformations caused by *Gardnerella vaginalis*, which is the main etiological microorganism of this disease. *G. vaginalis* has a proven ability to form microbial biofilms on the mucosal surface. As a rule, from 10 to 12 different *G. vaginalis* genotypes can simultaneously reside in one biofilm, which provides it with a longer lifespan and viability. It has been shown that microorganisms in the biofilm acquire properties that reduce sensitivity to standard etiotropic therapy even at high doses of antibiotics. It was found that the cause of BV is a polymicrobial gardnerella biofilm, all components of which are transferred as a whole (for example, with the help of “key” cells), including during sexual contact. In this regard, the article discusses the possibility of using a new term — “biofilm gardnerellosis”, which more accurately reflects the essence of this problem. Microbial biofilms organized by *G. vaginalis* are found in a significant number of women with BV and their sexual partners.

Keywords: bacterial vaginosis, *Gardnerella vaginalis*, BV-associated bacteria, sexual transmission, bacterial biofilms.

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

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

Acknowledgments: the authors are grateful to Alexander Swidsinski (Head of the Laboratory of Molecular Genetics, Polymicrobial Infections and Biofilms, Humboldt University, Berlin, Germany) for their assistance in preparing this article.

For citation: Khryanin AA, Knorrin GYu. Bacterial vaginosis: controversial issues. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(1):13–18. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1224>



■ Актуальность проблемы

Бактериальный вагиноз (БВ) — широко распространенное заболевание влагалища, связанное с неблагоприятными акушерскими последствиями, повышенным риском заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (включая вирус папилломы человека и вирус иммунодефицита человека) у женщин и их половых партнеров-мужчин [1–5].

Примечательно, что в Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра БВ отсутствует, то есть за 10 лет с момента выделения этого заболевания в отдельную нозологическую форму (1984 г.) до выпуска МКБ-10 (1994 г.) данный диагноз не стал привычным для врачей [6]. В проекте 11-го пересмотра Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, планируется включение данной нозологической формы.

БВ связан с характерными изменениями микробного баланса, однако большинством авторов ключевым микроорганизмом признается, факультативно-анаэробная грамположительная (вариабельная) палочка *Gardnerella vaginalis*, определяющая как основные патогенетические механизмы, так и симптоматику БВ [7–10]. БВ находится в одном ряду с трихомонозом, гонореей, кандидозом и другими инфекционными заболеваниями женских половых органов, при которых отмечаются патологические бели. Однако в отличие от вышеперечисленных нозологий БВ — это дисбиотическое, а не воспалительное заболевание. Предположительно это связывают с тем, что *G. vaginalis* опосредованно ингибирует синтез противовоспалительных цитокинов (интерлейкины 7 и 9) и тем самым подавляет воспаление [11–13].

Половой путь передачи бактериального вагиноза

Эпидемиологические исследования показывают устойчивую связь между БВ и сексуальной активностью человека. БВ ассоциирован с большим количеством сексуальных партнеров и непостоянным использованием презервативов [14]; реже или вовсе не выявляется БВ у женщин не ведущих половую жизнь [15]. Этот же факт отмечен и в клинических Рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов по ведению пациентов с ИППП: БВ выявляют преимущественно у женщин, имеющих активную половую жизнь со сменой половых партнеров [16].

Эти данные поддерживают актуальный вопрос о возможности передачи БВ-ассоциированных бактерий половым путем, как от женщины к мужчине и обратно, а также и от женщины к женщине. Большинство исследователей согласны, что БВ связан с сексуальной активностью, однако пока неясно, связано ли это с прямой передачей БВ-ассоциированных бактерий между партнерами или с тем, что сексуальная активность влияет на колонизацию защитными видами *Lactobacillus* [17]. БВ-ассоциированные микроорганизмы были обнаружены в венечной борозде полового члена и в моче, причем их выявление зависит от сексуальной активности и наличия обрезания крайней плоти у мужчин [18–20].

Много дискуссий было посвящено этиологии и половому пути передачи БВ, особенно при отсутствии корреляции заболевания у мужчин, поэтому партнерские отношения между женщинами (ЖСЖ) предоставляют уникальную возможность изучить влияние сексуального поведения и взаимоотношений на БВ и микробиоту влагалища женщин. По неясным причинам БВ особен-

но часто выявляется среди женщин, практикующих секс с женщинами (ЖСЖ), с примерной распространенностью 25–52% [21–27]. По данным метаанализа, секс с партнершей-женщиной удваивал вероятность БВ [22]. J.M. Marrazzo и соавт. сообщили, что БВ ассоциировался с увеличением числа половых партнеров и особенностями сексуального поведения у женщин (ЖСЖ) [21].

Подозрение на возможность полового пути передачи БВ-ассоциированных бактерий появилось после возникновения рецидивов БВ у пролеченных женщин, а также учащения случаев осложнений и нарушений репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин [26]. При этом ряд исследований объясняет половой путь передачи БВ-ассоциированных бактерий наличием микробных резервуаров у мужчин. Так, по данным Е.В. Липовой, у мужчин — постоянных половых партнеров женщин с рецидивирующим БВ был выявлен малосимптомный аэробно-анаэробный баланопостит (в 33,3%), что подтверждает возможность полового пути инфицирования женщин от мужчин [28]. Кроме того, наличие уретрита у мужчин — половых партнеров женщин с доказанным БВ отмечается рядом авторов [10, 29]. М.А. Гомберг и соавт. также подтверждают гипотезу о возможности передачи БВ-ассоциированных микроорганизмов во время полового акта. При этом авторы делают вывод, что обрезание снижает риск развития у мужчин уретрита, связанного с БВ [29].

Ряд зарубежных авторов утверждают, что рецидив БВ после лечения был тесно связан с половым контактом с постоянным мужчиной (с необрезанной крайней плотью) и с отсутствием использования презервативов, что еще раз подтверждает концепцию о том, что выравнивание генитальной микробиоты также может происходить в сексуально активных гетеросексуальных парах [2–4, 10, 12, 27].

Микробные биопленки при бактериальном вагинозе

Более 30 лет назад была сформулирована концепция микробных сообществ, получивших название «биопленки» (англ. — biofilms), которая является одним из наиболее важных достижений микробиологии и вообще медицины последних лет [31]. Теперь уже достоверно установлено, что в естественных условиях в организме человека все микроорганизмы существуют не как самостоятельные и изолированные клетки, а находятся в составе биопленок [31–34]. В организме человека микробные сообщества образуют все представители нормальной микрофлоры и возбудители болезней. Формирование и распространение биопленок в организме играют важнейшую роль в развитии патологического процесса [31–34].

Установлено, что *G. vaginalis* формирует на слизистой уrogenитального тракта микробные биопленки (*biofilms*), представляющие собой совокупность микробных клеток, связанных друг с другом с помощью внеклеточного матрикса [7–9, 33]. Биопленки признаются стандартной формой существования микроорганизмов, определяющей адгезию к поверхности, распределение питательных веществ и метаболитов, наличие средств противодействия агрессивным субстанциям, включая антибиотики, перекись водорода и ее антимикробную защиту и т. д. [33]. В составе биопленки микроорганизмы способны изменять коллективное поведение, дифференциацию отдельных клеток, регулируемые экспрессией различных генов и механизмами феномена “Quorum sensing” (дословно — чувство кворума) [33].

Биопленка изменяет свойства отдельных микроорганизмов, формирующих ее, что способствует кооперации

бактерий и накоплению патогенных для макроорганизма эффектов. Установлено, что биопленки при БВ состоят преимущественно из *G. vaginalis*, при этом другие микроорганизмы, например, *Atopobium vaginae*, нередко обнаруживаются и составляют до 40% массы биопленки [12, 34]. Значительно реже выявляемые при БВ бактерии принадлежат к родам *Bacteroides*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Streptococcus* и *Veillonella* [11, 28, 35]. Так как именно *G. vaginalis* является основным участником и первопричиной подобных сообществ при БВ, влияние на нее признается важнейшим аспектом терапевтического воздействия. Описано, что в подобных биопленках находятся несколько различных генотипов *G. vaginalis*, что обеспечивает ей большую жизнеспособность и резистентность к проводимой терапии [10–12].

Исследования, проведенные А. Swidsinski и соавт., убедительно демонстрируют, что биопленка *G. vaginalis*, которая характерна для БВ, также может поражать значительную часть сексуально активного населения, как женщин, так и мужчин с одинаковой частотой, передаваясь половым путем [11, 13]. Для обозначения возбудителя БВ в 2010 г. А. Swidsinski и соавт. предложили термин *Gardnerella genitalis* [11]. В настоящее время благодаря его научным работам вид *Gardnerella vaginalis* разделен на три самостоятельных вида с различной патогенностью, а наиболее агрессивная разновидность названа в его честь — *Gardnerella swidsinskii* [13].

И хотя после раскрытия роли *G. vaginalis* многие вопросы о половом пути передачи БВ были сняты, следует признать, что окончательно проблема патогенеза и лечения БВ еще не решена. В связи с этим возникает необходимость обсуждения нового термина — например, «биопленочный гарднереллез» (применительно к мужчинам и женщинам), который более точно отражает суть данной проблемы. Данный термин предлагается использовать не в качестве диагноза, а для уточнения понимания локальных процессов на слизистой при этой нозологии с учетом возможного полового пути передачи БВ, в частности от женщины к мужчине. В прежней трактовке понятие «вагиноз» не может подразумевать половой путь передачи. *Gardnerella vaginalis* — основной участник и первопричина формирования полимикробных сообществ при БВ, а также главный фактор, обеспечивающий половой путь передачи БВ-ассоциированных микроорганизмов.

Таким образом, причиной развития БВ является формирование полимикробной гарднереллезной био-

пленки, все компоненты которой переносятся целиком, в том числе и во время сексуального контакта.

В составе биопленок микроорганизмы обретают новые свойства, включающие значительное снижение чувствительности к этиотропной терапии БВ-ассоциированных бактерий. Важно отметить, что биопленкообразование — одна из причин антибиотикорезистентности, низкой эффективности терапии и рецидивов БВ [33]. Для практической медицины особенно важно, что бактерии в биопленках имеют повышенную выживаемость в присутствии агрессивных веществ, факторов иммунной защиты и антибиотиков. Существование бактерий внутри изолированных биопленок обеспечивает им много преимуществ по сравнению с изолированными клетками. Так как микробы в биопленках резистентны к многократно увеличенным дозам антибактериальных средств, предложены и исследуются разнообразные варианты воздействия, оказывающие влияние на отдельные компоненты биопленок для преодоления резистентности: разнообразные комбинации антибактериальных препаратов [36], антисептиков [36–37], органических кислот [38–40], солей металлов [41], микробных метаболитов, бактериофагов [42–44] и ферментов различного происхождения [45–48]. Перспективными признаются способы воздействия на компоненты матрикса, сигнальные молекулы, факторы адгезии [29].

Заключение

Одним из дискуссионных вопросов до сегодняшнего момента остается возможность полового пути передачи БВ (БВ-ассоциированных бактерий). При этом БВ не характеризуется наличием определенного микроорганизма, а является результатом образования бактериальной биопленки на эпителии влагалища или крайней плоти. *Gardnerella vaginalis* — основной участник и первопричина формирования подобных сообществ при БВ. Биопленкообразование — одна из причин антибиотикорезистентности, низкой эффективности терапии и рецидивов БВ. В настоящее время БВ пока остается нерешенной инфекционной проблемой, для которой не установлены ни полный спектр микроорганизмов, участвующих в развитии БВ, ни точные механизмы развития этого заболевания, а доказанность полового пути передачи до сих пор не признана. Все эти факты требуют дальнейших исследований и оставляют простор для дискуссий. ■

Литература/References

- Allsworth JE, Peipert JF. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001–2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol.* 2007;109(1):114–120. doi: 10.1097/01.AOG.0000247627.84791.91
- Bradshaw CS, Walker J, Fairley CK, Chen MY, Tabrizi SN, Donovan B, et al. Prevalent and incident bacterial vaginosis are associated with sexual and contraceptive behaviours in young Australian women. *PLoS One.* 2013;8(3):e57688. doi: 10.1371/journal.pone.0057688
- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *The Vaginal Infections and Prematurity Study Group.* *N Engl J Med.* 1995;333(26):1737–1742. doi: 10.1056/NEJM199512283332604
- Taha TE, Hoover DR, Dallabetta GA, Kumwenda NI, Mtimavalye LA, Yang LP, et al. Bacterial vaginosis and disturbances of vaginal flora: association with increased acquisition of HIV. *AIDS.* 1998;12(13):1699–1706. doi: 10.1097/00002030-199813000-00019
- Cohen CR, Lingappa JR, Baeten JM, Ngayo MO, Spiegel CA, Hong T, et al. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples. *PLoS Med.* 2012;9(6):e1001251. doi: 10.1371/journal.pmed.1001251

6. Липова Е.В., Радзинский В.Е. Бактериальный вагиноз: всегда дискуссии. *Status Praesens*. 2012;2(8):26–35. [Lipova EV, Radzinsky VE. Bacterial vaginosis: always controversial. *Status Praesens*. 2012;2(8):26–35 (In Russ.)]
7. Anderson MR., Klink K, Cochrans A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA*. 2004;291(11):1368–1379.
8. Muzny CA, Schwebke JR. Suspected heterosexual transmission of bacterial vaginosis without seminal fluid exposure. *Sex Transm Dis*. 2014;41(1):58–60. doi: 10.1097/OLQ.000000000000057
9. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз: новые представления о микробном биосоциуме и возможности лечения. *Медицинский совет*. 2014;17:128–133. [Khryanin AA, Reshetnikov OV. Bacterial vaginosis. new concepts of microbial biological environment and treatment options. *Medical Council*. 2014;17:128–133 (In Russ.)]
10. Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, Verhelst R, De Sutter P, Temmerman M, et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e45201. doi: 10.1371/journal.pone.0045201.
11. Swidsinski A, Doerffel Y, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Verstraelen H, Vanechoutte M, et al. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;70(4):256–263. doi: 10.1159/000314015
12. Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology (Reading)*. 2010;156(Pt2):392–399. doi: 10.1099/mic.0.034280-0
13. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Mendling W, Dörffel Y, Schilling J, Halwani Z, Jiang XF, Verstraelen H, Swidsinski S. Infection through structured polymicrobial Gardnerella biofilms (StPM-GB). *Histol Histopathol*. 2014;29(5):567–587. doi: 10.14670/HH-29.10.567
14. Fethers KA, Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Bradshaw CS. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(11):1426–1435. doi: 10.1086/592974
15. Fethers KA, Fairley CK, Morton A, Hocking JS, Hopkins C, Kennedy LJ, Fehler G, Bradshaw CS. Early sexual experiences and risk factors for bacterial vaginosis. *J Infect Dis*. 2009;200(11):1662–1670. doi: 10.1086/648092
16. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768. [Federal clinical guidelines. *Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections*. 5th ed., Rev. and add. Moscow: Business Express. 2016:768 (In Russ.)]
17. Mitchell C, Manhart LE, Thomas KK, Agnew K, Mrazzazo JM. Effect of sexual activity on vaginal colonization with hydrogen peroxide-producing lactobacilli and Gardnerella vaginalis. *Sex Transm Dis*. 2011;38(12):1137–1144. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31822e6121
18. Nelson DE, Dong Q, Van der Pol B, Toh E, Fan B, Katz BP, et al. Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males. *PLoS One*. 2012;7(5):e36298. doi: 10.1371/journal.pone.0036298
19. Price LB, Liu CM, Johnson KE, Aziz M, Lau MK, Bowers J, et al. The effects of circumcision on the penis microbiome. *PLoS One*. 2010 Jan 6;5(1):e8422. doi: 10.1371/journal.pone.0008422
20. Smart S, Singal A, Mindel A. Social and sexual risk factors for bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect*. 2004;80(1):58–62. doi: 10.1136/sti.2003.004978
21. Mrazzazo JM, Thomas KK, Agnew K, Ringwood K. Prevalence and risks for bacterial vaginosis in women who have sex with women. *Sex Transm Dis*. 2010;37(5):335–339.
22. Berger BJ, Kolton S, Zenilman JM, Cummings MC, Feldman J, McCormack WM. Bacterial vaginosis in lesbians: a sexually transmitted disease. *Clin Infect Dis*. 1995;21(6):1402–1405. doi: 10.1093/clinids/21.6.1402
23. Bailey JV, Farquhar C, Owen C. Bacterial vaginosis in lesbians and bisexual women. *Sex Transm Dis*. 2004;31(11):691–694. doi: 10.1097/01.olq.0000143093.70899.68
24. Fethers K, Marks C, Mindel A, Estcourt CS. Sexually transmitted infections and risk behaviours in women who have sex with women. *Sex Transm Infect*. 2000;76(5):345–349. doi: 10.1136/sti.76.5.345
25. Evans AL, Scally AJ, Wellard SJ, Wilson JD. Prevalence of bacterial vaginosis in lesbians and heterosexual women in a community setting. *Sex Transm Infect*. 2007;83:470–475.
26. Schwebke JR, Rivers C, Lee J. Prevalence of Gardnerella vaginalis in male sexual partners of women with and without bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis*. 2009;36(2):92–94. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181886727
27. Forcey DS, Vodstrcil LA, Hocking JS, Fairley CK, Law M, McNair RP, et al. Factors Associated with Bacterial Vaginosis among Women Who Have Sex with Women: A Systematic Review. *PLoS one*. 2015;10(12):e0141905. doi: 10.1371/journal.pone.0141905
28. Липова Е.В. Дискуссионные вопросы бактериального вагиноза: взгляд дерматовенеролога. *Доктор.Ру*. 2015;1(102):30–34. [Lipova EV. Controversial issues in bacterial vaginosis: opinion of dermatologist/venerologist. *Doctor.ru*. 2015;1(102):30–34 (In Russ.)]
29. Гомберг М.А., Ким Д.Г., Гуцин А.Е. Клинические особенности негонokokкового уретрита у мужчин, ассоциированного с наличием бактериального вагиноза у их половых партнерш. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(6):836–845. [Gomberg MA, Kim DG, Guschin AE. Clinical features of nongonococcal urethritis in men associated with the presence of bacterial vaginosis in their sexual partners. *Rus J Clin Dermatol Venereol*. 2020;19(6):836–845 (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202019061836
30. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о бактериальном вагинозе. *Гинекология*. 2021;23(1):37–42. [Khryanin AA, Knorring GYu. Modern understanding of bacterial vaginosis. *Gynecology*. 2021;23(1):37–42 (In Russ.)] doi: 10.26442/20795696.2021.1.200680
31. Stoodley P, Sauer K, Davies DG, Costerton J. W. Biofilms as complex differentiated communities. *Annual Review of Microbiology*, 2002;56:187–209.
32. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999;284(5418):1318–1322. doi: 10.1126/science.284.5418.1318
33. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о биопленках микроорганизмов. *Фарматека*. 2020;6:34–42. [Khryanin AA, Knorring GYu. Modern concepts of microbial biofilms. *Pharmateca*. 2020;6:34–42 (In Russ.)].
34. Muzny CA, Schwebke JR. Gardnerella vaginalis: Still a Prime Suspect in the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(2):130–135. doi: 10.1007/s11908-013-0318-4
35. Paul M, Leibovici L. Combination antimicrobial treatment versus monotherapy: the contribution of meta-analyses. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(2):277–293. doi: 10.1016/j.idc.2009.01.004
36. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2:114–122. doi: 10.1038/nrd1008
37. Чекулаев М.В. Воздействие различных химических и биологических факторов на биопленки условно-патогенных микроорганизмов. *Наука*. 2019;8(33):79–88. [Chekulaev MV Influence of various chemical and biological factors on biofilms of opportunistic microorganisms. *Science*. 2019;8(33):79–88 (In Russ.)]
38. Коломойцева Т.Н. Опыт применения препарата Гексикон в терапии смешанных бактериально-грибковых инфекций влагалища. Новые технологии в охране репродуктивного здоровья: Материалы региональной научно-практической конференции. Пермь, 2003;60–61. [Kolomoitseva TN. Experience of using the drug Geksikon in the treatment of mixed bacterial and fungal infections of the vagina. New technologies in the protection of reproductive health: Materials of the regional scientific and practical conference. Perm. 2003:60–61 (In Russ.)]
39. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н, Костава М.Н., Гамирова Е.В., Довлетханова Э.Р., Душкина Е.А., и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2012;7:59–67. [Kira EF, Prilepskaya VN, Kostava MN, Gamirova EV, Dovlethanova JeR, Dushkina EA, et al. Modern

approaches to the choice of a local drug in the treatment of bacterial vaginosis. *Obstetrics and gynecology*. 2012;7:59–67 (In Russ.)]

40. Milani M, Barcellona E, Agnello A. Efficacy of the combination of 2 g oral tinidazole and acidic buffering vaginal gel in comparison with vaginal clindamycin alone in bacterial vaginosis: a randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;109(1):67–71. doi: 10.1016/s0301-2115(02)00478-5

41. Campanac C, Pineau L, Payard A, Baziard-Mouysset G, Roques C. Interactions between biocide cationic agents and bacterial biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(5):1469–1474. doi: 10.1128/AAC.46.5.1469-1474.2002

42. Польша О.А., Дабизева А.Н., Ворошилова Н.Н. Влияние композиции литических бактериофагов *P. aeruginosa* на формирование и разрушение бактериальных биопленок. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018;17(4):20–25. [Polygach OA, Dabizheva AN, Voroshilova NN. Influence of the composition of *P. aeruginosa* lytic bacteriophages on the formation and destruction of bacterial biofilms. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2018;17(4):20–25 (In Russ.)]

43. Марков А.А., Тимохина Т.Х., Паромова Я.И. Экспериментальное обоснование применения экзометаболитов *bifidobacterium bifidum* для предотвращения биопленкообразования на поверхности титановых имплантатов с пористым покрытием. Медицинская наука и образование Урала. 2018;19(1[93]):153–156. [Markov AA, Timokhina TKh, Paromova YaI. Experimental substantiation of the use of *bifidobacterium bifidum* exometabolites to prevent biofilm formation on the surface of titanium implants with a porous coating. *Medical science and education of the Urals*. 2018;19(1[93]):153–156 (In Russ.)]

44. Landlinger C, Tisakova L, Oberbauer V, Schwebs T, Muhammad A, Latka A, et al. Engineered Phage Endolysin Eliminates *Gardnerella* Biofilm

without Damaging Beneficial Bacteria in Bacterial Vaginosis Ex Vivo. *Pathogens*. 2021;10(1):54. doi: 10.3390/pathogens10010054

45. Тец В.В., Кнорринг Г.Ю., Артеменко Н.К., Заславская Н.В., Артеменко К.Л. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на бактерии. Антибиотики и химиотерапия. 2004;49(12):9–13. [Tec VV, Knorring GJu, Artemenko NK, Zaslavskaja NV, Artemenko KL. Impact of exogenic proteolytic enzymes on bacteria. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2004;49(12):9–13 (In Russ.)]

46. Тец В.В., Артеменко Н.К., Заславская Н.В., Артеменко К.Л., Кнорринг Г.Ю., Тец В.В. и др. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на передачу плазмидных генов в смешанных бактериальных биопленках. Антибиотики и химиотерапия. 2009;54(9–10):3–5. [Tec VV, Artemenko NK, Zaslavskaja NV, Artemenko KL, Knorring GJu, Tec VV, et al. Effect of exogenic proteolytic enzymes on transfer of plasmid genes in mixed bacterial biofilms. *Antibiotics & Chemotherapy*. 2009;54(9–10):3–5 (In Russ.)]

47. Nahar S, Mizan MFR, Ha AJ, Ha SD. Advances and Future Prospects of Enzyme-Based Biofilm Prevention Approaches in the Food Industry. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2018;17(6):1484–1502. doi: 10.1111/1541-4337.12382

48. Доброхотова Ю.Э., Филатова Л.А., Гришин И.И. Результаты применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. РМЖ. 2018;26(2–1):19–22. [Dobrokhotova YuE, Filatova LA, Grishin II. Results of the use of bovyhialuronidase azoxymer in the complex therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs. *Russian Medical Journal*. 2018;26(2–1):19–22 (In Russ.)]

49. Mechanisms of biofilm formation in *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*: functional molecules, regulatory circuits, and adaptive responses. *Int J Med Microbiol*. 2004;294(2-3):203–212. doi: 10.1016/j.ijmm.2004.06.015

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Разработка концепции статьи — Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю.; написание текста — Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю.; согласование содержания и финальное редактирование — Хрянин А.А.

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 — Aleksey A. Khryanin, German Yu. Knorring; collection and processing of material — Aleksey A. Khryanin, German Yu. Knorring. Text writing — Aleksey A. Khryanin, German Yu. Knorring; editing — Aleksey A. Khryanin.

Информация об авторах

*Хрянин Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9248-8303>; e-mail: khryanin@mail.ru

Кнорринг Герман Юрьевич — к.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>; e-mail: knorring@mail.ru

Information about the authors

*Aleksey A. Khryanin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 52 Krasniy prospect, 630091, Novosibirsk, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9248-8303>; e-mail: khryanin@mail.ru

German Yu. Knorring — MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>; e-mail: knorring@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 19.02.2021

Принята к публикации: 25.10.2021

Дата публикации: 20.02.2022

Submitted: 19.02.2021

Accepted: 25.10.2021

Published: 20.02.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1232>

Дисплазии соединительной ткани в практике врача-косметолога и дерматолога. Особенности диагностики и ведения пациентов

© Борзых О.Б.^{1*}, Петрова М.М.¹, Карпова Е.И.², Шнайдер Н.А.^{1,3}

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

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

Кожа имеет разные функции, но ее барьерные и механические свойства определяются состоянием соединительной ткани. Достаточно давно известны моногенные нарушения соединительной ткани (наследственные дисплазии соединительной ткани), лежащие в основе наследственных синдромов, но последние годы большое внимание уделяется генетическим дефектам, приводящим, в совокупности с другими внутренними и внешними факторами, к проявлениям нарушения функционирования соединительной ткани. Такие нарушения называются мультифакториальными, в результате может развиваться полноценная клиника дисплазии соединительной ткани. Врачам-дерматологам и косметологам важно вовремя диагностировать наличие и риск развития патологии соединительной ткани, так как данные нарушения требуют особенностей в клиническом ведении пациентов. На сегодняшний день существует небольшая разница в представлениях о патологии соединительной ткани в России и за рубежом. Целью настоящего обзора является интеграция представлений о дисплазии соединительной ткани в России и за рубежом, а также предоставление врачам-дерматологам и косметологам алгоритма диагностики и ведения пациентов с нарушением функционирования соединительной ткани.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, коллагенопатии, коллаген, диагностика, лечение.

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

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

Для цитирования: Борзых О.Б., Петрова М.М., Карпова Е.И., Шнайдер Н.А. Дисплазии соединительной ткани в практике врача-косметолога и дерматолога. Особенности диагностики и ведения пациентов. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(1):19–32. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1232>



Connective tissue disease in the practice of a cosmetologist and dermatologist. Features of diagnosis and management of patients

© Olga B. Borzykh^{1*}, Marina M. Petrova¹, Elena I. Karpova², Natalia A. Shnayder^{1,3}

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

² Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovitianova str., 1, 117997, Moscow, Russia

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

In the practice of a cosmetologist and a dermatologist, the functional features of the skin are of extremely important. At the same time, monogenic connective tissue disorders (hereditary connective tissue dysplasia) that underlie hereditary syndromes have been known for a long time, but in recent years more attention has been paid to genetic defects that, together with other internal and external factors, lead to manifestations of connective tissue dysfunction. Such disorders are called multifactorial, as a result, a general clinic of connective tissue dysplasia can develop. It is important for dermatologists and cosmetologists to diagnose the presence and risk of connective tissue pathology in time, since these disorders require special features in the clinical management of such patients. To date, there is a slight difference in the understanding of connective tissue pathology in Russia and abroad. Thus, the purpose of this review was to integrate ideas about connective tissue dysplasia in Russia and abroad, as well as to provide dermatologists and cosmetologists with an algorithm for diagnosing and managing patients with connective tissue dysfunction.

Keywords: connective tissue dysplasia, collagenopathy, collagen, diagnosis, treatment.

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

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

For citation: Borzykh OB, Petrova MM, Karpova EI, Shnayder NA. Connective tissue disease in the practice of a cosmetologist and dermatologist. Features of diagnosis and management of patients. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(1):19–32. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1232>



■ В состав кожи человека входит соединительная ткань и при этом кожа является самым большим по площади органом человека [1]. Именно поэтому изменения функционирования соединительной ткани на ранних этапах можно увидеть по изменениям кожи. За строение соединительной ткани отвечают гены, при мутациях которых происходит нарушение функционирования многих органов [2]. При этом первоначальные механические свойства соединительной ткани (проявляющиеся в состоянии и функционировании межклеточного матрикса) влияют на фибробласты, в том числе при заживлении ран. Именно поэтому первоначальные нарушения механических свойств кожи ведут к повышению риска формирования рубца при заживлении ран [3].

Врачи-косметологи часто проводят эстетическую коррекцию инволюционных изменений лица, а среди пациентов, имеющих нарушение строения соединительной ткани, показано преобладание преждевременного старения лица, поэтому вероятность попадания таких пациентов на обычный косметологический прием повышена [4]. Эти же пациенты имеют повышенные риски осложнений после эстетических процедур. Другими исследованиями выявлены особенности сочетанной дерматологической патологии с дисплазией соединительной ткани, в том числе в развитии осложнений назначаемого лечения [5]. Все это показывает значимость своевременной диагностики дисплазии соединительной ткани врачами-косметологами и дерматологами, однако в настоящее время достаточно небольшое количество исследований посвящено кожным проявлениям дисплазии соединительной ткани. Целью настоящего обзора стала интеграция российского и зарубежного опыта в отношении дисплазии соединительной ткани и выделение аспектов, наиболее значимых для врачей-дерматологов и косметологов.

В настоящей работе проведен анализ российских и международных баз данных, включая MedLine, PubMed, eLibrary.ru, Wiley Online Library, Web of Science в период с 2011 по 2021 г. (10 лет). Поиск осуществлялся на русском и английском языках с использованием терминов: коллаген, сборка коллагена, коллагенопатии, соединительная ткань, дисплазия, заболевания соединительной ткани. При отборе источников исключались публикации, затрагивающие аутоиммунную патологию соединительной ткани, а также дублирующиеся публикации, в результате отобрано 83 работы, на основании которых и базируется настоящий обзор.

Терминология

Наиболее принятым в России термином, описывающим нарушение функционирования соединительной ткани, является дисплазия соединительной ткани. В литературе также можно встретить термины «дисфункция или слабость соединительной ткани», «мезенхимальная дисплазия», «синдром соединительнотканной дисплазии», «неклассические формы соединительнотканной дисплазии».

Термин «дисплазия» происходит от древнегреческого: *δυσ-* — приставка, отрицающая положительный смысл слова, и *πλάσις* — образование, формирование. К дисплазиям соединительной ткани относятся патологии волокон и основного вещества соединительной ткани, имеющие генетическую обусловленность. Мор-

фологические изменения могут быть разнообразными: нарушение формирования спиралей коллагена, эластических волокон, гликопротеинов и протеогликанов, а также изменения и нарушения функционирования фибробластов [6, 7]. При этом отдельно в группу мукополисахаридозов относят нарушение обмена кислых гликозаминогликанов, а при дисплазии соединительной ткани — основная группа пациентов с патологией обмена коллагена (коллагенопатии). Заболевание может протекать с разнообразием клинических проявлений, объединенных в фенотипы по внешним и/или висцеральным синдромам. Синдромы могут протекать изолированно, доброкачественно, а могут вовлекаться в симптомокомплекс других дисплазий соединительной ткани [8].

Наиболее изучены наследственные дисплазии соединительной ткани, развитие которых обусловлено генетической мутацией, они имеют сравнительно низкую распространенность. Так, популяционная распространенность несовершенного остеогенеза 1:10000, синдрома Элерса — Данлоса — 1:100000, синдрома Марфана — 1:10000–1:15000 [9–11]. И долгое время именно к наследственным дисплазиям соединительной ткани внимание было обращено в большей степени.

На развитие дисплазий соединительной ткани (ранее использовался термин «недифференцированные») оказывают влияние факторы внешней среды (дефицит макро/микроэлементов, витаминов, белков и пр.), несбалансированные нагрузки, загрязнение окружающей среды, стрессы, изменение климата и т. д.), при имеющейся генетической предрасположенности их распространенность достаточно высока — 1:5 [12].

За рубежом термином «дисплазия соединительной ткани» называют гетерогенную группу наследственных заболеваний (таких как синдром Марфана, синдром Элерса — Данлоса) [13]. Другие авторы термином “undifferentiated (mixed) connective tissue dysplasia” (недифференцированная дисплазия соединительной ткани) называют группу аутоиммунных заболеваний, включая системную красную волчанку, системный склероз, идиопатические воспалительные миопатии, синдром Шегрена и ревматоидный артрит, в связи с чем может быть некоторая путаница при переводе (в российской классификации термином «недифференцированная дисплазия соединительной ткани» называют несиндромные мультифакториальные дисплазии соединительной ткани) [14]. Некоторые исследователи применяют термин «коллагенопатии», объединяющий группу заболеваний, вызванных мутациями в генах коллагена, приводящими к измененному составу внеклеточного матрикса (таких как синдром Марфана, синдром Элерса — Данлоса) [15].

Также можно встретить понятие «*MASS*-фенотип» (Muscle, Aorta, Skeleton, Skin), который начал изучать M.J. Glesby, это пациенты с пролапсом митрального клапана, нарушениями строения скелета (аномально длинные конечности, деформации грудной клетки), стриями, но при этом их симптомы не укладываются в классический синдром Марфана [16].

Врачи-ортопеды выделяют отдельно синдром гипермобильности суставов, распространенность которого составляет от 10 до 57% (по данным разных авторов), и в генезе которого лежит нарушение соотношения между коллагеном I типа и коллагеном III типа [17, 18].

Патогенез дисплазии соединительной ткани

Основное вещество соединительной ткани представлено во всем организме и участвует в формировании стромы органов, перемычек между другими тканями, кожи и костной ткани, поэтому для дисплазий соединительной ткани характерна полиорганность и полисистемность поражений [19]. Внешнее проявление является выражением генного комплекса, действующего на пенетрантность и экспрессивность отдельных генов [20].

При этом заболевание возникает в том случае, когда клетки не в состоянии производить достаточное количество правильно функционирующего коллагена с правильной пространственной ориентацией и/или не могут минимизировать внутриклеточное и внеклеточное накопление дефектного коллагена. Заболевание может развиваться в результате трех дефектов:

1. Нарушение контроля выхода нефункционального коллагена из клетки с нарушением структуры матрикса или взаимодействием с другими компонентами внеклеточного матрикса.

2. Недостаточная продукция функционального коллагена с нарушением фолдинга (сборки третичной структуры молекулы) или влиянием на активность шаперонов (белков, участвующих в формировании третичной структуры белка).

3. Нарушение фолдинга может подавить функцию эндоплазматического ретикулума с накоплением внутриклеточного коллагена, а также привести к хроническому клеточному стрессу и апоптотической сигнализации.

Аномальные спирали коллагенового волокна могут быть гиперчувствительны к механическим нагрузкам [21]. А нарушение структуры и функциональная неполноценность соединительной ткани у пациентов с ДСТ могут не обеспечить адекватный противовоспалительный и репаративный ответ кожи после ее повреждения [22].

Морфологически при дисплазиях соединительной ткани возможно изменение фибробластов и внеклеточного матрикса: коллагеновых и эластических волокон, гликопротеинов и протеогликанов.

В генетических факторах отмечены мутации генов соединительно-тканых белков и ферментов, участвующих в обмене соединительной ткани. Также, по данным некоторых авторов, в развитии дисплазии соединительной ткани имеют значение дисэлементозы, в частности гипомагнемия [23]. Так, гипомагнемия может привести к нарушению механических свойств соединительной ткани по причине ингибирования синтеза структурных молекул. Дефицит микроэлементов может приводить к повышенной деградации коллагеновых, эластиновых волокон и гиалуроновой кислоты [24]. Другие важные компоненты, влияющие на проявление дисплазии соединительной ткани, — это витамин D и цитокиновый баланс, так как цитокины могут участвовать в регуляции морфогенетических процессов синтеза и деградации соединительной ткани [25, 26].

Генетические полиморфизмы

За рубежом достаточно большое количество исследований посвящено оценке вклада генетических полиморфизмов генов, ответственных за обмен и пространственную организацию коллагеновых и эластических волокон, в развитие различных патологий соединительной ткани, в России таких исследований меньше.

Больше всего исследований посвящено выявлению мутаций (новых и уже имеющихся) в генах, ответственных за синтез и пространственную организацию коллагенового волокна при наследственных коллагенопатиях [27–29]. Меньшее количество исследований оценивает вклад генетических полиморфизмов в риск развития различных патологий (мультифакториальные заболевания), среди них можно выделить (наиболее часто встречающиеся) исследования полиморфизмов генов, ответственных за синтез и пространственную организацию коллагенового волокна в разных соединительно-тканых органах, в том числе в коже. О мультифакториальных заболеваниях мы уже писали ранее [30], в развитии данных патологий имеет значение сочетание внутренних (в том числе генетических) и внешних факторов.

Так, при исследовании полиморфизмов гена *COL1A1*, ответственного за синтез $\alpha 1$ -цепи коллагена I типа, была показана роль однонуклеотидных вариаций гена *COL1A1* в сайте, связывающем фактор транскрипции (белок Sp1), в нарушении соотношения $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ - ($\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -цепей) цепей в сторону увеличения $\alpha 1$ -цепей. Таким образом, предполагается наличие коллагена I типа, состоящего только из $\alpha 1$ -цепей. В исследовании была показана роль данного полиморфизма в возникновении несостоятельности тазового дна у женщин [31, 32]. Также оценку полиморфизма гена *COL1A1* в совокупности с генетическими рисками по витамину D используют для оценки риска снижения минеральной плотности костей и риска переломов на фоне остеопороза [33–35].

Исследованиями также была показана связь между повреждением связок коленного сустава и повреждением мышц у спортсменов и мутациями в генах *COL1A1*, кроме негативных мутаций в гене *COL1A1* встречаются и протективные. Так, редкий полиморфизм генотипа TT гена *COL1A1* в сайте, связывающем фактор транскрипции (белок Sp1), является протективным по отношению к разрывам крестообразной связки колена, ахиллова сухожилия и вывиху плеча [36–38].

Другими исследованиями показана роль полиморфизмов гена *COL1A1* в развитии келоидных рубцов [39], изменении структуры дентина [40], появлении паховых грыж [41], развитии отосклероза [42], тяжелой миопии [43].

Роль генетических полиморфизмов коллагена III типа (*COL3A1*) отмечена в риске формирования фиброзных изменений кожи [44], пролапса тазового дна и недержания мочи у женщин [45, 46], дивертикула кишечника [47]. Однако в другом исследовании не обнаружено значительной связи между однонуклеотидными вариациями в *COL3A1* и пролапсом тазового дна, но отмечена выраженная связь с однонуклеотидными вариациями *COL14A1* (rs4870723, rs2305600, rs2305598), *COL5A1* (rs3827852), *COL4A2* (rs76425569, rs388222, rs2281968, rs445348) и тенденция в отношении *COL14A1* (rs2305603), *COL4A2* (rs74941798), *COL1A1* (rs2586488, rs2249492), *COL18A1* (rs1050351, rs56335679, rs55690336) [48].

В последних исследованиях больший интерес проявляется по отношению к полиморфизмам гена *COL5A1*, кодирующего $\alpha 1$ -цепь коллагена V типа. Так, различными исследованиями показана его роль в риске сосудистой патологии, фибромышечной дисплазии и другой мышечной патологии [49, 50], повреждения связок у спортсменов [51, 52], в развитии истончения роговицы и кератоконуса [53].

Конечно, при этом существует достаточно большое количество исследований, продемонстрировавших отсутствие значимого вклада тех или иных полиморфизмов в развитие патологий [54, 55], поэтому роль различных полиморфизмов, влияющих на риски кожных проявлений, еще требуют дальнейшего изучения.

Кожные проявления при дисплазии соединительной ткани

Дисплазия соединительной ткани имеет прогрессирующее течение, тяжесть которого зависит от сроков манифестации заболевания. Выраженность патологии зависит от сроков проявления симптомов: так, при ранней манифестации проявления заболевания с возрастом становятся более выраженными, но, с другой стороны, манифестация в более зрелом возрасте происходит реже.

Патология кожи при ДСТ может начинаться с рождения и характеризуется рядом изменений кожи и подкожно-жировой клетчатки.

Одним из наиболее характерных кожных проявлений является тонкая, легкоранимая, вялая кожа, со сниженной регенерацией, в результате чего формируются рубцы (стрии, «по типу папиросной бумаги», гипертрофические и келоидные), также для пациентов характерно раннее старение.

Так, по данным исследования Н.Ю. Кононовой и соавт., преобладающими кожными клиническими проявлениями дисплазии соединительной ткани была легкоранимая кожа, повышенная растяжимость, вялая, рыхлая структура и стрии [56]. При оценке инволюционных изменений кожи в группе пациентов с дисплазией соединительной ткани отмечены значимые увеличения глубины носогубных складок, морщин лба и области глаз, глубины носослезной борозды.

Наличие признаков дисплазий соединительной ткани может усугублять проявление атопического дерматита у детей, при этом указывается на особую осторожность применения глюкокортикостероидов (тормозящих пролиферативную активность фибробластов и синтез коллагена) в связи с повышенным риском образования атрофических рубцов, а также возможно развитие системных осложнений [57].

Некоторые авторы гиперрастяжимость кожи, атрофию, стрии и келоидные рубцы относят к элерсоподобному фенотипу [58]. Элерсоподобный фенотип дисплазии соединительной ткани диагностируется после исключения наличия наследственной патологии (синдрома Элерса — Данлоса), при наличии двух и более малых признаков вовлечения кожи с малыми проявлениями вовлеченности мышц, суставов, сосудов [59].

Состояние соединительной ткани влияет на скорость биологического старения: по данным исследования Н.Ю. Кононовой, биологический возраст пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани был на 8–9 лет больше, чем их календарный возраст, а при самоанализе возраста эти пациентки чаще всего считали себя или моложе своего возраста, или соответствующими своему календарному возрасту [60].

У пациентов с дисплазией соединительной ткани отмечен психологический дискомфорт, социальная дезадаптация из-за возросших требований к внешнему виду, ухудшение коммуникативных способностей, снижение качества жизни [61, 62]. В одном из исследований показано снижение оценки качества жизни в группе

больных акне с признаками дисплазии соединительной ткани в сравнении с группой пациентов с акне без признаков дисплазии [63]. Также отмечено снижение физической работоспособности у пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани, медленное восстановление после физических нагрузок, общая астенизация, отмечались повышение восприятия боли и снижение самооценки общего состояния здоровья, высокие показатели реактивной и личностной тревожности [64].

Диагностика дисплазии соединительной ткани

Кроме поражения кожи в патологический процесс при дисплазии соединительной ткани могут вовлекаться мышцы, костно-суставная, сердечно-сосудистая и бронхолегочная системы, мочевые пути, желудочно-кишечный тракт, система крови, нервная система. При этом изолированное поражение встречается достаточно редко (около 5,3%), наиболее часто поражение двух, трех или четырех систем.

Впервые критерии клинико-фенотипического исследования данной патологии представил M.J. Glesby (1989), и в настоящее время его критерии (признаки-фены) используются при диагностике. Данные критерии были дополнены Л.Н. Аббакумовой (2008). Считается, что наличие трех и более признаков является показателем наличия дисплазии. Существуют специальные таблицы, но стоит выделить наиболее распространенные признаки: астенический тип телосложения, деформации скелета, гиперподвижность суставов. Для диагностики дисплазии соединительной ткани используют выявление фенотипических признаков, с учетом диагностических критериев и критериев информативности, для удобства был адаптирован диагностический порог диагностических критериев [65]. При этом разными авторами были предложены разные варианты таблиц значимости фенотипических признаков, характерных для дисплазии соединительной ткани [66], а также возможности анкетирования пациентов для выявления риска патологии путем суммирования баллов [67]. Кроме того, существуют аномалии развития, встречающиеся при дисплазиях соединительной ткани, на которые необходимо обращать внимание при обследовании пациента.

Для наглядности основные внешние фенотипы можно представить в виде схемы (рис. 1) [68]. Например, по данным одного из исследований, у пациентов с признаками ДСТ из антропоморфометрических признаков наиболее часто отмечались: скошенный подбородок, антимонолоидный разрез глаз, долихостеномелия, увеличение морфологической высоты лица, уменьшение скулового диаметра, уменьшение поперечного размера головы и увеличение продольного размера головы, увеличение роста, уменьшение веса, скученность зубов [69].

Все клинические признаки в диагностических таблицах и схемах показывают разнообразие клинического проявления дисплазии соединительной ткани. Соединительная ткань широко представлена во всем организме, именно поэтому мы можем увидеть клинические проявления в разных органах, но при этом у генетического дефекта может быть разная пенетрантность (проявляемость), то есть один и тот же генетический дефект у разных пациентов может проявляться в разных органах, более того у одного и того же пациента могут быть разные сроки проявления дефекта в разных

Таблица 1. Характерные изменения кожи и подкожно-жировой клетчатки при ДСТ
Table 1. Skin and subcutaneous fat changes in patients with connective tissue dysplasia

Характеристика кожи	Тонкая, легкоранимая, просвечивающая, сухая, вялая и рыхлая структура кожи, растяжимая (безболезненное оттягивание кожи на 3 и более см)
Регенерация	Нарушена (снижена)
Рубцы	Атрофические стрии, не связанные с беременностью или изменением массы тела, келоидные рубцы. Специфический кожный симптом — особый вид заживления кожи в виде «папиросной бумаги»
Инволюционные изменения кожи	Раннее появление морщин и складок, наиболее выраженные носогубные складки и носослезные борозды, реже морщины в области глаз и морщины в области лба
Дополнительные признаки	Сферообразные подкожные образования в области локтей и колен. Положительные пробы щипка, жгута, манжетки (образование кровоподтеков, петехий, экхимозов)

Таблица 2. Признаки-фены у пациентов с ДСТ по данным фенотипической карты M.J. Glesby (1989) (три и более) и оценочной таблице Л.Н. Аббакумовой (2008)
Table 2. Signs in patients with connective tissue dysplasia according to the phenotypic map of M. J. Glesby (1989) (3 or more) and the evaluation table of L. N. Abbakumova (2008)

Признаки-фены у пациентов исследуемых групп по фенотипической карте M.J. Glesby (1989)	Признаки ДСТ и малых аномалий развития по оценочной таблице Л.Н. Аббакумовой (2008)
Астенический тип конституции	Астенический тип конституции
Арковидное небо	Арковидное небо
Гипермобильный суставной синдром	Гипермобильный суставной синдром
Сколиоз	Сколиоз
Плоскостопие	Плоскостопие
Миопия	Миопия
Воронкообразная деформация грудной клетки	Воронкообразная деформация грудной клетки
Килевидная деформация грудной клетки	Килевидная деформация грудной клетки
Повышенная растяжимость кожи	Повышенная растяжимость кожи
Множественные пигментные пятна на коже	Множественные пигментные пятна на коже
Потеря нормальной осанки	Искривление носовой перегородки
Арахнодактилия	Выраженная венозность кожи
Положительный симптом «запястья»	Поперечная исчерченность стопы
Положительный симптом «большого пальца»	Натоптыши
Прямая спина	Hallux valgus
Эктопия хрусталика	Большая вытопка стопы
	Наличие рубчиков на коже

органах. Поэтому врачам-дерматологам и косметологам следует помнить: несмотря на то что при обследовании пациента может быть не выявлено кожных проявлений патологии, но при наличии других внешних и внутренних фенов дисплазии соединительной ткани риск проявления нарушения функции соединительной ткани кожи остается, как и повышенный риск развития осложнений эстетических процедур у таких пациентов.

В качестве экспресс-теста для выявления пациентов с диспластическими явлениями была предложена оценка пяти параметров: гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, наличие кожных стрий, ва-

рикозное расширение вен и (или) геморроидальные узлы, склонность к легкому образованию кровоподтеков [70].

Другими авторами для скрининговой оценки кожных проявлений была предложена оценка 11 кожных фенотипических признаков патологии [71], среди которых стоит отметить тонкую, растяжимую, вялую, легкоранимую кожу, со стриями и гипертрофическими или атрофическими рубцами, полученными после косметологических вмешательств.

Несмотря на кажущуюся сложность диагностики и постановки диагноза дисплазии соединительной ткани для врачей-косметологов и дерматологов,

Таблица 3. Диагностический коэффициент и коэффициент информативности признаков ДСТ у подростков и молодых лиц
Table 3. Diagnostic coefficient and coefficient of informative value of connective tissue dysplasia signs in adolescents and young adults

№	Признак ДСТ	Диагностический коэффициент	Коэффициент информативности
1	Долихостеномелия	4,98	0,298
2	Арахнодактилия, МИ = 8,1–8,5	4,42	0,220
3	Астеническая грудная клетка	3,99	0,467
4	Килевидная деформация грудной клетки II–III степени	15,17	2,685
5	Воронкообразная деформация грудной клетки I степени	7,08	0,484
6	Воронкообразная деформация грудной клетки II–III степени	9,28	1,960
7	Сколиоз позвоночника II–III степени	8,97	0,685
8	Синдром «прямой спины»	10,15	1,080
9	Гиперкифоз грудного отдела позвоночника	8,97	0,685
10	Гиперлордоз поясничного отдела позвоночника	7,14	0,331
11	Поперечное плоскостопие	6,42	1,933
12	Продольное плоскостопие	5,16	0,458
13	Полая стопа	5,56	0,322
14	Гипотрофия мышц	6,42	0,967
15	Гипотония мышц	3,75	0,315
16	Нарушения рефракции	2,89	0,333
17	Расширение пупочного кольца	5,70	0,344
18	Вентральные грыжи	9,55	0,424
19	Диастаз прямых мышц живота	3,51	0,340
20	Гипермобильность суставов	10,15	1,080
21	Вывихи в суставах	5,75	0,263
22	Индекс Варги меньше 1,5	4,74	0,678
23	Индекс Варги в диапазоне 1,5–1,7	3,29	0,475
24	X-образное искривление конечностей	5,56	0,083
25	O-образное искривление конечностей	2,55	0,026
26	Неправильный прикус	3,42	0,205
27	Готическое небо	4,30	0,122
28	«Мятые» ушные раковины	6,53	0,127
29	Голубые склеры	5,56	0,083
30	Тонкая, просвечивающая кожа	4,57	0,520
31	Дряблая, вялая кожа	5,91	0,287
32	Гиперрастяжимая кожа	10,33	0,563
33	Атрофические стрии на коже	4,31	0,245
34	Заживление кожи в виде папиросной бумаги	6,68	0,406
35	Варикозное расширение вен нижних конечностей	5,83	0,680

Таблица 4. Информативность органных признаков ДСТ
Table 4. Informativeness of organ signs of connective tissue dysplasia

№	Признак ДСТ	Диагностический коэффициент	Коэффициент информативности
1	Пролапс митрального клапана	9,18	1,860
2	Миопия	6,48	1,120
3	Отслойка сетчатки	9,86	0,952
4	Трахеобронхиальная дискинезия	6,76	1,093
5	Расширение корня аорты	9,53	0,913
6	Спонтанный пневмоторакс	5,63	0,906
7	Астигматизм	7,04	0,638
8	Нефроптоз, птозы органов	7,67	0,207
9	Пролапс трикуспидального клапана	3,53	0,025
10	Расширение легочной артерии	1,31	0,003

Таблица 5. Аномалии развития, формирующие косметический синдром при ДСТ
Table 5. Developmental abnormalities that form a cosmetic syndrome in connective tissue dysplasia

Признак	%
Второй палец стопы больше первого	52,0
Сандалевидная щель (расстояние между 1-м и 2-м пальцами стопы равно или больше ширины 2-го пальца)	52,0
Неправильный рост зубов	41,0
Клидактилия (искривление одного пальца кисти)	26,0
Третий тип мочки уха (приросшая мочка уха)	22,0
Неправильный прикус	22,0
Низкий рост волос на лбу и шее	19,0
Дополнительные зубы	14,5
Гетерохромия радужной оболочки глаз	11,5
Короткая уздечка языка	10,5
Низко расположенные уши	8,0
Диастема (широкая щель между центральными резцами)	8,0
Уздечка верхней губы	8,0
Деформированные ушные раковины	7,5
Гипотелоризм (близко расположенные глаза)	7,0
Большие торчащие уши	7,0
Эпикант (кожная складка в медиальном углу глаза, прикрывающая слезное мяско)	6,5
Экзофтальм	6,5
Энофтальм	6,0
Гипертелоризм глаз (увеличение расстояния между внутренними краями глазниц)	5,0
«Мятые» ушные раковины	5,0
Гипертелоризм сосков	4,5
Камптодактилия (контрактура проксимальных межфаланговых суставов)	2,0
Брахидактилия	1,5
Политемия (количество сосков больше двух)	1,0

Таблица 6. Рекомендации пациентам, имеющим признаки ДСТ
Table 6. Recommendations for patients with signs of connective tissue dysplasia

Физическая активность	Адекватная, без чрезмерных усилий и длительных статических напряжений
Питание	Разнообразное. Пища, обогащенная белком, хондроитинсульфатами. Продукты, обогащенные веществами, участвующими в метаболизме соединительной ткани: витаминами С, Е, В6, D, Р и микроэлементами: магнием, медью, марганцем, цинком, кальцием, селеном, серой
Дополнение к питанию	Карнитин и коэнзим Q10, аскорбиновая кислота, витамин Д, мелатонин, витамин Е, комплекс витаминов группы В, витамин К, глюкозамин, хондроитин, гамма-линолевая кислота, пикногенол, магний, цинк, метилсульфонилметан и диоксид кремния
Дополнительно	Консультации других специалистов. Коррекция тревожно-депрессивных расстройств (рациональная психотерапия или медикаментозная коррекция)
Эстетическое лечение	Улучшение микроциркуляции и трофики тканей — массаж и микротоковая терапия. Коррекция синтеза гликозаминогликанов и коллагенообразования — внутривенные инъекции 1%-й гиалуроновой кислоты с аминокислотами (пролин, лизин, глицин, цистеин), с витамином С, глутатионом и янтарной кислотой. Перед оперативными вмешательствами: восстановление репаративной способности кожи: назначение витамина D



Рис. 2. Тест обхвата лучезапястного сустава первым и пятым пальцами: захват с перекрытием больше чем половиной фаланги
Fig. 2. Wrist-test (with the first and fifth finger): a grip with an overlap of more than half of the phalanx

на консультации стоит обращать внимание хотя бы на наиболее очевидные и простые для диагностики признаки. Так, например, в зоне нашего повышенного внимания может оказаться пациентка астенического телосложения, с арахнодактилией (простой тест обхвата лучезапястного сустава первым и пятым пальцем) (рис. 2), с гипермобильностью суставов (переразгибание основных суставов), с повышенной растяжимостью кожи (более 3 см, оценивается на кисти, в области латерального отдела ключицы, в области носа) (рис. 3), с бледной, «просвечивающей» кожей, гипертрофическими рубцами. Кроме того, очень часто пациенты знают свою сопутствующую патологию (нарушение строения скелета, зубочелюстная патология, птозы внутренних органов, пролапс митрального клапана). В данном случае даже без полного подтверждения диагноза в эстетической медицине стоит максимально ограничить агрессивные методики.

Лабораторная диагностика

Для лабораторной диагностики дисплазии соединительной ткани определяют показатели метаболизма соединительной ткани:

- уровень оксипролина или гидроксипролина (свободный и связанный) в моче и крови;
- сульфатированные и суммарные гликозаминогликаны;
- уровень галактозилоксиллина, лизилпиридинолина, дезоксипиридинолина и гидроксиллизилпиридинолина в сыворотке крови и мочи;
- уровень магния.

Маркером деструкции коллагена является свободный гидроксипролин, маркером деструкции и биосинтеза — пептидосвязанный. Нарушение соотношения пептидосвязанного к свободному гидроксипролину бывает при нарушении коллагенообразования и у пациентов с признаками заболевания [72, 73].

Изучение генетической предрасположенности считается основой «медицины будущего» [74]. При молекулярно-генетической диагностике дисплазии соединительной ткани приоритетными направлениями являются полиморфизм генов *VDR*, *Col2A1*, *MMP13* [75–77]. При наследственных заболеваниях ведущую роль отдают генам, кодирующим синтез и пространственную организацию коллагена: *COL1A2*, *COL1A1*, *COL2A1*, *COL3A1*, *COL4A1/2/3/4/5/6*, *COL5A1*, *COL5A2*, *PLOD1*, *PLOD2*, *PLOD3* [78]. Однако в подавляющем большинстве генный дефект остался неустановленным [79]. В реализации фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани может быть задействовано большое количество разных генов, с многоэтапными регуляторными каскадами, поэтому для заболевания характерна гетерогенность проявлений и полиорганность поражений.

Ведение пациентов

Учитывая мультифакториальную этиологию дисплазии соединительной ткани, в рекомендациях пациентам рассматриваются возможные внешние и внутренние факторы, влияющие на проявление и течение заболевания (табл. 6).

Общий принцип всех рекомендаций, изложенных в таблице 6, заключается в максимально щадящих процедурах, работе с кожей, предупреждающей образование рубцов, также в таблице указаны рекомендации, направленные на поддержку синтеза коллагеновых волокон (контроль полноценности питания, дополнительное внутримолекулярное введение гиалуроновой кислоты, аминокислот, витаминов). Опубликованных работ по косметологической коррекции достаточно мало, и данное направление требует дальнейшего исследования. Но однозначный тон публикаций говорит о необходимости снижения агрессивности косметологических процедур, назначения дополнительных методик для поддержки синтеза коллагеновых волокон, и отдельно подчеркивается значимость витамина С (кофактора пролингидроксилаз и лизилгидроксилаз) и витамина D (способствующего заживлению ран) [80–82].

Заключение

Проблема своевременной диагностики дисплазии соединительной ткани у пациентов косметологического



Рис. 3. Тест на растяжимость кожи: формирование складки в области латерального края ключицы около 3 см

Fig. 3. Skin extensibility test: the formation of a fold in the area of the lateral edge of the clavicle about 3 cm

и дерматологического профиля остается актуальной в настоящее время. С одной стороны, ее актуальность подчеркивает разнообразие агрессивных методик в косметологии (как и деструктивных при удалении новообразований кожи в дерматологии), а значит, и значительный риск осложнений после данных манипуляций. С другой стороны, проявления дисплазии крайне разнообразны, методов диагностики и скрининга очень много, поэтому четкая и единая концепция прослеживается очень слабо. Но врачам косметологам и дерматологам необходимо знать хотя бы самые распространенные и ключевые признаки дисплазии соединительной ткани, которые можно выявить при физикальном обследовании пациента для того, чтобы отнести пациента в зону риска и не использовать слишком агрессивные методики, снижая тем самым риск возникновения неблагоприятных явлений.

И, конечно, не стоит забывать, что кожные проявления могут быть лишь одним из синдромов дисплазии соединительной ткани, поэтому такого пациента стоит направить к врачам смежных специальностей для своевременной диагностики и лечения сопутствующей патологии. Более того, так как кожа — наиболее большой видимый орган, а востребованность эстетической коррекции увеличивается с каждым годом, у врачей-косметологов и дерматологов становится еще больше возможностей для ранней диагностики проявлений патологии. ■

Литература/References

1. Pawlaczyk M, Lelonkiewicz M, Wieczorowski M. Age-dependent biomechanical properties of the skin. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013;30(5):302–306 doi: 10.5114/pdia.2013.38359
2. Nikolenko VN, Oganeyan MV, Vovkogan AD, Cao Y, Churganova AA, Zolotareva MA, et al. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent post-exercise musculoskeletal disorders. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;8;21(1):660 doi: 10.1186/s12891-020-03698-0
3. Monavarian M, Kader S, Moeinzadeh S, Jabbari E. Regenerative Scar-Free Skin Wound Healing. *Tissue Eng Part B Rev*. 2019;25(4):294–311 doi: 10.1089/ten.TEB.2018.0350
4. Кононова Н.Ю., Чернышева Т.Е., Стяжкина С.Н. Является ли дисплазия соединительной ткани предиктором преждевременного старения? (результаты 5-летнего мониторинга). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(2.2):326–330. [Kononova NYu, Chernysheva TE, Styazhkina SN. Is connective tissue dysplasia a predictor of premature aging? (results of 5-year monitoring). *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. — *Medical News of North Caucasus*. 2016;11(2.2):326–330 (In Russ.)] doi: 10.14300/mnnc.2016.11068
5. Ляховецкий Б.И., Глазкова Л.К., Перетолчина Т.Ф., Бочкарев Ю.М. Дисплазии соединительной ткани в практике врача-дерматолога и косметолога: Учебно-методическое пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. Екатеринбург: УГМА, 2012. [Lyakhovetsky BI, Glazkova LK, Peretolchina TF, Bochkaryov YuM. *Displazii soedinitel'noy tkani v praktike vracha-dermatologa i kosmetologa: Uchebno-metodicheskoe posobie dlya sistemy poslevuzovskogo professional'nogo obrazovaniya vrachev (Connective tissue dysplasia in the practice of a dermatologist and cosmetologist: An educational and methodological guide for the system of postgraduate professional education of doctors)*. Yekaterinburg: «UGMA», 2012 (In Russ.)]
6. Arseni L, Lombardi A, Orioli D. From structure to phenotype: impact of collagen alterations on human health. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1407 doi: 10.3390/ijms19051407
7. Демидов Р.О., Лапшина С.А., Якупова С.П., Мухина Р.Г. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению. *Инновационные технологии в медицине*. 2015;2(89):37–40. [Demidov RO, Lapshina SA, Yakupova SP, Mukhina RG. *Connective tissue dysplasia: current approaches to the clinic, diagnosis and treatment*. *Innovacionnye tehnologii v medicine*. 2015;2(89):37–40 (In Russ.)]
8. Румянцева В.А., Заклязьминская Е.В. Клиническое и генетическое разнообразие наследственных дисплазий соединительной ткани. *Клиническая и экспериментальная хирургия Журнал им. акад. Б.В. Петровского*. 2015;2:5–17. [Rumyantseva VA, Zaklyazminskaya EV. *Clinical and genetic diversity of hereditary connective tissue dysplasia Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J*. 2015;2:5–17 (In Russ.)]
9. Gensemer C, Burks R, Kautz S, Judge DP, Lavallee M, Norris RA. Hypermobile Ehlers-Danlos syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes. *Dev Dyn*. 2021;250(3):318–344 doi: 10.1002/dvdy.220
10. Lidal IB, Bathen T, Johansen H, Velvin G. A scoping review presenting a wide variety of research on paediatric and adolescent patients with Marfan syndrome. *Acta Paediatr*. 2020;109(9):1758–1771 doi: 10.1111/apa.15186
11. Machol K, Hadley TD, Schmidt J, Cuthbertson D, Traboulsi H, Silva RC, et al. Hearing loss in individuals with osteogenesis imperfecta in North America: Results from a multicenter study. *Am J Med Genet A*. 2020;182(4):697–704 doi: 10.1002/ajmg.a.61464
12. Мартынов А.И., Нечаева Г.И. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018; 13(1):137–209. [Martynov AI, Nechaeva GI. *Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition)*. *Medical news of the North Caucasus*. 2018;13(1):137–209 (In Russ.)] doi: 10.14300/mnnc.2018.13037
13. Kelleher EF, Giampietro PF, Moreno MA. Social media use among young adults with connective tissue disorders: cross-sectional pilot study. *JMIR Pediatr Parent*. 2020; 30;3(2):e16367 doi: 10.2196/16367
14. Hernandez-Gonzalez F, Prieto-González S, Brito-Zeron P, Cuerpo S, Sanchez M, Ramirez J, et al. Impact of a systematic evaluation of connective tissue disease on diagnosis approach in patients with interstitial lung diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(4):e18589 doi: 10.1097/MD.00000000000018589
15. Wong MY, Shoulders MD. Targeting defective proteostasis in the collagenopathies. *Curr Opin Chem Biol*. 2019;50:80–88 doi: 10.1016/j.cbpa.2019.02.021
16. Pepe G, Giusti B, Sticchi E, Abbate R, Gensini GF, Nistri S. Marfan syndrome: current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2016;9:55–65 doi: 10.2147/TACG.S96233
17. Ewertowska P, Trzaskoma Z, Sitarski D, Gromuś B, Haponiuk I, Czaprowski D. Muscle strength, muscle power and body composition in college-aged young women and men with Generalized Joint Hypermobility. *PLoS One*. 2020;29;15(7):e0236266 doi: 10.1371/journal.pone.0236266
18. Scheper MC, Engelbert RH, Rameekers EA, Verbunt J, Remvig L, Juul-Kristensen B. Children with generalised joint hypermobility and musculoskeletal complaints: state of the art on diagnostics, clinical characteristics, and treatment. *Biomed Res Int*. 2013;2013:121054 doi: 10.1155/2013/121054
19. Сметанин М.Ю., Нурғалиева С.Ю., Кононова Н.Ю., Пименова Л.Т., Чернышова Т.Е. Минеральная плотность костной ткани и маркеры костного метаболизма у женщин с дисплазией соединительной ткани. *Практическая медицина*. 2019;17(4):102–106. [Smetanin MYu, Nurgalieva SYu, Kononova NYu, Pimenova LT, Chernyshova TE. *Bone mineral density and bone turnover markers in women with connective tissue dysplasia*. *Practical medicine*. 2019;17(4):102–106 (In Russ.)] doi: 10.32000/2072-1757-2019-4-102-106
20. Ляховецкий Б.И., Глазкова Л.К., Перетолчина Т.Ф. Дисплазия соединительной ткани: роль коллагеновых белков дермы (обзор литературы). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012;3:19–22. [Lyakhovetsky BI, Glazkova LK, Peretolchina TF. *Connective tissue dysplasia: significance of dermal collagen proteins (review of literature)*. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2012;3:19–22 (In Russ.)]
21. Jones MG, Andriotis OG, Roberts JJ, Lunn K, Tear VJ, Cao L. Nanoscale dysregulation of collagen structure-function disrupts mechano-homeostasis and mediates pulmonary fibrosis. *Elife*. 2018;3;7:e36354 doi: 10.7554/eLife.36354
22. Jansen KA, Licup AJ, Sharma A, Rens R, MacKintosh FC, Koenderink GH. The role of network architecture in collagen mechanics. *Biophys J*. 2018;114(11):2665–2678 doi: 10.1016/j.bpj.2018.04.043
23. Бен Салха М., Репина Н.Б. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2016;4(24):164–172. [Ben Salha M, Repina NB. *Clinical diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia*. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2016;4(24):164–172 (In Russ.)] doi: 10.23888/PAVLOVJ20164164-172
24. Кононова Н.Ю., Бутолин Е.Г., Иванов В.Г., Максимова М.В. Оценка уровня магния в ротовой жидкости у женщин с недифференцирован-

ной дисплазией соединительной ткани. Вестник Удмуртского университета. Биология. Науки о земле. 2017; 27(3): 362–366. [Kononova NYu, Butolin EG, Ivanov VG, Maximova MV. Evaluation of magnesium level in oral liquid of woman with undifferentiated connective tissue dysplasia. Vestnik Udmurtskogo universiteta. Biologija. Nauki o zemle. 2017;27(3):362–366 (In Russ.)]

25. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev.* 2019;1;40(4):1109–1151 doi: 10.1210/er.2018-00126

26. Санеева Г.А. Цитокиновая регуляция и особенности аутоиммунитета при синдроме гипермобильности суставов. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;11(2.2):319–323. [Saneeva GA. Cytokine regulation and autoimmunity features in patient with joint hypermobility syndrome. Medical news of north Caucasus. 2016;11(2.2):319–323 (In Russ.)] doi: 10.14300/mnnc.2016.11066

27. Gug C, Caba L, Mozos I, Stoian D, Atasie D, Gug M, et al. Rare splicing mutation in COL1A1 gene identified by whole exomes sequencing in a patient with osteogenesis imperfecta type I followed by prenatal diagnosis: A case report and review of the literature. *Gene.* 2020;741:144565 doi: 10.1016/j.gene.2020.144565

28. Adham S, Dupuis-Girod S, Charpentier E, Mazzella JM, Jeunemaitre X, Legrand A. Classical Ehlers-Danlos syndrome with a propensity to arterial events: A new report on a French family with a COL1A1 p.(Arg312Cys) variant. *Clin Genet.* 2020;97(2):357–361 doi: 10.1111/cge.13643

29. Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene.* 2019;30;707:151–171 doi: 10.1016/j.gene.2019.05.003

30. Демина О.М., Карпова Е.И., Борзых О.Б. Основные понятия медицинской генетики в практике дерматолога и косметолога. Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(1):124–134. [Demina OM, Karpova EI, Borzykh OB. Modern aspects of medical genetics. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2021;20(1):124–134 (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202120011124

31. Palos CC, Timm BF, de Souza Paulo D, Fernandes CE, de Souto RP, Oliveira E. Evaluation of COL1A1-1997 G/T polymorphism as a related factor to genital prolapse. *Int Urogynecol J.* 2020;31(1):133–137 doi: 10.1007/s00192-018-3833-x

32. Мехтиева Э.Р., Ящук А.Г., Зайнуллина Р.М., Мусин И.И. Роль полиморфизма генов коллагена 1-го и 3-го типов, гена рецепторов витамина D в возникновении несостоятельности тазового дна у женщин. Практическая медицина. 2017;7(108):102–105. [Mekhtiyeva ER, Yashchuk AG, Zaynullina RM, Musin II. Role of polymorphisms of collagen gene 1 and 3 types, gene of vitamin D receptor in the insolvency of pelvic floor in women. Prakticheskaya meditsina. 2017;7(108):102–105 (In Russ.)]

33. Majchrzycki M, Bartkowiak-Wieczorek J, Wolski H, Drews K, Bogacz A, Czerny B, et al. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women. *Ginekol Pol.* 2015;86(12):907–914 doi: 10.17772/gp/60550

34. Moradifard S, Hoseinbeyki M, Emam MM, Parchiniparchin F, Ebrahimi-Rad M. Association of the Sp1 binding site and -1997 promoter variations in COL1A1 with osteoporosis risk: The application of meta-analysis and bioinformatics approaches offers a new perspective for future research. *Mutat Res.* 2020;786:108339 doi: 10.1016/j.mrrev.2020.108339

35. Yu KH, Tang J, Dai CQ, Yu Y, Hong JJ. COL1A1 gene -1997G/T polymorphism and risk of osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2015;21;14(3):10991–10998 doi: 10.4238/2015

36. Wang C, Li H, Chen K, Wu B, Liu H. Association of polymorphisms rs1800012 in COL1A1 with sports-related tendon and ligament injuries: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2019;18;8(16):27627–27634 doi: 10.18632/oncotarget.15271

37. Stepien-Slodkowska M, Ficek K, Zietek P, Kaczmarczyk M, Lubkowska W, Szark-Eckardt M, et al. Is the Combination of COL1A1 Gene Polymorphisms a marker of injury risk? *J Sport Rehabil.* 2017;26(3):234–238 doi: 10.1123/jsr.2015-0151

38. Gibbon A, Raleigh SM, Ribbans WJ. Functional COL1A1 variants are associated with the risk of acute musculoskeletal soft tissue injuries. *J Orthop Res.* 2020;38(10):2290–2298 doi: 10.1002/jor.24621

39. Linjawi AS, Tork ES, Shaibah MR. Genetic association of the COL1A1 gene promoter -1997 G/T (rs1107946) and Sp1 +1245 G/T (rs1800012) polymorphisms and keloid scars in a Jeddah population. *Turk J Med Sci.* 2016 Feb 17;46(2):414–23 doi: 10.3906/sag-1412-41

40. Duan X, Liu Z, Gan Y, Xia D, Li Q, Li Y, et al. Mutations in COL1A1 Gene Change Dentin Nanostructure. *Anat Rec (Hoboken).* 2016;299(4):511–519 doi: 10.1002/ar.23308

41. Sezer S, Şimşek N, Celik HT, Erden G, Ozturk G, Düzgün AP, et al. Association of collagen type I alpha 1 gene polymorphism with inguinal hernia. *Hernia.* 2014;18(4):507–512 doi: 10.1007/s10029-013-1147-y

42. Ertugay OC, Ala P, Kalaycik Ertugay C, Kaya KS, Tatlipinar A, Kulekci S. Association of COL1A1 polymorphism in Turkish patients with otosclerosis. *Am J Otolaryngol.* 2013;34(5):403–406 doi: 10.1016/j.amjoto.2013.02.001

43. Zhang D, Shi Y, Gong B, He F, Lu F, Lin H, et al. An association study of the COL1A1 gene and high myopia in a Han Chinese population. *Mol Vis.* 2011;17:3379–3383

44. Karayi AK, Basavaraj V, Narahari SR, Aggithaya MG, Ryan TJ, Pilankatta R. Human skin fibrosis: up-regulation of collagen type III gene transcription in the fibrotic skin nodules of lower limb lymphoedema. *Trop Med Int Health.* 2020;25(3):319–327 doi: 10.1111/tmi.13359

45. Teixeira FH, Fernandes CE, do Souto RP, de Oliveira E. Polymorphism rs1800255 from COL3A1 gene and the risk for pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2020;31(1):73–78 doi: 10.1007/s00192-019-03965-2

46. Batista NC, Bortolini MAT, Silva RSP, Teixeira JB, Melo NC, Santos RGM, et al. Collagen I and collagen III polymorphisms in women with pelvic organ prolapse. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(7):1977–1984 doi: 10.1002/nau.24447

47. Reichert MC, Kupcinkas J, Krawczyk M, Jüngst C, Casper M, Grünhage F, et al. A Variant of COL3A1 (rs3134646) Is Associated With Risk of Developing Diverticulosis in White Men. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(5):604–611 doi: 10.1097/DCR.0000000000001001

48. Li L, Sun Z, Chen J, Zhang Y, Shi H, Zhu L. Genetic polymorphisms in collagen-related genes are associated with pelvic organ prolapse. *Menopause.* 2020;27(2):223–229 doi: 10.1097/GME.0000000000001448

49. Kirk EA, Moore CW, Chater-Diehl EJ, Singh SM, Rice CL. Human COL5A1 polymorphisms and quadriceps muscle-tendon mechanical stiffness in vivo. *Exp Physiol.* 2016;1;101(12):1581–1592 doi: 10.1113/EP085974

50. Richer J, Hill HL, Wang Y, Yang ML, Hunker KL, Lane J, et al. A Novel Recurrent COL5A1 Genetic Variant Is Associated With a Dysplasia-Associated Arterial Disease Exhibiting Dissections and Fibromuscular Dysplasia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(11):2686–2699 doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313885

51. Heffernan SM, Kilduff LP, Erskine RM, Day SH, Stebbings GK, Cook CJ, et al. COL5A1 gene variants previously associated with reduced soft tissue injury risk are associated with elite athlete status in rugby. *BMC Genomics.* 2017;14;18(Suppl 8):820 doi: 10.1186/s12864-017-4187-3

52. Altinisik J, Meric G, Erduran M, Ates O, Ulusal AE, Akseki D. The BstUI and DpnII Variants of the COL5A1 Gene Are Associated With Tennis Elbow. *Am J Sports Med.* 2015;43(7):1784–1789 doi: 10.1177/0363546515578661

53. Li X, Bykhovskaya Y, Canedo AL, Haritunians T, Siscovick D, Aldave AJ, et al. Genetic association of COL5A1 variants in keratoconus patients suggests a complex connection between corneal thinning and keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;12;54(4):2696–2704 doi: 10.1167/iovs.13-11601

54. Kasielska-Trojan A, Pietrusiński M, Borowiec M, Antoszewski B. Collagen type III and elastin genes polymorphism and the risk of nonsyndromic striae. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(1):342–345 doi: 10.1111/jocd.12522

55. O'connell K, Posthumus M, Collins M. No association between COL3A1, COL6A1 or COL12A1 gene variants and range of motion. *J Sports Sci.* 2013;31(2):181–187 doi: 10.1080/02640414.2012.723133

56. Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Бутолин Е.Г., Данилова О.В. Косметологические проблемы дисплазии соединительной ткани:

клинико-экспериментальное обоснование перспектив мезотерапии. Справочник врача общей практики. 2014;10:59–61. [Kononova NYu, Chernyshova TE, Butolin EG, Danilova OV. Kosmetologicheskie problemy displazii soedinitel'noj tkani: kliniko-eksperimental'noe obosnovanie perspektiv mezoterapii. Spravochnik vracha obshchey praktiki. Reference book by the general practitioner. 2014;10:59–61 (In Russ.)]

57. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е., Карпова Е.Б. Особенности клинического течения и терапии атопического дерматита на фоне дисплазии соединительной ткани. Современные проблемы науки и образования. 2016; 6. [Chemodanov VV, Krasnova EE, Karpova EB. Osobennosti klinicheskogo techeniya i terapii atopicheskogo dermatita na fone displazii soedinitel'noj tkani (Features of the clinical course and therapy of atopic dermatitis against the background of connective tissue dysplasia). Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2016; 6 (In Russ.)] <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25935> (22.01.2021)

58. Тюрин А.В., Давлетшин Р.А., Муратова Р.М. Роль фенотипов дисплазии соединительной ткани в оценке риска развития соматической патологии. Казанский медицинский журнал. 2014;95(4):501–505. [Tyurin AV, Davletshin RA, Muratova RM. Role of heritable connective tissue diseases phenotypes in assessing the risk for internal disease. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2014;95(4):501–505 (In Russ.)]

59. Кадурин Т.И., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу. Вестник Ивановской медицинской академии. 2014;19(3):5–11. [Kadurina TI, Abbakumova LN. Displazija soedinitel'noj tkani: put' k diagnozu (Connective tissue dysplasia: a path to diagnosis). Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii. 2014;19(3):5–11 (In Russ.)]

60. Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Загртдинова Р.М. Оценка биологического возраста и темпа старения у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Архив внутренней медицины. 2017;7(4):287–291. [Kononova NYu, Chernyshova TE, Zagrtidinova RM. Estimation biological age and rate aging at patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. Arkhiv vnutrenney meditsiny. — Archive of internal medicine. 2017;7(4):287–291 (In Russ.)] doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-287-291

61. Пристром М.С., Пристром С.Л., Семенов И.И. Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему. Медицинские новости. 2015;2(245):36–45. [Pristrom MS, Pristrom SL, Semenenkov II. Starenie fiziologicheskoe i prezhdevremennoe. Sovremennyy vzglyad na problemu. Meditsinskie novosti. — Medical news. 2015;2(245):36–45 (In Russ.)]

62. Кононова Н.Ю., Загртдинова Р.М. Клинические маркеры преждевременного старения у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017;20(2):96–97. [Kononova NYu, Zagrtidinova RM. Klinicheskie markery prezhdevremennogo stareniya u zhenshchin s nedifferencirovannoy displaziej soedinitel'noj tkani (Clinical markers of premature aging in women with undifferentiated connective tissue dysplasia). Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. — Russian magazine of skin and venereal diseases. 2017;20(2):96–97 (In Russ.)]

63. Кошель М.В., Чеботарева Н.В., Ворушилина И.Е., Евсеева М.Е. Оценка качества жизни больных акне в сочетании с дисплазией соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2013;8(1):65–67. [Koshel MV, Chebotareva NV, Vorushilina IE, Evseyeva ME. Evaluation of life quality in patients with acne in conjunction with connective tissue dysplasia. Medical news of the North Caucasus. 2013;8(1):65–67 (In Russ.)]

64. Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Иванова И.Л. Анализ показателей качества жизни у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Архив внутренней медицины. 2015;5(3.23):23–26. [Kononova NYu, Chernyshova TE, Ivanova IL. Analiz pokazatelej kachestva zhizni u pacientov s nedifferencirovannoy displaziej soedinitel'noj tkani (Analysis of quality of life indicators in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia). Arkhiv vnutrenney meditsiny. — Archive of internal medicine. 2015;5(3.23):23–26 (In Russ.)]

65. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Мартынов А.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: руководство для врачей. М.: КСТ Интерфорум; 2016. [Yakovlev VM, Nechaeva GI, Martynov AI, Viktorova IA. Displazija soedinitel'noj tkani v praktike vrachej pervichnogo zvena zdavookhraneniya: Rukovodstvo dlya vrachej (Connective tissue dysplasia in the practice of primary care physicians: a guide for physicians). Moscow: KST Interforum; 2016 (In Russ.)]

66. Петрова Е.В., Попова Т.Ф., Грибачева И.А., Тайтубаева Г.К. Роль дисплазии соединительной ткани в возникновении нетравматического субарахноидального кровоизлияния в молодом возрасте. Исследования и практика в медицине. 2018;5(2):72–79. [Petrova EV, Popova TF, Gribacheva IA, Taitubayeva GK. The role of disposition of connecting fabric in the rise of nontraumatic subarachnoidal blood diseases in young age. Research'n Practical Medicine Journal. — Journal Issledovaniâ i praktika v medicine. 2018;5(2):72–79 (In Russ.)] doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-8

67. Чемоданов В.В., Сесорова И.С., Шниткова Е.В., Краснова Е.Е., Лазоренко Т.В., Лихова Т.Н. Анкетирование индивидов в выявлении дисплазии соединительной ткани. Современные проблемы науки и образования. 2015;2–1. [Chemodanov VV, Sesorova IS, Shnitkova EV, Krasnova EE, Lazorenko TV, Lihova TN. Anketirovanie individov v vyjavlenii displazii soedinitel'noj tkani (Questionnaire survey of individuals in the detection of connective tissue dysplasia). Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015;2–1 (In Russ.)] <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18829> (03.03.2021)

68. Творогова Т.М., Воробьева А.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дисэлементоза у детей и подростков. ПМЖ. 2012;24:12–15. [Tvorogova TM, Vorob'eva AS. Nedifferencirovannaja displazija soedinitel'noj tkani s pozicii disjelementoza u detej i podrostkov (Undifferentiated connective tissue dysplasia from the perspective of dyselementosis in children and adolescents). RMZh. 2012;24:12–15 (In Russ.)]

69. Кононова Н.Ю., Загртдинова Р.М. Антропометрия в комплексном подходе диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин с преждевременным старением. Дерматовенерология. Косметология. 2017;1:100–107. [Kononova NYu, Zagrtidinova RM. Antropometriya v kompleksnom podhode diagnostiki nedifferencirovannoy displazii soedinitel'noj tkani u zhenshchin s prezhdevremennym stareniem (Anthropometry in a comprehensive approach to the diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia in women with premature aging). Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. — Dermatovenerology. Cosmetology. 2017;1:100–107 (In Russ.)]

70. Денисов А.С., Загорак Д.П. Экспресс диагностика дисплазии соединительной ткани в условиях амбулаторно-поликлинической службы методы диагностики и технологии. Пермский медицинский журнал. 2018;35(5):36–41. [Denisov AS, Zagorak DP. Express diagnosis of connective tissue dysplasia in conditions of ambulatory-policlinic service. Perm Medical Journal. 2018;35(5):36–41 (In Russ.)] doi: 10.17816/pmj35536%41

71. Ляховецкий Б.И., Глазкова Л.К., Перетолчина Т.Ф. Кожные признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2012;1(20):30–36. [Ljahoveckij BI, Glazkova LK, Peretolchina TF. Kozhnye priznaki nedifferencirovannoy displazii soedinitel'noj tkani (Cutaneous signs of undifferentiated connective tissue dysplasia). Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoj kosmetologii. 2012;1(20):30–36 (In Russ.)]

72. Кильдиярова Р.П., Углова Д.Ф. Ассоциированная с дисплазией соединительной ткани кардиальная патология у женщин и их новорожденных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015;2(60):54–56. [Kil'diyarova RP, Uglova DF. Associirovannaya s displaziej soedinitel'noj tkani kardial'naya patologiya u zhenshchin i ih novorozhdennykh detej (Connective tissue dysplasia-associated cardiac pathology in women and their newborns). Rossijskiy vestnik perinatologii i pediatrii. — Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2015;2(60):54–56 (In Russ.)]

73. Нохсорова М.А., Борисова Н.В., Аммосова А.М. Возможность диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани с помощью биологических маркеров. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019;4. [Nokhsorova MA, Borisova NV, Ammosova AM. Possibility of diagnostics undifferentiated connective tissue dysplasia using biological markers. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019;4 (In Russ.)] <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-3.pdf> (19.03.2021) doi: 10.24411/2075-4094-2019-1643

74. Hood L, Rowen L. The Human Genome Project: big science transforms biology and medicine. *Genome Med.* 2013;5(9):79

75. Ahn JH, Noh YH, Um KJ, Kim HS, Cho S. Vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with pelvic floor disorders in women. *J Menopausal Med.* 2018;24(2):119–126 doi: 10.6118/jmm.2018.24.2.119

76. Zamborsky R, Kokavec M, Harsanyi S, Attia D, Danisovic L. Developmental Dysplasia of Hip: Perspectives in Genetic Screening. *Med Sci (Basel).* 2019;7(4):59 doi: 10.3390/medsci7040059

77. MacFarlane EG, Haupt J, Dietz HC, Shore EM. TGF- β Family Signaling in Connective Tissue and Skeletal Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(11):a022269 doi: 10.1101/cshperspect.a022269

78. Ritelli M, Colombi M. Molecular genetics and pathogenesis of Ehlers-danlos syndrome and related connective tissue disorders. *genes (Basel).* 2020;11(5):547 doi: 10.3390/genes11050547

79. Mosca M. Mixed connective tissue diseases: new aspects of clinical picture, prognosis and pathogenesis. *Isr. Med. Assoc. J.* 2014;16(11):725–726

80. Castori M. Ehlers-danlos syndrome, hypermobility type: an underdiagnosed hereditary connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations. *ISRN Dermatol.* 2012;2012:751768 doi: 10.5402/2012/751768

81. Загртдинова Р.М., Кононова Н.Ю., Данилова О.В. Методы коррекции преждевременного старения кожи при дисплазии соединительной ткани. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2013;3:82–84. [Zagrtidinova RM, Kononova NYu, Danilova OV. Metody korrektsii prezhdevremennogo stareniya kozhi pri displazii soedinitel'noj tkani (Methods of correction of premature skin aging in connective tissue dysplasia). *Zdorov'e, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov.* — Health, demography, ecology of Finno-Ugric peoples. 2013;3:82–84 (In Russ.)]

82. Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Бутолин Е.Г., Данилова О.В. Косметологические проблемы ДСТ: Клинико-экспериментальное обоснование перспектив мезотерапии. Архив внутренней медицины. 2015;2(22):49–51. [Kononova NYu, Chernyshova TE, Butolin EG, Danilova OV. Kosmetologicheskie problemy DST: Kliniko-jeksperimental'noe obosnovanie perspektiv mezoterapii. — Cosmetological problems of connective tissue disease: Clinical and experimental substantiation of the prospects of mesotherapy. *Arhiv vnutrennej mediciny.* 2015;2(22):49–51 (In Russ.)]

Участие авторов: разработка концепции и дизайна работы — О.Б. Борзык; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания — М.М. Петрова; анализ публикаций обсуждаемой темы, написание статьи — Е.И. Карпова; окончательное утверждение на представление рукописи — Н.А. Шнайдер.

Authors' participation: concept and design development — Olga B. Borzykh; justification of the manuscript and verification of critical intellectual content — Marina M. Petrova; literature analysis and writing an article — Elena I. Karpova; final approval for submission of the manuscript — Natalia A. Shnayder.

Информация об авторах

***Борзык Ольга Борисовна** — к.м.н.; адрес: Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-3651-4703>; eLibrary SPIN: 3822-8576; e-mail: kurumchina@mail.ru

Петрова Марина Михайловна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; eLibrary SPIN: 3531-2179; e-mail: stk@yandex.ru

Карпова Елена Ивановна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0510-1022>; eLibrary SPIN: 2091-7363; e-mail: elena-karpova@inbox.ru

Шнайдер Наталья Алексеевна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; eLibrary SPIN: 6517-0279; e-mail: NASchnaider@yandex.ru

Information about the authors

***Olga B. Borzykh** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 1 Partizana Zheleznyaka street, 660022, Krasnoyarsk, Russia; ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-3651-4703>; eLibrary SPIN: 3822-8576; e-mail: kurumchina@mail.ru

Marina M. Petrova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; eLibrary SPIN: 3531-2179; e-mail: stk@yandex.ru

Elena I. Karpova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0510-1022>; eLibrary SPIN: 2091-7363; e-mail: elena-karpova@inbox.ru

Natalia A. Shnayder — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; eLibrary SPIN: 6517-0279; e-mail: NASchnaider@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 13.03.2021

Принята к публикации: 21.06.2021

Дата публикации: 20.02.2022

Submitted: 13.03.2021

Accepted: 21.06.2021

Published: 20.02.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1268>

Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра)

© Кубанов А.А., Богданова Е.В.*

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

Обоснование. Псориаз представляет собой хроническое заболевание кожи, оказывающее существенное влияние на качество жизни больных. Пациенты с псориазом нуждаются в оказании специализированной медицинской помощи, заболевание связано с высокими экономическими затратами, может быть причиной временной или стойкой утраты нетрудоспособности. Регистры пациентов представляют собой важные источники эпидемиологических и клинических данных о пациентах с псориазом и оказываемой им медицинской помощи.

Цель исследования. Описать демографические и клинические характеристики, частоту встречаемости сопутствующих и перенесенных заболеваний у взрослых (в возрасте 18 лет и старше) пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, включенных в регистр пациентов с псориазом Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДVK).

Методы. Проведен расчет соответствующих показателей и анализ данных пациентов с псориазом в возрасте 18 лет и старше, включенных в регистр пациентов с псориазом РОДVK, по состоянию на момент включения в регистр. Данные для анализа получены по состоянию на 3 июня 2021 г. При анализе данных применены методы описательной статистики.

Результаты. В анализ были включены 3268 пациентов с псориазом в возрасте 18 лет и старше. Средний возраст взрослых пациентов на момент включения в регистр был равен $46,1 \pm 14,4$ года. Пациенты мужского пола составляли 60,5%. Средний возраст начала псориаза составляет $31,1 \pm 16,1$ года. Большинству (89,5%) пациентов установлен диагноз вульгарного псориаза. Средняя площадь поражения поверхности тела на момент включения составила $43,3\% \pm 24,7\%$. Диагноз псориатического артрита на момент включения в регистр был установлен 28,9% пациентов.

Выявлена высокая частота встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы: артериальной гипертензии / гипертонической болезни — 28,5%, ишемической болезни сердца — 5,4%, инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения — по 0,9%.

Более половины пациентов имеют предожирение или ожирение по классификации ВОЗ в зависимости от индекса массы тела. Нарушение толерантности к глюкозе имеют 2,2% пациентов, сахарный диабет 2-го типа — 6,7% пациентов. Наличие заболевания или нарушения функции щитовидной железы констатировали у 3,8% пациентов. Высока распространенность заболеваний пищеварительной системы: какое-либо заболевание пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки отмечено у 10,2% пациентов, какое-либо заболевание печени, желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы у 11,8% пациентов.

Распространенность вирусного гепатита С среди пациентов с псориазом составила 2,6%.

Заключение. Российские пациенты с тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза имеют высокую распространенность сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: регистр пациентов, псориаз, коморбидность.

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

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра). Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(2):33–41. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1268>



Epidemiology of psoriasis in the Russian Federation according to the patient registry

© Alexey A. Kubanov, Elena V. Bogdanova*

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

Background. Psoriasis is a chronic skin disorder that impairs patients' health-related quality of life. It is associated with patients' need in specialized medical care and with essential medical costs. Psoriasis may be the reason for temporary or permanent disability. Patient registries are important sources of epidemiological and clinical data on patients with psoriasis and medical care provided.

Aims. To describe demographic characteristics, characteristics of the disease, prevalence of concomitant and past diseases in adult (18 years and older) patients with moderate and severe psoriasis included in the patient registry of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists.

Materials and methods. The data of 3,268 patients with psoriasis aged 18 years and older were analyzed as of inclusion in the registry. Data lock point was June 3, 2021. Descriptive statistics methods were applied in data analysis.

Results. The mean (\pm SD) age of adult patients at inclusion in the registry was 46.1 ± 14.4 years. Male patients accounted for 60.5%. The mean age of onset of psoriasis is 31.1 ± 16.1 years. Most of the patients (89.5%) have psoriasis vulgaris. The mean body surface area at inclusion was $43.3\% \pm 24.7\%$. 28.9% of patients had psoriatic arthritis at inclusion in the registry.

A high prevalence of cardiovascular diseases was revealed: arterial hypertension — 28.5%, coronary heart disease — 5.4%, myocardial infarction and acute cerebrovascular accident — 0.9% each.

More than half of patients are pre-obese or obese according to the WHO body mass index classification. 2.2% of patients have impaired glucose tolerance, 6.7% of patients have type 2 diabetes mellitus. 3.8% of patients have diseases or dysfunction of the thyroid gland.

The prevalence of diseases of the digestive system is high: any disease of the esophagus, stomach and duodenum was noted in 10.2% of patients, any disease of the liver, gallbladder, biliary tract and pancreas — in 11.8% of patients.

The prevalence of viral hepatitis C among patients with psoriasis was 2.6%.

Conclusions. The prevalence of comorbidities is high among Russian patients with moderate and severe psoriasis.

Keywords: registries, psoriasis, comorbidity.

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

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

For citation: Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of psoriasis in the Russian Federation according to the patient registry. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(2):33–41. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1268>



Обоснование

Псориаз — хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1].

Заболевание оказывает влияние на качество жизни, обусловленное здоровьем [2–5], на социальную сферу жизни пациентов вследствие стигматизации [6–8], может являться причиной временной нетрудоспособности и приводить к инвалидности [9]. Псориаз ассоциирован с существенными экономическими затратами, как прямыми, так и непрямыми и косвенными [10–15].

Достаточно высокая распространенность заболевания, его хроническое течение и необходимость лечения на протяжении всей жизни пациента, существенные экономические затраты, связанные с заболеванием и оказанием медицинской помощи, влияние особенностей его течения и сопутствующих заболеваний на исход лечения обуславливают необходимость понимания основных эпидемиологических и клинических характеристик этой группы пациентов. Одними из наиболее ценных источников получения таких данных являются регистры пациентов.

Регистр пациентов с псориазом Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК) является частью Базы данных пациентов с хроническими заболеваниями кожи и подкожной клетчатки, ведение которой осуществляется обществом с 2018 г.

Критериями включения в регистр являются установленный врачом-дерматовенерологом диагноз псориаза, средняя или тяжелая степень тяжести заболевания, проведение системной лекарственной или фототерапии по поводу псориаза или наличие показаний к ней, наличие информированного добровольного согласия пациента на включение в регистр.

В ведении регистра принимают участие 44 медицинских организации и 4 кафедры дерматовенерологии российских медицинских вузов.

Цель исследования: описать демографические и клинические характеристики, частоту встречаемости сопутствующих и перенесенных заболеваний у взрослых (в возрасте ≥ 18 лет) пациентов с псориазом, включенных в регистр пациентов с псориазом РОДВК, по состоянию на момент включения.

Материалы и методы: рассчитаны и проанализированы демографические показатели (средний возраст пациентов, доля пациентов мужского и женского пола), характеристики заболевания (возраст начала и продолжительность заболевания, площадь поражения поверхности тела, наличие псориазического артрита, пораженные группы суставов) и данные по сопутствующим заболеваниям 3268 пациентов с псориазом в возрасте 18 лет и старше, включенных в регистр, по состоянию на момент включения в регистр. Данные были получены по состоянию на 3 июня 2021 г. При обработке данных были применены методы описательной статистики. При расчете частоты встречаемости сопутствующих и перенесенных заболеваний (доли пациентов с установленным диагнозом) учитывали наличие 2 типов полей в соответствующем

разделе регистра. Для сопутствующих и перенесенных заболеваний, выделенных в отдельные поля, в которых предусмотрены варианты ответов «да», «нет» и «нет данных», частоту встречаемости рассчитывали как процентное отношение числа пациентов, имеющих заболевание (ответ «да»), к числу пациентов, для которых представлены данные о наличии или об отсутствии заболевания (ответы «да» или «нет», без учета пациентов, для которых было указано об отсутствии данных). К таким нозологиям относятся артериальная гипертензия / гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, дискинезия желчевыводящих путей, желчекаменная болезнь, жировая дегенерация печени, вирусный гепатит В, вирусный гепатит С. Сведения о сопутствующих и перенесенных заболеваниях, не выделенных в отдельные поля, вносятся в поля «Другие заболевания». Частоту встречаемости таких заболеваний среди пациентов рассчитывали по отношению к общему числу пациентов в возрасте 18 лет и старше, включенных в регистр (3268).

Результаты

Демографические и клинические характеристики пациентов с псориазом

По состоянию на 3 июня 2021 г. в регистр пациентов с псориазом были включены 3433 пациента, в том числе 3268 (95,2%) пациентов в возрасте 18 лет и старше и 165 (4,8%) детей в возрасте до 17 лет включительно.

Средний возраст (\pm стандартное отклонение) взрослых пациентов на момент включения в регистр был равен $46,1 \pm 14,4$ года. Пациенты мужского пола составляли большинство (1976 пациентов, 60,5%).

Средний возраст (\pm стандартное отклонение) начала псориаза составляет $31,1 \pm 16,1$ года. На момент включения в регистр средняя продолжительность заболевания была равна $15,1 \pm 12,6$ года. Большинство пациентов (89,5%) был установлен диагноз вульгарного псориаза.

Средняя площадь поражения поверхности тела на момент включения в регистр, согласно имеющимся данным, составила $43,3\% \pm 24,7\%$. У 68% пациентов площадь поражения поверхности тела на момент включения в регистр составляла 30% и более (рис. 1). Почти у каждого десятого пациента (269 пациентов из 2954, 9,1%) в анамнезе есть псориазическая эритродермия.

Диагноз псориазического артрита на момент включения в регистр был установлен 868 из 3003 пациентов (28,9%). Средний возраст (\pm стандартное отклонение) при установлении диагноза псориазического артрита составил $39,5 \pm 12,9$ года. В среднем диагноз псориазического артрита был установлен через $12,1 \pm 10,8$ года после установления диагноза псориаза. Средняя продолжительность (\pm стандартное отклонение) псориазического артрита на момент включения в регистр была равна $9,2 \pm 8,2$ года.

Наиболее часто у пациентов с псориазическим артритом (данные представлены для 842 пациентов) были поражены мелкие суставы кистей (у 600 пациентов, 71,3%)



и крупные суставы верхних конечностей (у 559 пациентов, 66,4%). Реже патологический процесс затрагивал мелкие суставы стоп (у 490 пациентов, 58,2%). Крупные суставы верхних конечностей вовлечены у 317 (37,6%) пациентов, позвоночника — у 249 (29,6%) пациентов.

В среднем у пациентов с псориатическим артритом на момент включения в регистр поражены суставы $2,6 \pm 1,3$ группы. Суставы одной группы были поражены

у 170 (20,2%) пациентов, 2 групп — у 270 (32,1%) пациентов, 3 групп — у 181 (21,5%) пациента, 4 групп — у 143 (17,0%) и 5 групп — у 78 (9,3%) пациентов.

Наличие псориаза в семейном анамнезе отметили 739 (23,7%) пациентов с псориазом. О наличии псориатического артрита у родственников сообщили только 52 (1,7%) пациента.

О курении ($n = 3110$) сообщили 952 (30,6%) пациента, из них курят 743 (23,9%) пациента, бывшими курильщиками являются 209 (6,7%) пациентов. Большинство же пациентов, согласно собранному анамнезу, никогда не курило (2158 пациентов, 69,4%).

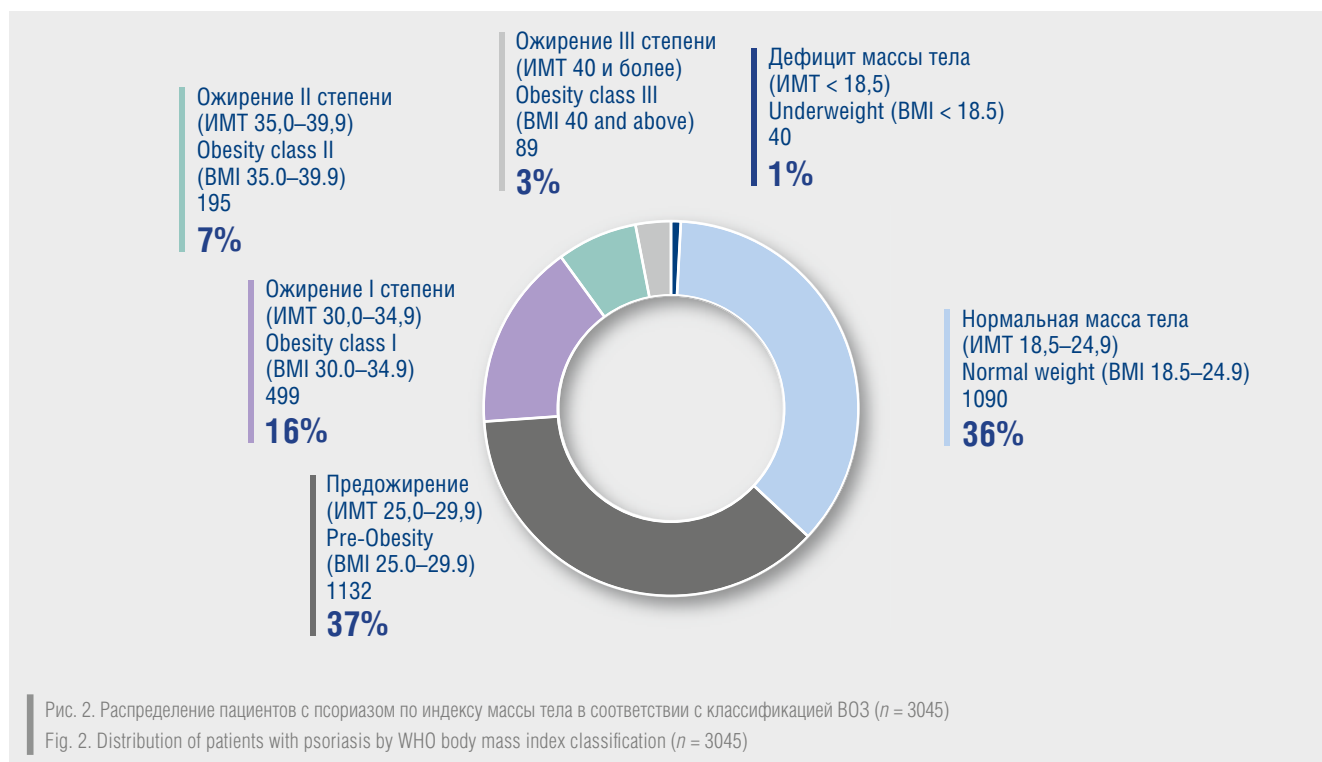
Сопутствующие и перенесенные заболевания

Частота встречаемости артериальной гипертензии / гипертонической болезни составила 28,5%, соответствующий диагноз установлен 845 из 2961 пациента. Инфаркт миокарда перенесли 26 (0,9%) из 2905 пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения — 27 (0,9%) из 2903 пациентов. Частота встречаемости ишемической болезни сердца составляет не менее 5,4%, этот диагноз установлен не менее чем 175 пациентам. Нарушение проводимости и/или ритма сердца имеют не менее 38 (1,2%) пациентов.

Средний индекс массы тела пациентов с псориазом, включенных в регистр, составил $27,4 \pm 5,9$ кг/м². В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [16], более половины (63%) пациентов с псориазом, включенных в регистр, имеют предожирение или ожирение (рис. 2).

Нарушение толерантности к глюкозе выявлено у 60 (2,2%) пациентов. Сахарным диабетом 1-го типа страдают 9 (0,3%) пациентов, 2-го типа — 198 (6,7%) пациентов.

Заболевания (за исключением злокачественных) или нарушение функции щитовидной железы имеют 107 (3,8%) из 3113 пациентов.



О каком-либо заболевании болезнями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки сообщено для 333 (10,2%) пациентов. Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе или на момент включения в регистр отмечена у 115 (4,0%) из 2902 пациентов. Не менее 6,9% (227) пациентов имеют хронический гастрит. Кроме того, не менее чем у 55 (1,7%) пациентов диагностирован дуоденит, у 9 (0,3%) пациентов — эзофагит, у 22 (0,7%) пациентов — гастроэзофагальнорефлюксная болезнь.

Данные о наличии какого-либо заболевания тонкого или толстого кишечника (за исключением новообразований) представлены для 19 (0,6%) пациентов. Вместе с тем болезнь Крона диагностирована только у 2 пациентов, неспецифический язвенный колит — у 1 пациента.

Какое-либо заболевание печени, желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы (за исключением новообразований) диагностировано у 384 (11,8%) пациентов. Дискинезия желчевыводящих путей имеется у 112 (3,9%) из 2876 пациентов, желчекаменная болезнь — у 91 (3,1%) из 2892. Диагноз жировой дегенерации печени установлен 150 (5,2%) из 2877 пациентов. Хроническим панкреатитом страдают не менее 71 (2,2%) пациента.

Хронический пиелонефрит имеется не менее чем у 55 (1,7%) пациентов, мочекаменная болезнь — не менее чем у 45 (1,4%) пациентов.

Приблизительно одинаково число пациентов с установленным диагнозом бронхиальной астмы (45 (1,5%) пациентов из 2911), хронической обструктивной болезни легких (44 (1,5%) пациента из 2882) и хроническим бронхитом (не менее чем у 46 (1,4%) пациентов).

Диагноз вирусного гепатита В установлен у 26 (0,9%) из 2935 пациентов, вирусного гепатита С — у 77 (2,6%) из 2934 пациентов. Не менее чем у 10 (0,3%) пациентов в анамнезе имеется туберкулез легких. Не менее 22 (0,7%) пациентов инфицированы вирусом иммунодефицита человека.

Обсуждение

Нами проведено сравнение данных регистра пациентов с псориазом РОДВК с аналогичными опубликованными данными других регистров пациентов с псориазом: американского PSOLAR ($n = 11\ 900$) [17], британского BADBIR ($n = 8399$) [18] и чешского BIOREP ($n = 1412$) [19].

Наиболее близким по критериям включения (возраст пациентов 18 лет и старше, установленный диагноз псориаза умеренной или тяжелой степени тяжести, получение или наличие показаний к назначению традиционной системной терапии или терапии биологическими генно-инженерными лекарственными препаратами) является регистр PSOLAR [17]. Критериями включения в регистр BADBIR являются установленный врачом-дерматологом диагноз псориаза, начало применения пациентом традиционной системной или биологической генно-инженерной терапии в течение предшествующих 6 месяцев, возраст пациента 16 лет и старше [18]. В регистр BIOREP включали только пациентов с псориазом умеренной или тяжелой степени тяжести, получающих биологическую генно-инженерную терапию, что несколько ограничивает сравнимость данных [19].

По результатам сравнения демографических характеристик пациентов можно отметить преобладание пациентов мужского пола во всех рассматриваемых

в рамках данного анализа регистрах (63,4% в регистре BIOREP, 60,5% в регистре РОДВК, 58,3% в BADBIR, 54,7% в регистре PSOLAR). Поскольку распространенность псориаза среди мужского и женского населения считают одинаковой [20], в качестве причины преобладания среди пациентов с псориазом, включенных в различные регистры, пациентов мужского пола может быть рассмотрена такая как различие тяжести — для мужчин характерно более тяжелое течение заболевания [21–22].

Средний возраст пациентов на момент включения в регистр был сравнимым, составляя $46,1 \pm 14,4$ года в регистре РОДВК, $45,5 \pm 13,4$ года в регистре BADBIR, $48,6 \pm 13,9$ года в регистре PSOLAR. Средний возраст на момент включения в регистр был несколько выше, $50,2 \pm 12,7$ года, у пациентов регистра BIOREP, что, вероятно, можно объяснить критериями включения в регистр (пациенты с псориазом, получающие биологическую генно-инженерную терапию). В регистре BADBIR пациенты когорты биологической генно-инженерной терапии были также старше пациентов, получавших традиционную системную терапию ($46,3 \pm 12,7$ года и $44,3 \pm 14,3$ года соответственно), и эти различия были статистически значимыми.

Для российской выборки пациентов с псориазом, включенных в регистр, характерна меньшая продолжительность псориаза на момент включения в регистр ($15,1 \pm 12,6$ года), чем среди пациентов регистра BIOREP ($21,8 \pm 11,6$ года), BADBIR ($21,4 \pm 13,1$ года) и PSOLAR ($17,5 \pm 13,5$ года).

Псориаз у российских пациентов начинается в более старшем возрасте ($31,1 \pm 16,1$ года), нежели у пациентов, включенных в регистры BIOREP ($28,4 \pm 12,6$ года) и BADBIR ($24,1 \pm 14,1$ года). Однако средний возраст начала псориаза одинаков с рассчитанным нами (как разность среднего возраста на момент включения в регистр и средней продолжительности заболевания) средним возрастом начала псориаза у пациентов, включенных в регистр PSOLAR — 31 год.

На момент включения в регистр PSOLAR средняя площадь поражения поверхности тела у пациентов составляла $12,1\% \pm 17,5\%$, а историческая максимальная — $29,7\% \pm 24,8\%$. Оба показателя существенно ниже средней площади поражения поверхности тела, определенной методом ладони, у российских пациентов — $43,3\% \pm 24,7\%$, что, в частности, может быть связано как с различиями получаемого системного лечения на момент включения в регистр, так и с высоким уровнем межэкспертной вариабельности метода [23].

Обращают на себя внимание различия данных о наличии псориаза в семейном анамнезе. Доля пациентов, сообщивших о наличии псориаза в семейном анамнезе, составила лишь 22,6%, тогда как в регистрах BIOREP, BADBIR и PSOLAR она в 2 раза выше — 43,1%, 46,7 и 45,5% соответственно.

Доля курящих среди пациентов с псориазом схожа по данным регистров РОДВК (23,8%) и PSOLAR (23,8%). В то же время доля никогда не куривших пациентов (69,4%) существенно выше, чем в регистре PSOLAR (43,3%), а доля бросивших курить (6,7%) — существенно ниже (32,9% в регистре PSOLAR).

Средний индекс массы тела (ИМТ) пациентов, включенных в регистр РОДВК, составляющий $27,4 \pm 5,9$ кг/м², сравним с ИМТ пациентов чешского

регистра BIOREP ($28,7 \pm 5,5$) и несколько ниже средних ИМТ пациентов регистров PSOLAR ($30,9 \pm 7,2$ кг/м²) и BADBIR ($31,0 \pm 7,2$ в когорте получающих биологическую терапию и $30,1 \pm 7,3$ в когорте получающих традиционное системное лечение).

В целом российские пациенты с псориазом имеют более благоприятное распределение в зависимости от ИМТ в соответствии с классификацией ВОЗ. Пациенты с нормальной массой тела составляют 36% всех взрослых пациентов, включенных в регистр, с избыточной массой тела — 37%, с ожирением I, II и III степени — 16%, 7 и 3% соответственно.

В регистре BIOREP пациенты с нормальной массой тела составили 25,3%, в PSOLAR — лишь 19,1%, тогда как доля пациентов с избыточной массой тела в этом регистре достигает 32,1%, с ожирением I, II и III степени — 24,3%, 13,1 и 10,8% соответственно.

Доля пациентов с установленным на момент включения в регистр диагнозом псориатического артрита составила 28,9%. Это больше доли пациентов с псориатическим артритом согласно опубликованным данным по регистру BADBIR (17,1%) и меньше, чем среди пациентов, включенных в регистры PSOLAR (35,5%) и BIOREP (41,0%).

Частота встречаемости артериальной гипертензии среди пациентов с псориазом (28,5%) сравнима с аналогичным показателем в регистре PSOLAR (29,7%), но несколько выше показателя в регистре BADBIR (25,7%). Среди пациентов, включенных в регистр BIOREP, артериальная гипертензия была диагностирована несколько чаще (у 35,2% пациентов).

Диагноз ишемической болезни сердца установлен у 5,4% пациентов регистра РОДВК. Аналогичный показатель ниже среди пациентов регистров PSOLAR (3,0%), BADBIR (4,2%) и BIOREP (4,9%).

Инфаркт миокарда на момент включения в регистр перенесли 0,9% пациентов. Согласно данным регистра PSOLAR, инфаркт миокарда был диагностирован у 2,4% пациентов, согласно данным регистра BADBIR — также у 2,4% пациентов.

Острое нарушение мозгового кровообращения перенесли 0,9% пациентов. Среди пациентов регистра BADBIR этот показатель достигает 1,2%. В регистре PSOLAR доля пациентов, перенесших транзиторное ишемическое нарушение мозгового кровообращения или острое нарушение мозгового кровообращения, составляет 1,2%.

Частота встречаемости нарушений проводимости или ритма сердца среди российских пациентов составляет не менее 1,2%. Среди пациентов, включенных в регистр BADBIR, нарушения ритма сердца имеют только 0,9%.

Нарушение толерантности к глюкозе отмечено у 2,2% пациентов регистра РОДВК, что более чем в 2 раза превышает аналогичный показатель по данным регистра BADBIR (0,9%). В то же время частота встречаемости сахарного диабета среди российских пациентов с псориазом ниже. Доля пациентов с сахарным диабетом 1-го типа составила только 0,3%, что в 4 раза ниже доли пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в регистре PSOLAR (1,2%). Доля пациентов с сахарным диабетом 2-го типа составляет 6,7% (в регистре PSOLAR — 11,4%). Доля пациентов с сахарным диабетом в регистре BADBIR достигает 9,9%, в регистре BIOREP — 11,4%.

Также стоит отметить, что частота встречаемости сахарного диабета 2-го типа среди пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза, включенными в регистр РОДВК, составляющая 6,7%, превышает показатели, полученные в рамках исследования распространенности сахарного диабета 2-го типа среди взрослого населения РФ, проведенного в 2013–2015 гг. ($n = 26\ 620$). По результатам этого исследования сахарный диабет 2-го типа был диагностирован у 5,4% участников, в том числе у 2,5% он был диагностирован ранее, а у 2,9% — впервые [24]. Поскольку невозможно исключить наличие пациентов с недиагностированным сахарным диабетом 2-го типа среди включенных в регистр пациентов с псориазом, нельзя исключить и возможность более высокой частоты встречаемости сахарного диабета 2-го типа среди пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести в Российской Федерации.

Заболевания щитовидной железы (за исключением злокачественных) или нарушение ее функции отмечены у 3,8% пациентов с псориазом, включенных в регистр РОДВК. В то же время, только нарушение функции щитовидной железы имеют 7,7% пациентов, включенных в регистр PSOLAR, и 6,0% пациентов, включенных в регистр BIOREP. Заболевания щитовидной железы имеют 4,3% пациентов, включенных в регистр BADBIR.

Можно отметить высокую распространенность болезней желудочно-кишечного тракта среди пациентов, включенных в российский регистр. 10,2% пациентов имеют какое-либо заболевание пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки. В то же время доля пациентов, имеющих заболевания ЖКТ, среди включенных в британский регистр составляет только 7,0%.

Обращает на себя внимание и более высокая распространенность вирусных гепатитов среди российских пациентов с псориазом: доля пациентов с вирусным гепатитом В составляет 0,9%, с вирусным гепатитом С — 2,6%. Аналогичные показатели среди пациентов регистра PSOLAR равны 0,5 и 1,1%. По данным регистра BADBIR, доля пациентов с вирусными гепатитами составляет лишь 0,2%.

В целом полученные нами данные согласуются с результатами метаанализов и систематических обзоров, на основании которых подтверждено, что у больных псориазом повышен риск возникновения и отмечается увеличение распространенности ряда сопутствующих (коморбидных) заболеваний и состояний. Так, псориаз ассоциирован с повышенным риском развития артериальной гипертензии [25] и ишемической болезни сердца [26]. Наличие псориаза повышает риски возникновения острого нарушения мозгового кровообращения и инфаркта миокарда [27–29]. Результаты систематического обзора [30] и метаанализа [31] продемонстрировали повышенный риск впервые выявленной фибрилляции предсердий при псориазе.

Псориаз ассоциирован с сахарным диабетом [32]. Пациенты с псориазом имеют более высокую распространенность метаболического синдрома [33, 34]. Показана взаимосвязь между индексом массы тела и псориазом: чем выше ИМТ, тем выше риск развития псориаза [35, 36].

Псориаз значимо ассоциирован с неалкогольной жировой болезнью печени [37] и воспалительными заболеваниями кишечника [38, 39]. Пациенты с псориазом

имеют повышенный риск хронической обструктивной болезни легких [40, 41] и хронической почечной недостаточности [42].

В поисках объяснений более высокой частоты встречаемости ряда сопутствующих заболеваний у пациентов с псориазом рассматривают общность некоторых патогенетических механизмов [43–45].

В основе патогенеза псориаза лежит нарушенный иммунный ответ, в который вовлечены клетки иммунной системы, кожи и сосудов (Т-хелперы 1-го и 17-го типов, регуляторные Т-клетки, дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, НК-клетки, кератиноциты, эндотелиальные клетки сосудов), антимикробные пептиды, провоспалительные цитокины, хемокины. Сложный каскад реакций приводит к формированию воспалительной реакции, гиперпролиферации кератиноцитов и ангиогенезу. В соответствии с современными представлениями, центральная роль в развитии псориаза отводится пути интерлейкина-23/Th17. Установлено, что этот же путь имеет значение в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений (атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсульт, ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет) [46–49].

Ограничения исследования

Это исследование может иметь все свойственные регистровым исследованиям ограничения, к которым относят вероятность систематических ошибок, влияние искажающих факторов на результаты исследования и различное качество получаемых данных [50–55]. Сравнение результатов анализа данных регистров может быть ограничено как различными критериями включения пациентов в регистры и методами сбора и обработки данных, так и различными подходами к диагностике, учету, группировке и категоризации сопутствующих заболеваний.

Заключение

Российские пациенты с тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза, обращающиеся за медицинской помощью в специализированные медицинские организации государственной системы здравоохранения, имеют высокую распространенность характерных для псориаза сопутствующих заболеваний. Сравнение полученных показателей с опубликованными данными зарубежных регистров пациентов с псориазом продемонстрировало более высокую частоту встречаемости заболеваний ЖКТ и гепатита С среди российских пациентов. ■

Литература/References

1. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Карамова А.Э., Пritуло О.А., Аршинский М.И., Знаменская Л.Ф. и др. Клинические рекомендации. Псориаз. 2020 г. [Kubanov AA, Bakulev AL, Karamova AE, Pritulo OA, Arshinskij MI, Znamenskaja LF, et al. Klinicheskie rekomendacii. Psoriasis. 2020 (In Russ.)]. <https://cr.minzdrav.gov.ru/>
2. Martínez-Ortega JM, Noguera P, Muñoz-Negro JE, Gutiérrez-Rojas L, González-Domenech P, Gurpegui M. Quality of life, anxiety and depressive symptoms in patients with psoriasis: A case-control study. *J Psychosom Res.* 2019;124:109780. doi: 10.1016/j.jpsychores.2019.109780
3. Kelly A, Ryan C. Genital Psoriasis: Impact on Quality of Life and Treatment Options. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(5):639–646. doi: 10.1007/s40257-019-00447-5
4. Guo F, Yu Q, Liu Z, Zhang C, Li P, Xu Y, et al. Evaluation of life quality, anxiety, and depression in patients with skin diseases. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(44):e22983. doi: 10.1097/MD.00000000000022983
5. Bulat V, Šitum M, Delaš Aždajić M, Lovrić I, Dediol I. Study on the Impact of Psoriasis on Quality of Life: Psychological, Social and Financial Implications. *Psychiatr Danub.* 2020;32(Suppl 4):553–561
6. Jankowiak B, Kowalewska B, Krajewska-Kułak E, Khvorik DF. Stigmatization and Quality of Life in Patients with Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10(2):285–296. doi: 10.1007/s13555-020-00363-1
7. Jankowiak B, Kowalewska B, Krajewska-Kułak E, Kowalczyk K, Khvorik DF. The Sense of Stigmatization in Patients with Plaque Psoriasis. *Dermatology.* 2021;237(4):611–617. doi: 10.1159/000510654
8. van Beugen S, van Middendorp H, Ferwerda M, Smit JV, Zeeuwen-Franssen ME, Kroft EB, et al. Predictors of perceived stigmatization in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017;176(3):687–694. doi: 10.1111/bjd.14875
9. Orbai AM, Reddy SM, Dennis N, Villacorta R, Peterson S, et al. Work absenteeism and disability associated with psoriasis and psoriatic arthritis in the USA—a retrospective study of claims data from 2009 TO 2020. *Clin Rheumatol.* 2021;40(12):4933–4942. doi: 10.1007/s10067-021-05839-9
10. Murage MJ, Anderson A, Oliveria SA, Casso D, Ojeh CK, Muram TM, et al. Healthcare resource utilization and costs among psoriasis patients treated with biologics, overall and by disease severity. *J Med Econ.* 2018;21(8):745–754. doi: 10.1080/13696998.2018.1472097
11. Al Sawah S, Foster SA, Goldblum OM, Malatestinic WN, Zhu B, Shi N, et al. Healthcare costs in psoriasis and psoriasis sub-groups over time following psoriasis diagnosis. *J Med Econ.* 2017;20(9):982–990. doi: 10.1080/13696998.2017.1345749
12. Burgos-Pol R, Martínez-Sesmero JM, Ventura-Cerdá JM, Elías I, Caloto MT, Casado MÁ. The Cost of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in 5 European Countries: A Systematic Review. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(7):577–590. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2016.04.018
13. Feldman SR, Burudpakdee C, Gala S, Nanavaty M, Mallya UG. The economic burden of psoriasis: a systematic literature review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014;14(5):685–705. doi: 10.1586/14737167.2014.933671
14. Assessing work-related productivity loss and indirect costs of psoriasis across six countries. *Br J Dermatol.* 2020;183(3):e65–e90. doi: 10.1111/bjd.19351
15. Villacorta R, Teeple A, Lee S, Fakharzadeh S, Lucas J, McElligott S. A multinational assessment of work-related productivity loss and indirect costs from a survey of patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2020;183(3):548–558. doi: 10.1111/bjd.18798
16. Body mass index — BMI. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
17. Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, Gulliver W, Chevrier M, Fakharzadeh S, et al.; PSOLAR Steering Committee. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). *Br J Dermatol.* 2014;171(1):137–47. doi: 10.1111/bjd.13013
18. Iskandar IY, Ashcroft DM, Warren RB, Yiu ZZ, McElhone K, Lunt M, et al. Demographics and disease characteristics of patients with

- psoriasis enrolled in the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):510–518. doi: 10.1111/bjd.13908
19. Kojanova M, Fialova J, Cetkowska P, Gkalpakiotis S, Jircikova J, Dolezal T, et al; BIOREP study group. Characteristics and risk profile of psoriasis patients included in the Czech national registry BIOREP and a comparison with other registries. *Int J Dermatol.* 2017;56(4):428–434. doi: 10.1111/jid.13543
20. Global report on psoriasis. World Health Organization. — 2016. ISBN 978 92 4 156518 9. <https://www.who.int/publications/i/item/global-report-on-psoriasis>
21. Hägg D, Eriksson M, Sundström A, Schmitt-Egenolf M. The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *PLoS One.* 2013;8(5):e63619. doi: 10.1371/journal.pone.0063619
22. Hägg D, Sundström A, Eriksson M, Schmitt-Egenolf M. Severity of Psoriasis Differs Between Men and Women: A Study of the Clinical Outcome Measure Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in 5438 Swedish Register Patients. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):583–590. doi: 10.1007/s40257-017-0274-0
23. Bożek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(5):851–856. doi: 10.17219/acem/69804
24. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016;19(2):104–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyy diabet.* 2016;19(2):104–112 (In Russ.)] doi: 10.14341/DM2004116-17
25. Duan X, Liu J, Mu Y, Liu T, Chen Y, Yu R, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and hypertension with adjustment for covariates. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(9):e19303. doi: 10.1097/MD.00000000000019303
26. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GB. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6):1014–1024. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.053
27. Xu T, Zhang YH. Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Br J Dermatol.* 2012;167(6):1345–1350. doi: 10.1111/bjd.12002
28. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000062. doi: 10.1161/JAHA.113.000062
29. Raaby L, Ahlehoff O, de Thurah A. Psoriasis and cardiovascular events: updating the evidence. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(3):225–228. doi: 10.1007/s00403-016-1712-1
30. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Psoriasis and risk of incident atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(5):489–497. doi: 10.4103/0378-6323.186480
31. Upala S, Shahnawaz A, Sanguankeo A. Psoriasis increases risk of new-onset atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(5):406–410. doi: 10.1080/09546634.2016.1255703
32. Mamizadeh M, Tardeh Z, Azami M. The association between psoriasis and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(2):1405–1412. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.009
33. Choudhary S, Pradhan D, Pandey A, Khan MK, Lall R, Ramesh V, et al. The Association of Metabolic Syndrome and Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(5):703–717. doi: 10.2174/1871530319666191008170409
34. Rodríguez-Zúñiga MJM, García-Perdomo HA. Systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and metabolic syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(4):657–666.e8. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.1133
35. Budu-Aggrey A, Brumpton B, Tyrrell J, Watkins S, Modalsli EH, Celis-Morales C, et al. Evidence of a causal relationship between body mass index and psoriasis: A mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2019;16(1):e1002739. doi: 10.1371/journal.pmed.1002739
36. Aune D, Snekvik I, Schlesinger S, Norat T, Riboli E, Vatten LJ. Body mass index, abdominal fatness, weight gain and the risk of psoriasis: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(12):1163–1178. doi: 10.1007/s10654-018-0366-z
37. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(4):656–662. doi: 10.1111/jdv.12847
38. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(12):1417–1423. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3631
39. Alinaghi F, Tekin HG, Burisch J, Wu JJ, Thyssen JP, Egeberg A. Global Prevalence and Bidirectional Association Between Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease—A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2020;14(3):351–360. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz152
40. Ungprasert P, Srivali N, Thongprayoon C. Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(4):316–321. doi: 10.3109/09546634.2015.1107180
41. Li X, Kong L, Li F, Chen C, Xu R, Wang H, et al. Association between Psoriasis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145221. doi: 10.1371/journal.pone.0145221
42. Ungprasert P, Raksasuk S. Psoriasis and risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(7):1277–1283. doi: 10.1007/s11255-018-1868-z
43. Puig L. Cardiometabolic Comorbidities in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2017;19(1):58. doi: 10.3390/ijms19010058
44. Boehncke WH. Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences. *Front Immunol.* 2018;9:579. doi: 10.3389/fimmu.2018.00579
45. Бакулев А.Л. Эволюция представлений о псориазе и терапевтических подходах по ведению пациентов. BCD-085 — первый отечественный генно-инженерный биологический препарат для лечения больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018;94(5):26–32. [Bakulev AL. Jevolvjucija predstavlenij o psoriaze i terapevteskih podhodah po vedeniju pacijentov. BCD-085 — pervyj otechestvennyj genno-inzhenernyj biologicheskij preparat dlja lechenija bol'nyh psoriazom. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2018;94(5):26–32 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-5-26-32
46. Egeberg A, Gisondi P, Carrascosa JM, Warren RB, Mrowietz U. The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(8):1695–1706. doi: 10.1111/jdv.16273
47. Egeberg A. Psoriasis and comorbidities. *Epidemiological studies.* *Dan Med J.* 2016;63(2):B5201.
48. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):377–390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
49. Lockshin B, Balagula Y, Merola JF. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(2):345–352. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.040
50. Glikich R, Dreyer N, Leavy M, eds. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Third edition. Two volumes. (Prepared by the Outcome DEClIDE Center [Outcome Sciences, Inc., a Quintiles company] under Contract No. 290 2005 00351 T07.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC111. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2014. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/registriesguide-3.cfm>

51. Brown ML, Gersh BJ, Holmes DR, Bailey KR and Sundt III TM. From randomized trials to registry studies: translating data into clinical information. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(10):613–620. doi: 10.1038/ncpcardio1307

52. Monti S, Grosso V, Todoerti M, Caporali R. Randomized controlled trials and real-world data: differences and similarities to untangle literature data. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(57 Suppl 7):vii54–vii58. doi: 10.1093/rheumatology/key109

53. O'Leary CP, Cavender MA. Emerging opportunities to harness real world data: An introduction to data sources, concepts and applications. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(Suppl.3):3–12. doi: 10.1111/dom.13948

54. de la Torre Hernández JM, Edelman ER. From Nonclinical Research to Clinical Trials and Patient-registries: Challenges and Opportunities in Biomedical Research. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017;70(12):1121–1133. doi: 10.1016/j.rec.2017.07.008

55. Egeberg A, Nast A. A critical eye on registry data in psoriasis. *Br J Dermatol* 2017;177:245–246. doi:10.1111/bjd.15309

Участие авторов: идея, прочтение и одобрение направления рукописи на публикацию — А.А. Кубанов; разработка дизайна и структуры регистра, обработка и анализ данных, написание статьи — Е.В. Богданова.

Authors' participation: idea, reading and final approval of the manuscript — Alexey A. Kubanov; design of the register, data processing and analysis, text of the article writing — Elena V. Bogdanova.

Информация об авторах

***Богданова Елена Витальевна** — к.м.н., адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0662-2682>; eLibrary SPIN: 6372-2237; e-mail: bogdanova@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

Information about the authors

***Elena V. Bogdanova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0662-2682>; eLibrary SPIN: 6372-2237; e-mail: bogdanova@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

Статья поступила в редакцию: 18.08.2021

Принята к публикации: 22.10.2021

Дата публикации: 20.02.2022

Submitted: 18.08.2021

Accepted: 22.10.2021

Published: 20.02.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1264>

Проспективное исследование цитокинового профиля и антиоксидантного статуса больных с пиодермией

© Гизингер О.А.^{1*}, Зиганшин О.Р.²

¹ Российский университет дружбы народов
117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

² Южно-Уральский государственный медицинский университет
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Обоснование. Важность изучения патогенетических особенностей пиодермии, ассоциированной со *Streptococcus pyogenes*, связана с тяжестью течения заболевания, частыми рецидивами с коротким межрецидивным периодом, потерей трудоспособности на длительное время. Тяжесть течения, длительная нетрудоспособность, нарушения прооксидантных механизмов, регистрируемые у пациентов с пиодермиями, ассоциированными со *Streptococcus pyogenes*, делают такие исследования приоритетными и своевременными.

Цель исследования. Изучение цитокинового, прооксидантного и антиоксидантного профилей больных пиодермией, ассоциированной со *Streptococcus pyogenes*.

Методы. Проведено проспективное исследование цитокинового профиля, уровня ферментов антиоксидантной защиты, факторов перекисного окисления липидов больных с пиодермией длительностью более 2 лет, ассоциированной со *Streptococcus pyogenes*. В исследование включено 100 человек с диффузным поражением гладкой кожи, выявленным на поверхности кожи *Streptococcus pyogenes*, в возрасте $28,76 \pm 6,24$ года; в сыворотке крови было изучено содержание цитокинов ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИФН- γ методом иммуноферментного анализа, в цельной крови содержание первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, ферментов антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы и каталазы.

Результаты. Анализ содержания цитокинов показал достоверное снижение концентрации ИЛ-2, повышение ИЛ-10, ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-1 β в сыворотке крови больных стрептодермией по сравнению с референсными значениями здоровых людей ($p < 0,05$). В плазме цельной крови зарегистрировано повышение концентрации первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов при достоверном снижении активности ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и каталазы относительно показателей здоровых добровольцев ($p < 0,05$).

Заключение. У больных стрептодермией выявлено повышение продукции цитокинов с провоспалительными и хемотаксическими свойствами в ответ на инвазию патогена и его персистенцию. Внутриклеточный характер паразитирования *Streptococcus pyogenes* способствует усилению локального и системного воспалительных процессов, формированию оксидативного стресса, накоплению первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, снижению активности ферментов антиоксидантной защиты. Снижение содержания интерлейкина-2, обладающего иммунорегуляторными свойствами, у больных стрептодермией приводит к нарушению иммунного гомеостаза, снижению процессов дифференцировки в направлении Th1 иммунного ответа, пролиферации Т-лимфоцитов, нарушению качественного и количественного состава основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови, что клинически выражается в возникновении рецидивов у данной категории больных.

Ключевые слова: стрептодермия, цитокины, оксидативный стресс, антиоксидантная система, супероксиддисмутазы, каталаза.

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

Источник финансирования: работа выполнена и опубликована при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Для цитирования: Гизингер О.А., Зиганшин О.Р. Проспективное исследование цитокинового профиля и антиоксидантного статуса больных с пиодермией. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(1):42–49. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1264>



Prospective study of the cytokine profile and antioxidant status of patients with pyoderma

© Oksana A. Gizinger^{1*}, Oleg R. Ziganshin²

¹ Peoples' Friendship University of Russia
8 Miklukho-Maclay str., 117198, Moscow, Russia

² Ural State Medical University
64 Vorovsky str., 454092, Chelyabinsk, Russia

Background. The importance of studying the pathogenetic features of pyoderma associated with *Streptococcus pyogenes* is associated with the severity of the course of the disease, frequent relapses with a short inter-relapse period, and long-term disability. The severity of the course, long-term disability, violations of the pro-oxidate mechanisms recorded in patients with poidermias associated with *Streptococcus pyogenes* are priority and timely.

Aims. Study of the cytokine, prooxidant and antioxidant profiles of patients with pyoderma associated with *Streptococcus pyogenes*.

Methods. A prospective study of the cytokine profile, the level of antioxidant defense enzymes, and lipid peroxidation factors in patients with pyoderma, lasting more than 2 years, associated with *Streptococcus pyogenes*, was carried out. The study included 100 people with diffuse lesions of smooth skin, identified on the skin surface of *Streptococcus pyogenes*, at the age of 28.76 ± 6.24 years; in blood serum, the content of cytokines IL-2, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ , IL-1 β was studied by enzyme immunoassay, in whole blood the content of primary, secondary and final products of lipid peroxidation, antioxidant enzymes protection — superoxide dismutase and catalase.

Results. Analysis of the content of cytokines showed a significant decrease in the concentration of IL-2, an increase in IL-10, TNF- α , IL-8, IL-1 β in the blood serum of patients with streptoderma compared with the reference values of healthy people ($p < 0.05$). In whole blood plasma, an increase in the concentration of primary, secondary and final products of lipid peroxidation was registered with a significant decrease in the activity of antioxidant enzymes of superoxide dismutase and catalase relative to the indicators of healthy volunteers ($p < 0.05$).

Conclusions. In patients with streptoderma, an increase in the production of cytokines with pro-inflammatory and chemotactic properties in response to the invasion of the pathogen and its persistence was revealed. The intracellular nature of the parasitization of *Streptococcus pyogenes* contributes to the enhancement of the systemic and local inflammatory process, the formation of oxidative stress, the accumulation of primary, secondary and final products of lipid peroxidation, and a decrease in the activity of antioxidant enzymes. A decrease in the content of interleukin 2, which has immunoregulatory properties in patients with streptoderma, leads to impaired immune homeostasis, a decrease in the processes of differentiation in the direction of the Th1 immune response, proliferation of T-lymphocytes, a violation of the qualitative and quantitative composition of the main subpopulations of peripheral blood lymphocytes, which is clinically expressed in this occurrence of relapses in categories of patients.

Keywords: streptoderma, cytokines, oxidative stress, antioxidant system, superoxide dismutase, catalase.

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: this paper has been supported by the RUDN University Strategic Academic Leadership Programme.

For citation: Gizinger OA, Ziganshin OR. Prospective study of the cytokine profile and antioxidant status of patients with pyoderma. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(1):42–49. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1264>



Обоснование

Пиодермии имеют широкое распространение в мире и Российской Федерации. Этиологическими факторами пиодермий могут быть патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. По оценкам, доля пиодермий, этиологическим фактором которых является *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), составляет около 6% от всех кожных заболеваний и находится в интервале от 4,9 до 5,9% от всех дерматозов, с которыми пациенты обращаются к дерматовенерологу [1]. Анализ официальных статистических данных в Российской Федерации за период с 2009 по 2016 г. выявил около 2,5 млн случаев заболеваний, непосредственно ассоциированных с *S. pyogenes*, аналогичная тенденция зарегистрирована в мире [1]. К сожалению, ограниченные возможности статистических исследований по заболеваемости пиодермиями, вызываемыми стрептококком в мире, по состоянию факторов врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов порой создают ложное представление о недостаточной актуальности данной патологии, что в свою очередь приводит к отсутствию четкой позиции в вопросе стратегии и тактики терапии, разработке диагностических критериев и алгоритмов. *S. pyogenes* — патогенный микроорганизм, который, колонизируя кожные покровы у пациентов с нарушениями механизмов антимикробной защиты кожи, вызывает тяжелое заболевание с длительным рецидивированием — стрептодермию. На фоне снижения факторов колонизационной резистентности кожных покровов и нарушений системного ответа иммунной системы — повышения общего числа лейкоцитов, снижения абсолютного и относительного числа лимфоцитов, нарушения функционально-метаболического статуса фагоцитов в периферической крови, нарушения баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, — происходит дисбаланс процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты с формированием оксидативного стресса [2]. Нарушение антигенпрезентирующей функции фагоцитов, их киллинговой и переваривающей способности приводит к колонизации кожных покровов пропионобактериями, коринеморфными бактериями, эпидермальными стафилококками, дрожжеподобными грибами, клебсиеллами, протеем, эшерихиями. Повышенный бактериальный рост усиливает активность воспалительного процесса за счет действия бактериальных факторов адгезии, колонизации, инвазии, агрессии [3]. В очаге стрептококковой инфекции антифагоцитарные факторы патогенности *S. pyogenes* — белок F, белок M, белок S — нарушают функционально-метаболический статус и активность нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, приводя к снижению скорости образования лейкоцитарной инфильтрации. В результате действия ферментов *S. pyogenes* стрептокиназы, дезоксирибонуклеазы, гиалуронидазы B, никотинамидадениндинуклеотидазы на стенки кровеносных сосудов повышается их проницаемость, развивается болезненность и отек, сохраняющиеся длительное время [4]. M-белки являются одним из главных факторов патогенности *S. pyogenes*, поскольку они реализуют защиту патогена от процессов завершеного фагоцитоза, действия C3b-, C4- белков системы комплемента, препятствуют их активации по классическому пути. Характер и степень протективного иммунитета в отношении *S. pyogenes* зависят от лиганд-рецепторного взаимодействия *S. pyogenes*

с белками, выполняющими в организме человека роль опсопинов: IgG, IgA, альбуминами плазмы крови, кининогеном, плазминогеном, фибриноктином и фибриногеном [5]. F-пептид *S. pyogenes*, связываясь с фибронектином, проявляет свойства адгезина, т. е. играет важную роль в адгезии микроорганизма к эпителиоцитам [6]. Действие факторов патогенности *S. pyogenes* нарушает процесс распознавания *S. pyogenes* фагоцитами, снижая способность фагоцитов к опсонизации, киллингу и перевариванию патогенов. Распознавание и захват фагоцитами патогена приводят к усилению выработки активных форм кислорода (АФК), азота, продуктов гипохлорной кислоты, уменьшению вывода циркулирующих иммунных комплексов из метаболических путей. Причины нарушения дезактивации активных форм кислорода ферментами антиоксидантной системы на фоне воспалительной реакции, вызванной *S. pyogenes*, требуют детального изучения и уточнения. Имеющиеся на сегодня сведения позволяют говорить о важности роли ферментных систем в редукции АФК и гидролиза продуктов деградации активных метаболитов, например, аргининдеиминазы *S. pyogenes* гидролизует аргинин с образованием одной молекулы аммиака и двух молекул АТФ; активность данного фермента способствует улучшению выживаемости патогена в условиях пониженной кислотности в очаге инфекции или в фаголизосомах нейтрофильных гранулоцитов, приводит к дефициту аргинина, играющего важную роль в регуляции функций клеток иммунной системы [7]. Липопероксидация клеточных мембран макроорганизма приводит к появлению и накоплению реакционноспособных гидроперекисей и диеновых конъюгатов (первичных продуктов ПОЛ), которые химически крайне нестабильны и при участии металлов переменной валентности в составе металлопротеиназ быстро метаболизируются во вторичные продукты ПОЛ (альдегиды и диальдегиды) и третичные N-замещенные имины, так называемые основания Шиффа [8]. Результатом атаки АФК на клетки иммунной системы являются снижение активности белков-ферментов, деформация каналобразующих белков цитоплазматических мембран клеток хозяина, способствующих повышению их проницаемости и снижению жизнеспособности клеток макроорганизма. В защите от избыточной активности свободных радикалов важная роль принадлежит ферментам антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазе (СОД) и каталазе (КАТ), предохраняющим клетку от оксидативного стресса [9]. Исследование антиоксидантного статуса имеет важное значение для уточнения патогенеза пиодермий, места первичных, вторичных и конечных продуктов липопероксидации в развитии воспалительного процесса, роли ферментов антиоксидантной системы, поддерживающих редокс-состояние организма и его адаптивный ответ при воздействии *S. pyogenes*. В формировании воспаления при пиодермии особая роль отводится дисбалансу оппозитных групп цитокинов: провоспалительных (ИЛ-2, ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-10) [10]. При бактериальных инфекциях дисбаланс системы цитокинов часто коррелирует с оксидативным стрессом и дезактивацией системы антиоксидантной защиты, что позволяет рассматривать эти процессы как компоненты единого механизма повреждения, вызванного патогенным микроорганизмом. Таким образом, для полного представления о характере перекисных процессов в структуре окислительных повреждений

при пиодермии, содержании и соотношении провоспалительных и противовоспалительных цитокинов для выбора тактики терапии необходимо комплексное обследование, которое включало бы оценку как начальных, так и конечных продуктов ПОЛ, уровня антиоксидантных факторов, обеспечивающих защиту от возможных повреждений мембранного аппарата клетки.

Цель исследования: изучение цитокинового, прооксидантного и антиоксидантного профиля больных стрептодермией.

Дизайн исследования

В проспективное исследование по изучению содержания цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , ИФН- γ в сыворотке крови и факторов антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов у больных стрептодермией (код по МКБ10 L 08,0) включено 100 человек (группа 1). Длительность заболевания составила $1,99 \pm 2,32$ года. В группу 1 вошли пациенты, обратившиеся для получения медицинской помощи в Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер (РФ, Челябинск, Яблочкина, 24, гл. врач д.м.н., профессор О.Р. Зиганшин). С целью получения средних нормальных величин исследуемых параметров было дополнительно обследовано 50 практически здоровых людей, которые составили контрольную группу (группа 2). Включенные в исследование пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с этическими принципами, предъявляемыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации [World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000 (ред.)], Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан, Правилами проведения клинической практики в РФ в соответствии с приказом МЗ РФ от 19.07.2003 № 266; приказом Росздравнадзора от 17.10.2006 № 2325-Пр/06. Среди включенных в обследование присутствовали мужчины и женщины (50%/50%); диагноз устанавливали на основании жалоб, результатов обследования состояния кожных покровов, данных анамнеза. В соответствии с поставленной целью изучены концентрации цитокинов в периферической крови, первичные, вторичные и третичные продукты перекисного окисления липидов, ферменты антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза и каталаза), общий антиоксидантный статус периферической крови.

Критерии соответствия

В исследование включены больные с хронической пиодермией, выразившие добровольное желание на участие в исследовании, подписавшие добровольное информированное согласие, имеющие соответствующую клиническую картину, проявляющуюся поверхностными эрозиями, склонными к периферическому росту и слиянию с образованием более крупных поверхностных эрозий, окаймленных венчиком, отслоением рогового слоя эпидермиса с фестончатыми очертаниями на поверхности кожных покровов, отеком, гиперемией кожных покровов, инфильтрацией, наличием фликтен с гнойным содержимым, слоистых гнойных корок с медовым оттенком, располагавшихся на верхних и нижних конечностях. Все пациенты имели диффузное поражение гладкой кожи, доля площади поражения кожных по-

кровов в процентах от всей поверхности кожи (BSA — Body Surface Area) составила $3,05 \pm 0,43\%$.

Для пациентов, явившихся на скрининговый визит, критериями невключения в исследование стали наличие соматической патологии в стадии декомпенсации: ишемическая болезнь, стенокардия, гипертоническая болезнь II—III стадии, онкологические заболевания, аутоиммунная патология, а также наличие состояний, ограничивающих приверженность пациента проводимой терапии: деменция, психоневрологические заболевания, наркомания, алкоголизм, стадия активного выделения вирусов гепатита В, С, ВИЧ, любая стадия сифилиса.

Для пациентов, включенных в исследование, критерием исключения было наличие острой респираторно-вирусной инфекции, состояний, требующих экстренного хирургического вмешательства, декомпенсация любого из соматических процессов.

Условия проведения

Исследование проведено на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер на основании решения Локального этического комитета ГБУЗ «ЧОККВД» (Протокол № 29 от 27.12.2018).

Лабораторные исследования проведены на базе ООО «Лаборатория Гемотест». Система менеджмента качества ООО «Лаборатория Гемотест» сертифицирована и соответствует требованиям ГОСТ Р ИСО 9001-2015 с учетом требований ГОСТ Р ИСО 15189-2015. У всех пациентов, обратившихся за получением медицинской помощи, проводился ретроспективный и проспективный анализ первичной медицинской документации.

Анализ социального статуса обследуемых показал, что в сравниваемых группах преобладала категория «служащие»: 55 (45,5%) среди пациентов со стрептодермией и 25 (50%) в группе контроля, 90% обследуемых имели постоянное место работы, 10% — самозанятые, 100% обследуемых имели высшее и среднее специальное образование. Все значимые для исследования данные анамнеза, иммунологического и биохимического исследования взяты из амбулаторных карт и историй болезни, зафиксированы в индивидуально разработанных картах, внесены в специально созданную статистическую базу данных для последующей обработки.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в один этап с 2018 по 2020 г., запланированная продолжительность периода включения в исследование составила 6 месяцев, продолжительность периода скрининга и набора групп исследования составила 6 месяцев, в ходе исследования смещения запланированных временных интервалов не происходило.

Материалы и методы

Клиническое исследование включало осмотр кожных покровов, уточнение характера воспалительного процесса поверхности кожи, выявление фликтен, эрозий, диффузного поражения гладкой кожи. При бактериологическом обследовании биоматериала, взятого с поверхности гладкой кожи, проводили культуральное

исследование биоматериала с определением видовой принадлежности выявленных микроорганизмов. Для этой цели материал был внесен на агары Мюллера — Хинтона, кровяной агар. В качестве общей неселективной среды был использован мясопептонный агар, а для выявления стафилококков в качестве селективной стафилококковой среды использовали маннитно-солевой агар.

Содержание цитокинов ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10 изучено в сыворотке крови, взятой натощак в утренний период. Определение концентрации цитокинов в сыворотке проведено методом иммуноферментного анализа с применением тест-систем НПО «Вектор» (Новосибирск, Россия): «Интерлейкин-2-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерферон- γ -ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-1 β -ИФА-БЕСТ». Референсными значениями, используемыми для сравнения полученных показателей, были данные здоровых людей.

Биохимические исследования включали определение активности супероксиддисмутазы, каталазы, содержания изопропанол- и гептан-растворимых первичных (диеновых конъюгатов), вторичных (кетодиенов) и конечных продуктов (сопряженных триенов) перекисного окисления липидов методом спектрофотометрии липидных экстрактов в плазме крови в модификации И.А. Волчегорского (1989).

Для проведения исследования первичных (диеновых конъюгатов), вторичных (кетодиенов) и конечных продуктов (сопряженных триенов, оснований Шиффа) продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фракции липидного экстракта плазмы крови была спектрофотометрически измерена оптическая плотность каждой фазы против соответствующего контроля при 220 нм, 232 нм (поглощение отражает содержание диеновых конъюгатов), 278 нм (отражает содержание кетодиенов и сопряженных триенов). Конечные продукты ПОЛ (основания Шиффа) определяли спектрофотометрически, путем замера оптической плотности при длине волны 400 нм. Расчет содержания продуктов перекисного окисления липидов проводили, соотнося величины соответствующих экстинкций к количеству липидов в пробе, к 1 мл исследуемой крови и 1 мл исследуемой пробы. Определение активности каталазы (мкат/л) проводили спектрофотометрически с использованием метода, основанного на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный продукт желтого цвета. Определение активности фермента супероксиддисмутазы (СОД) в плазме крови проводили спектрофотометрически с использованием метода, основанного на способности СОД конкурировать с нитросиним тетразолием (НСТ) за супероксиданионы. Определение активности каталазы проведено в соответствии с методом М.А. Королюка (1988). Исследование общего антиоксидантного статуса, расчетного параметра, включающего интегративный анализ нескольких показателей — супероксиддисмутазы эритроцитов, глутатионпероксидазы эритроцитов, глутатионредуктазы эритроцитов, — проведено в ООО «Лаборатория Гемотест».

Этическая экспертиза

Исследование проведено на основании решения Локального этического комитета ГБУЗ «ЧОККВД» (Протокол № 29 от 27.12.2018). Результаты проверки

протокола исследования признаны удовлетворительными, и результаты исследования рекомендованы к публикации.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки, представленный в исследовании, предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: данные, полученные во время исследований, были подвергнуты статистической обработке с использованием лицензионной программы Statistica 8.0 for Windows. Определяли значение медианы. Для проверки на нормальность распределения количественных показателей использовали критерий Колмогорова — Смирнова. Достоверность различий между показателями группы контроля и группами сравнения при отсутствии нормального распределения определяли с применением критерия Манна — Уитни, анализ процентного соотношения между показателями был рассчитан с использованием Z-критерия, уровень статистической значимости при $p < 0,05$ был достаточным, чтобы принять различия между группами как достоверные.

Результаты

Основные результаты исследования

У всех обследованных пациентов с клиническими признаками стрептодермии доминирующим патогеном на поверхности кожных покровов был *S. pyogenes* (100%), в различных сочетаниях методом микробиологического анализа были выявлены *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Pseudomonas*, *Proteus spp.*, *Candida albicans*.

В ходе исследования проанализирована концентрация цитокинов ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10 в периферической крови у больных с клиническими проявлениями стрептодермии, рассчитаны показатели соотношений провоспалительных и противовоспалительных цитокинов: ИФН- γ /ИЛ-10 и ИЛ-8/ИЛ-10, ФНО- α /ИЛ-10, ИЛ-1 β /ИЛ-10. У больных стрептодермией выявлено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов, основных эффекторов и участников запуска иммунного ответа. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов, относительно показателей здоровых, способствует усилению выраженности системных и локальных проявлений воспаления, содействуя формированию рецидива. Соотношение между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами ИФН- γ /ИЛ-10 и ИЛ-8/ИЛ-10, ФНО- α /ИЛ-10, ИЛ-1 β /ИЛ-10 достоверно отличалось от референсных показателей группы контроля и свидетельствует о дисбалансе про- и противовоспалительных цитокинов при пиодермии (табл. 1).

Содержание ИЛ-2 в сыворотке крови было снижено в 2,15 раза относительно контрольных показателей. Значение концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови у больных стрептодермией в 1,71 раза превышало показатели контрольной группы, что может свидетельствовать об увеличенной выработке провоспалительного цитокина ИЛ-10 в очаге воспаления и его компенсаторном поступлении в системный кровоток. Содержание ИФН- γ в крови в группе пациентов со стрептодермией было в 1,82 раза меньше по сравнению с контрольной группой, что, возможно, связано с нарушением дифференцировки и пролиферации клеток, ответственных

Таблица 1. Содержание цитокинов в сыворотке периферической крови пациентов с пиодермией
Table 1. The content of cytokines in the serum of peripheral blood of patients with pyoderma

Показатели Parameter	Больные с пиодермией, ассоциированной со <i>S. pyogenes</i> , n = 100 Patients with pyoderma associated with <i>S. pyogenes</i> , n = 100	Контрольная группа, n = 50 Control group, n = 50
ИЛ-2 (IL-2), пг/мл (pg/ml)	1,25 [1,13–1,37]*	2,69 [2,58–2,80]
ИЛ-10 (IL-10), пг/мл (pg/ml)	6,73 [6,51–6,95]*	3,94 [3,73–4,15]
ИФН-γ (IFN-γ), пг/мл (pg/ml)	6,03 [5,88–6,18]*	10,96 [10,41–11,51]
ИЛ-8 (IL-8), пг/мл (pg/ml)	17,06 [16,90–17,22]*	5,96 [5,68–6,24]
ФНО-α (TNF-α), пг/мл (pg/ml)	2,75 [2,60–2,90]*	1,48 [1,33–1,63]
ИЛ-1β (IL-1β), пг/мл (pg/ml)	7,65 [7,40–7,90]*	1,22 [1,07–1,37]
ФНО-α/ИЛ-10 (TNF-α/IL-10)	0,41 [0,28–0,54]*	0,31 [0,1–0,24]
ИФН-γ/ИЛ-10 (IFN-γ/IL-10)	0,89 [0,76–1,02]*	2,78 [2,22–3,34]
ИЛ-8/ИЛ-10 (IL-8/IL-10)	2,53 [1,88–3,18]*	1,51 [1,34–1,68]
ИЛ-1β/ИЛ-10 (IL-β/IL-10)	0,51 [0,44–0,58]*	0,31 [0,26–0,36]

Примечание. * Статистически значимые различия между группой больных пиодермией, ассоциированной со *S. pyogenes*, и контрольной группой ($p < 0,05$).

* Statistically significant differences between the group of patients with pyoderma associated with *S. pyogenes* and the control group ($p < 0.05$).

за синтез ИФН-γ при стрептодермии. Содержание ИЛ-8, хемотаксического фактора фагоцитов, у больных пиодермией было повышено в 2,85 раза по сравнению с контрольной группой, что связано с необходимостью индукции фагоцитов из маргинального пула для реализации фагоцитарных и киллинговых функций нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов. Содержание ФНО-α у больных пиодермией было повышено в 1,86 раза, что свидетельствует об остром периоде воспаления у данной категории больных.

Расчет соотношения ФНО-α/ИЛ-10, ИФН-γ/ИЛ-10, ИЛ-8/ИЛ-10 и вычисление коэффициентов показали отличие полученных значений от показателей контрольной группы, что свидетельствовало о преобладании провоспалительной активности у больных с пиодермией и было ранее представлено в опубликованных научных работах [10]. Соотношение ФНО-α/ИЛ-10 было повышено в 1,32 раза, ИФН-γ/ИЛ-10 снижено в 3,12 раза, ИЛ-8/ИЛ-10 повышено в 1,68 раза, соотношение ИЛ-1β/ИЛ-10 повышено в 1,14 раза по сравнению с контрольной группой.

В условиях острой воспалительной реакции, вызванной бактериальным патогеном, активные формы кислорода, вырабатываемые фагоцитами в процессе своего кислородзависимого метаболизма, высвобождаются, формируя патологические изменения, итогом которых может быть оксидативный стресс, приводящий к структурной дезорганизации мембран клеток и усилению процессов пероксидации фосфолипидов клеточных мембран [10]. У больных пиодермией стрептококковой этиологии в гептановой фракции фенольного экстракта цельной крови концентрации диеновых конъюгатов (первичных продуктов ПОЛ) выше на 12,27%, кетодиенов выше на 14,86% и сопряженных триенов на 18,23%, чем в контроле. В изопропанольной фракции липидного экстракта цельной крови количество диеновых конъюгатов было на 16,7% выше, содержание кетодиенов на 25,28% выше, сопряженных триенов

на 27,39% выше, оснований Шиффа на 10,91% выше относительно значений группы контроля.

Важность изучения ферментов антиоксидательной защиты СОД и КАТ и интегрального показателя общего антиоксидантного статуса продиктована ролью ферментов АОС в стабилизации и поддержании баланса системы «Перекисное окисление липидов (ПОЛ) / Антиоксидантная защита (АОЗ)». Активность ферментов АОЗ представлена в табл. 2. Содержание фермента супероксиддисмутазы в 1,81 раза ниже, чем в контроле, каталазы в 4,83 раза ниже, чем в контроле, общего антиоксидантного статуса в 1,04 раза ниже, чем в контроле, $p < 0,05$.

Обсуждение

Патогенез стрептодермий следует рассматривать в контексте взаимодействия факторов патогенности микроорганизма, состояния макроорганизма и внешней среды. Изучение содержания цитокинов в сыворотке крови больных стрептодермией выявило изменения со стороны количественного соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. У больных стрептодермией выявлено значительное снижение концентрации ИЛ-2 в сыворотке крови относительно контрольных показателей. Учитывая патогенетическую роль ИЛ-2 как регуляторного цитокина, участвующего в активации каскада провоспалительных реакций, пролиферации Т-лимфоцитов [11], дифференцировке и функционировании регуляторных Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+CD25+ [12], можно считать снижение концентрации ИЛ-2 одним из наиболее значимых событий в формировании иммунных нарушений при пиодермии стрептококковой природы, клинически приводящим к рецидивированию заболевания [13]. Происходящие при пиодермии стрептококковой этиологии события связаны с особенностями физиологии *S. pyogenes*, его длительной внутриклеточной персистенцией и ускользанием от механизмов врожденного и адаптивного

Таблица 2. Активность ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, каталазы и результаты общего антиоксидантного статуса (TAS) в периферической крови пациентов с пиодермией, ассоциированной со *S. pyogenes*
 Table 2. The activity of enzymes of antioxidant protection, total antioxidant status (TAS) in the blood serum of patients with pyoderma

Показатели Parameter	Больные с пиодермией, ассоциированной со <i>S. pyogenes</i> , n = 100 Patients with pyoderma associated with <i>S. pyogenes</i> , n = 100	Контрольная группа, n = 50 Control group, n = 50
Супероксиддисмутазы, ЕД/мл Superoxide dismutase, U/ ml	0,86 [0,73–0,99]*	1,58 [1,19–1,97]
Каталаза, мкат/л Catalase, mkat/l	4,19 [4,04–4,34]*	20,27 [19,22–21,32]
Общий антиоксидантный статус (TAS) Total antioxidant status (TAS)	1,28 [1,18–1,38]*	1,69 [1,57–1,81]

Примечание. * Статистически значимые различия между группой больных пиодермией и контрольной группой ($p < 0,05$).
 * Statistically significant differences between the group of patients with pyoderma and the control group ($p < 0.05$).

иммунного ответа, что выражается в дисрегуляции баланса вырабатываемых Т-лимфоцитами, моноцитами, нейтрофильными гранулоцитами цитокинов, а именно в повышении ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ-10, снижении ИФН- γ , ИЛ-2 и нарушении соотношения ФНО- α /ИЛ-10, ИФН- γ /ИЛ-10, ИЛ-8/ИЛ-10 [10, 14]. На фоне иммунного дисбаланса повышение концентрации провоспалительных цитокинов, усиливающих активность фагоцитов на выработку АФК, увеличивает концентрацию продуктов перекисного окисления липидов и снижает активность ферментов антиоксидантной защиты [15]. Цепь представленных взаимообусловленных событий характеризует особенности системного ответа макроорганизма при стрептодермии на метаболические нарушения, связанные с изменением целостности мембран иммунцитов. Снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы в крови у больных стрептодермией свидетельствует об угнетении антиоксидантной защиты и, возможно, связано с повышенным расходом этих ферментов для нейтрализации активных форм кислорода, выделяемых в результате «респираторного взрыва» фагоцитов в ответ на внеклеточный

и/или внутриклеточный паразитизм *S. pyogenes*. Таким образом, уменьшение антиокислительной активности в крови может выступать одной из причин увеличения содержания продуктов перекисного окисления липидов и служить маркерным показателем оксидативного стресса, возникающего при стрептодермии.

Заключение

На фоне поражения кожных покровов *S. pyogenes* выявлены нарушения гуморальных иммунных факторов, приводящих к угнетению процессов дифференцировки и функционирования клеточного звена врожденного и адаптивного иммунитета: снижение ИФН- γ , ИЛ-2, превышение ИЛ-10, ИЛ-8, ИЛ-1 β , ФНО- α . Зарегистрированы дисбаланс процессов липопероксидации клеточных мембран и угнетение активности ферментов антиоксидантной защиты при снижении общего антиоксидантного статуса пациентов. Выявленные нарушения обосновывают необходимость уточнения патогенетических изменений при стрептодермии и могут служить основанием для разработки персонализированных подходов к терапии. ■

Литература/References

1. Аксенова А.В., Абельдяев Д.В., Глушкова Е.В. Эпидемиологические аспекты стрептококковых и постстрептококковых заболеваний в Российской Федерации на современном этапе. *Клиницист*. 2020; 14(1-2):14–23 [Aksenova AV, Abel'dyaev DV, Glushkova EV. Epidemiologicheskie aspekty streptokokkovykh i poststreptokokkovykh zabolevanij v Rossijskoj Federacii na sovremennom etape. *Klinicist*. 2020; 14(1-2):14–23 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-14-23

2. Тотолян А.А. Прошлое и настоящее *Streptococcus pyogenes*: некоторые факторы патогенности и их генетическое детерминирование. *Вестник РАМН*. 2015. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/proshloe-i-nastoyashee-streptococcus-pyogenes-nekotorye-factory-patogennosti-i-ih-geneticheskoe-determinirovanie> (Дата обращения: 17.07.2021) [Totolyan AA. Proshloe i nastoyashee *Streptococcus pyogenes*: nekotorye factory patogennosti i ih geneticheskoe determinirovanie. *Vestnik RAMN*. 2015. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/proshloe-i-nastoyashee-streptococcus-pyogenes-nekotorye-factory-patogennosti-i-ih-geneticheskoe-determinirovanie>

pyogenes-nekotorye factory-patogennosti-i-ih-geneticheskoe-determinirovanie (Дата obrashcheniya: 17.07.2021) (In Russ.)]

3. Брико Н.И., Глушкова Е.В. Состояние и тенденции эпидемической ситуации по стрептококковой (группы А) инфекции в России в последние годы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2018;1:10–16. [Briko NI, Glushkova EV. Sostoyanie i tendencii epidemicheskoy situacii po streptokokkovoj (gruppy A) infekcii v Rossii v poslednie gody. *Zurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 2018;1:10–16 (In Russ.)] doi: 10.36233/0372-9311-2018-1-10-16

4. Nelson DC, Garbe J, Collin M. Cysteine proteinase SpeB from *Streptococcus pyogenes* — a potent modifier of immunologically important host and bacterial proteins. *Biol. Chem*. 2011;392:1077–1088.

5. Lannergard J, Gustafson M, Waldemarsson J, Norrby-Teglund A, Stalhammar-Carlemalm M and Lindahl G. The hypervariable region of *Streptococcus pyogenes* M protein escapes antibody attack by antigenic variation and weak immunogenicity. *Cell Host. & Microbe*. 2011;10:147–157.

6. Hanski E, Caparon M, Protein F. A fibronectin-binding protein, is an adhesin of the group A streptococcus *Streptococcus pyogenes*. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:6172–6176

7. Фрейдлин И.С., Старикова Э.А., Лебедева А.М. Преодоление защитных функций макрофагов факторами вирулентности *Streptococcus pyogenes*. Бюллетень сибирской медицины. 2019;18(1):109–118. [Frejdlin IS, Starikova EA, Lebedeva AM. Preodolenie zashchitnykh funkcij makrofagov faktorami virulentnosti *Streptococcus pyogenes*. Byulleten' sibirskoj mediciny. 2019;18(1):109–118 (In Russ.)] doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-109-118

8. Колонова К.Н., Лашманова Е.В. Активация липопероксида-ции и изменения цитокинового профиля — как проявление синдрома системного воспалительного ответа. ВММК. 2020. 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktivatsiya-lipoperoksidatsii-i-izmeneniya-tsitokinovogo-profilja-kak-proyavlenie-sindroma-sistemnogo-vozpалitel'nogo-otveta> (Дата обращения: 29.08.2021). [Kolonova KN, Lashmanova EV. Aktivaciya lipoperoksidacii i izmeneniya citokinovogo profilja — kak proyavlenie sindroma sistemnogo vozpалitel'nogo otveta. ВММК. 2020. 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktivatsiya-lipoperoksidatsii-i-izmeneniya-tsitokinovogo-profilja-kak-proyavlenie-sindroma-sistemnogo-vozpалitel'nogo-otveta> (Data obrashcheniya: 29.08.2021) (In Russ.)]

9. Старикова Э.А., Соколов А.В., Бутова Л.А., Фрейдлин И.С. Иммуносупрессорные эффекты аргининдеиминазы *Streptococcus pyogenes*. Медицинская иммунология. 2015;17(4):303–318. [Starikova EA, Sokolov AV, Burova LA, Frejdlin IS. Immunosuppressornye efekty arginindeiminazy *Streptococcus pyogenes*. Medicinskaya immunologiya. 2015;17(4):303–318 (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-303-318

10. Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Красников В.Е. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях. Тихоокеанский медицинский журнал. 2008;3:24–29. [Markelova EV, Kostjushko AV, Krasnikov VE. Patogeneticheskaja rol' narushenij v sisteme citokinov pri infekcionno-vozpалitel'nyh zaboлеvanijah. Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2008;3:24–29 (In Russ.)]

11. Zheleznikova GF. Regulatory T cells in immune response to infection. Journal Infectology. 2011;3(1):6–13. doi: 10.22625/2072-6732-2011-3-1-6-13

12. Refaeli Y, Van Parijs L, London CA. Biochemical mechanisms of IL-2-regulated Fas-mediated T cell apoptosis // Immunity. 1998;8(5):615–623.

13. Мюльберг А.А., Гришина Т.В., Жмайлова-Сеник О.В. Регуляция гена интерлейкина-2. Biological Communications. 2009. 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/regulyatsiya-gena-interleykina-2> (Дата обращения: 18.07.2021). [Myul'berg AA, Grishina TV, Zhmajlova-Senik OV. Regulyaciya gena interleykina-2. Biological Communications. 2009. 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/regulyatsiya-gena-interleykina-2> (In Russ.)]

14. Tian Y, Seumois G, De-Oliveira-Pinto LM, Mateus J, Herrera-de la Mata S, Kim C, et al. Molecular Signatures of Dengue Virus-Specific IL-10/IFN- Co-producing CD4 T Cells and Their Association with Dengue Disease. Cell Rep. 2019;29(13):4482–4495.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.11.098

15. Лакницкая А.О. Современное представление об этиологии, клинической картине, патогенезе, методах терапии стрептодермий. Терапевт. 2020;3:64–70. [Laknickaya AO. Sovremennoe predstavlenie ob etiologii, klinicheskoj kartine, patogeneze, metodah terapii streptodermij. Terapevt. 2020;3:64–70 (In Russ.)]

Участие авторов: поисково-аналитическая работа, проведение исследования, статистические расчеты, написание статьи — О.А. Гизингер; дизайн, проведение исследования, обоснование методов исследования, написание статьи — О.Р. Зиганшин.

Authors' participation: search and analytical work, conducting research, statistical analysis, writing an article — Oksana A. Gizinger, concept and design, conducting research, justification of research methods, writing an article — Oleg R. Ziganshin.

Информация об авторах

***Гизингер Оксана Анатольевна** — д.б.н., профессор; адрес: 117049, г. Москва, Российская Федерация, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9302-0155>; eLibrary SPIN-код: 7205-1836; e-mail: OGizinger@gmail.com

Зиганшин Олег Раисович — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>; eLibrary SPIN-код: 5339-2533; e-mail: ziganshin_oleg@mail.ru

Information about the authors

***Oksana A. Gizinger** — Dr. Sci. (Biol.), Professor; address: 8 Miklukho-Maclay street, 117198, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9302-0155>; eLibrary SPIN-код: 7205-1836; e-mail: OGizinger@gmail.com

Oleg R. Ziganshin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>; eLibrary SPIN-код: 5339-2533; e-mail: ziganshin_oleg@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 23.07.2021

Принята к публикации: 15.11.2021

Дата публикации: 20.02.2022

Submitted: 23.07.2021

Accepted: 15.11.2021

Published: 20.02.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1253>

Оценка эффективности применения геля Постакнетин в терапии симптомокомплекса постакне с помощью аппарата ANTERA 3D

© Скрылова К.А.*, Хардикова С.А., Портнягина Н.Е.

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

Обоснование. Симптомокомплекс постакне встречается в исходе вульгарных угрей в 40% случаев. В последнее время отмечается тенденция к «взрослению» акне. Для коррекции элементов постакне в настоящее время в арсенале врача-дерматолога и врача-косметолога множество методик, однако большинство процедур для коррекции элементов постакне имеют возрастные ограничения, часть процедур сопровождаются выраженной болезненностью и наличием реабилитационного периода, а также немаловажное значение имеет экономическая составляющая данных процедур. Для лечения симптомокомплекса постакне должны применяться методы, обладающие высокой эффективностью и доступностью для пациентов. В большинстве случаев оценка клинической эффективности лечения носит субъективный характер как для врача, так и для пациента. Фотодокументация также не во всех случаях оказывается достоверным способом представления качества и эффективности лечения. Использование для подтверждения эффективности лечения аппаратных методов количественной оценки выраженности показателей заболевания повышает комплаентность пациента.

Цель исследования. Оценка эффективности геля Постакнетин в терапии симптомокомплекса постакне с помощью аппарата ANTERA 3D.

Методы. Под наблюдением находились 12 пациентов от 18 до 28 лет с наличием симптомокомплекса постакне. Исследование проводилось на базе кафедры дерматовенерологии СибГМУ и медицинского центра «Эстетик» г. Томска. Весь период исследования пациенты наносили гель Постакнетин на одну половину лица. Схема лечения: гель Постакнетин наносили тонким слоем, точно на элементы постакне 2 раза в сутки. Продолжительность лечения составляла 28 дней. Для оценки клинической эффективности проводилось фотодокументирование, трехмерный анализ поверхности кожи на аппарате ANTERA 3D и статистический анализ.

Результаты. Выраженность красноты у 12 пациентов на стороне использования геля Постакнетин до проведения исследования составила $117,200 \pm 0,424$, спустя 1 месяц после использования геля отмечается достоверное снижение уровня показателя до $95,900 \pm 0,849$ ($p < 0,05$). Выраженность пигментации до использования геля Постакнетин и через 1 месяц после использования составила $56,950 \pm 0,919$ и $46,600 \pm 0,424$ соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует о достоверном снижении выраженности пигментации. Среднее значение индекса объема до проведения исследования составило $9,350 \pm 0,212$, спустя 28 дней индекс объема снизился до $6,750 \pm 0,071$ соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. В результате проводимого исследования установлено с помощью аппарата ANTERA 3D, что использование геля Постакнетин в течение 28 дней приводит к регрессу показателей элементов постакне.

Ключевые слова: **постакне, Постакнетин, акне.**

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

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

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

Для цитирования: Скрылова К.А., Хардикова С.А., Портнягина Н.Е. Оценка эффективности применения геля Постакнетин в терапии симптомокомплекса постакне с помощью аппарата ANTERA 3D. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(1):50–57. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1253>



Evaluation of the effectiveness of the use of Postacnetin gel in the therapy of the postacne symptom complex using the device ANTERA 3D

© Ksenya A. Skrylova*, Svetlana A. Khardikova, Natalya E. Portnyagina

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

Background. The postacne symptom complex occurs in the outcome of vulgar acne in 40% of cases. Recently, there has been a tendency to “grow up” acne. Currently, there are many methods in the arsenal of a dermatologist and a cosmetologist for correcting post-acne elements, but most of the procedures for correcting postacne elements have age restrictions, some of the procedures are accompanied by severe pain and the presence of a rehabilitation period, and the economic component of these procedures is also of great importance. Therefore, for the treatment of the post-acne symptom complex, there should be methods that are highly effective and accessible to patients. In most cases, the assessment of the clinical effectiveness of treatment is subjective, both for the doctor and for the patient. Photo documentation is also not in all cases a reliable way to represent the quality and effectiveness of treatment. Consequently, the use of hardware methods for quantifying the severity of disease indicators to confirm the effectiveness of treatment increases the patient's compliance.

Aims. Evaluation of the effectiveness of Postacnetin gel in the treatment of postacne symptom complex, using the ANTERA 3D device.

Materials and methods. 12 patients aged 18 to 28 years with the presence of postacne symptoms were under observation. The study was conducted on the basis of the Department of Dermatovenereology of SibSMU and the medical center “Estetik” in Tomsk. During the entire study period, patients applied Postacnetin gel to one half of the face. Treatment regimen: Postacnetin gel was applied in a thin layer, point-by-point on the postacne elements 2 times a day. The duration of treatment was 28 days. To assess the clinical effectiveness, photo documentation, three-dimensional analysis of the skin surface on the ANTERA 3D device and statistical analysis were performed.

Results. The average level of redness in 12 patients on the side of using Postacnetin gel before the study was 117.200 ± 0.424 , 1 month after using the gel, there was a significant decrease in the level of the indicator to 95.900 ± 0.849 ($p < 0.05$). The average value of the pigmentation level before using the Postacnetin gel and 1 month after use was 56.950 ± 0.919 and 46.600 ± 0.424 , respectively ($p < 0.05$). This indicates a significant decrease in the level of pigmentation. The average value of the volume index before the study was 9.350 ± 0.212 , after 28 days the volume index decreased to 6.750 ± 0.071 , respectively ($p < 0.05$).

Conclusions. As a result of the conducted research, it was established with the help of the ANTERA 3D device that the use of Postacne gel for 28 days leads to a regression of the indicators of postacne elements.

Keywords: postacne, Postacnetin gel, acne.

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

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

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

For citation: Skrylova KA, Khardikova SA, Portnyagina NE. Evaluation of the effectiveness of the use of Postacnetin gel in the therapy of the postacne symptom complex using the device ANTERA 3D. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(1):50–57. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1253>



Обоснование

Симптомокомплекс постакне объединяет следующие явления: рубцовые деформации, поствоспалительные гипер- и депигментации и застойный эритему, образовавшиеся после разрешения морфологических элементов вульгарных угрей. Симптомокомплекс постакне встречается в исходе вульгарных угрей в 40% случаев [1]. Вульгарные угри (акне) — это хроническое кожное заболевание, распространенность которого достигает 80–85% среди подростков и молодых взрослых [2, 3]. В последнее время отмечается тенденция к «взрослению» акне. У 12% женщин и 3% мужчин заболевание длится в среднем до 44 лет [4].

В патогенезе акне имеет значение хроническое воспаление, которое вызывает повреждение дермального коллагена, что приводит к образованию рубцов. Частота встречаемости рубцов от акне составляет до 95%. У большинства пациентов в 80–90% происходит потеря коллагена, что приводит к формированию атрофических рубцов, чаще на лице, реже на теле, тогда как у меньшинства из них наблюдаются гипертрофические и келоидные рубцы [5, 6].

Одним из факторов, влияющих на формирование рубцов постакне, является генетическая предрасположенность. Согласно результатам исследования Н.Е. Мантуровой с соавт., при изучении полиморфизма генов выявлены предикторы развития рубцов постакне: высокое значение шифра аллелей генов *Col1A2*, *MMP3*, среднее значение шифра аллелей генов *ESR1*, *MMP1*, *MMP7* [7].

В патогенезе формирования симптомокомплекса постакне имеет значение глубина повреждения: эритема и пигментация являются результатом эпидермальной травматизации, тогда как рубцы — дермальной. В течении раневого процесса выделяют три этапа: воспаление, формирование грануляционной ткани, ремоделирование матрикса. На этапе воспаления первичная вазоконстрикция сменяется вазодилатацией. При этом может происходить стимуляция меланогенеза, формирование диспигментаций и застойных воспалительных пятен. На втором этапе происходит рост капилляров (неоваскуляризация), на 3–5-й день начинается синтез фибробластами нового коллагена. Первоначально в очаге преобладает коллаген III типа (80%) с небольшим количеством коллагена I типа (20%), при созревании рубца их соотношение меняется на противоположное. Также начинают активно пролиферировать кератиноциты, постепенно мигрируя в рану и участвуя в удалении фибриноидного экссудата. На третьем этапе, который протекает длительно (недели, месяцы), происходит реконструирование матрикса [1, 8].

В патогенезе рубцов постакне имеет значение нарушение баланса металлопротеиназ MMPs (MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-13, proMMP-1, proMMP-9), отвечающих за архитектуру внеклеточного матрикса и их тканевых ингибиторов TIMPs. А также большую роль играет пептидогликан клеточной стенки *S. acnes*, который посредством генной экспрессии синтеза proMMP-2 усиливает деградацию экстрацеллюлярного матрикса [6].

Большую роль в формировании и персистенции воспалительного процесса при акне отводят иммунным механизмам. Ключевую роль в поддержании воспалительной реакции играют провоспалительные цитокины ИЛ-8 и ФНО- α . Помимо этого, происходит активация toll-C. *acnes*-подобных рецепторов TLR-2 и TLR-4, анти-

микробных пептидов, матриксных металлопротеиназ, активация синтеза иммунокомпетентными клетками кожи и клетками эпидермиса провоспалительных цитокинов интерлейкина ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12. Все это приводит к разрушению матрикса дермы [9].

В патологический процесс при акне вовлечены участки тела с высокой концентрацией сальных желез, поэтому наиболее пораженными участками являются лицо, спина и грудь. Но в большинстве случаев при акне, в отличие от многих других дерматозов, поражается кожа лица. Так, согласно данным Hazarika N. с соавт., при исследовании 100 пациентов наиболее распространенным (60%) было вовлечение лица, в то время как множественное вовлечение кожи лица, груди и спины наблюдалось в 37% случаев [10]. Преимущественная локализация патологического процесса на коже лица, являющегося одним из основных звеньев межличностной и социальной коммуникации, приводит к нарушению психического самочувствия этих больных. Большинство таких расстройств не корректируется после излечения, а явления постакне могут способствовать формированию аффективных состояний на длительный срок [11].

Наличие акне, оказывая психологическое влияние на пациентов, может вызывать тревогу, депрессию, социальную дезадаптацию, межличностные и производственные трудности. Наличие дефектов внешности всегда заметно и может стимулировать развитие дисморфофобии — психического расстройства невротического уровня, проявляющегося боязнью мнимого внешнего уродства, либо развитие дисморфомании — психического расстройства с убежденностью в наличии физического недостатка или уродства [12].

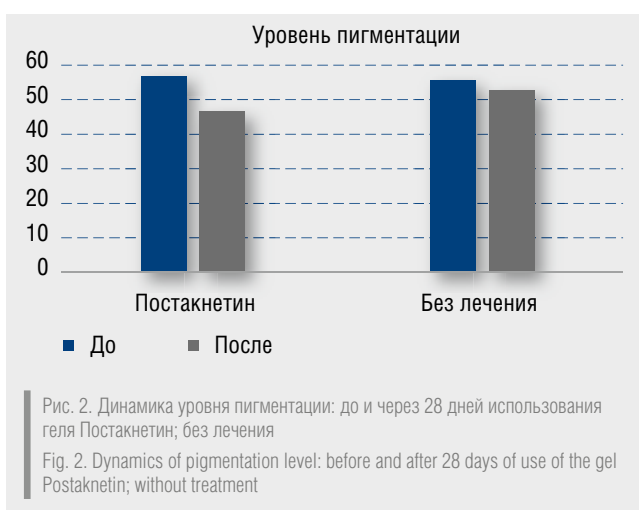
Даже после регресса элементов акне психологические расстройства сохраняются из-за наличия рубцов постакне, которые с течением времени часто ухудшаются по мере развития естественного процесса старения кожи. Эмоциональный дисбаланс, который возникает от воздействия акне и рубцов постакне, F.T. Lauer mann и соавт. сравнивают с такими системными заболеваниями, как диабет, астма, артрит и эпилепсия [13].

Также наличие симптомокомплекса постакне уже после разрешения воспалительных элементов является основным фактором неудовлетворенности терапией и снижения качества жизни у данной категории пациентов [7].

По данным ряда авторов, рубцы постакне могут привести к физическому и психологическому стрессу, особенно у молодых людей, что приводит к низкой самооценке, снижению успеваемости, снижению качества жизни, а также могут быть фактором риска депрессии и даже самоубийства [3, 5, 10].

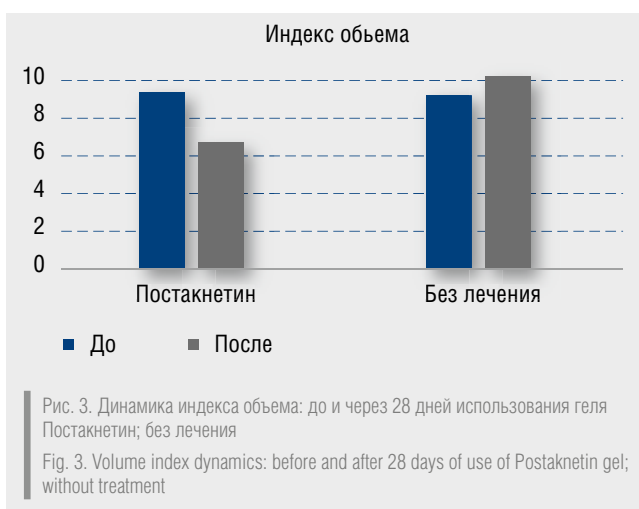
S.Y. Chuañ с соавт. в исследовании влияния рубцов постакне на качество жизни молодых пациентов, преимущественно студентов и военнослужащих, показали значительное негативное влияние на психологическое благополучие. Поэтому пациенты (26%) были готовы пожертвовать годом своей жизни, а 21% был готов заплатить 2000 сингапурских долларов (SGD), чтобы избавиться от рубцов постакне. По сравнению с другими исследованиями на Западе, это выше, чем у розацеа (SGD 821), но ниже, чем у витилиго (SGD 3284) [14].

Для коррекции элементов постакне в настоящее время в арсенале врача-дерматолога и врача-косметолога присутствуют такие методики, как мезотерапия (инъекции препаратов, содержащих микроэлементы (сера, цинк, германий и др.), витамины (рибофлавин, фолиевая



кислота, аскорбиновая кислота), аминокислоты (лизин)); биоревитализация (инъекции препаратов нестабилизированной гиалуроновой кислоты, инъекции богатой тромбоцитами плазмы, инъекции препарата Meso-Xanthin F199™); химические пилинги (гликолевой кислотой 70%, салициловой кислотой 30%, пировиноградной кислотой 40–70%, трихлоруксусной кислотой (ТСА) 20–35%); высокоинтенсивные лазерные технологии для проведения аблятивных (CO₂-лазер, Er: YAG, 2940 нм) и неаблятивных (Nd: YAG, Er: YAG, Er: Glass, диодный лазер 1450 нм, PDL и др.) процедур [1]. Необходимо отметить, что большинство из вышеперечисленных процедур для коррекции элементов постакне имеют возрастные ограничения (инъекционные и лазерные методики), часть процедур сопровождается выраженной болезненностью и наличием реабилитационного периода (инъекционные процедуры, лазерные методики, пилинги), также немаловажное значение имеет экономическая составляющая данных процедур. Именно поэтому для лечения симптомокомплекса постакне должны применяться методы, обладающие высокой эффективностью и доступностью для пациентов. В большинстве случаев оценка клинической эффективности лечения носит субъективный характер как для врача, так и для пациента. Фотодокументация также не во всех случаях оказывается достоверным способом представления качества и эффективности лечения. Следовательно, использование для подтверждения эффективности лечения аппаратных методов количественной оценки выраженности показателей заболевания повышает комплаентность пациента.

С этой целью нами проведена оценка клинической эффективности геля Постакнетин у пациентов с признаками симптомокомплекса постакне на аппарате ANTERA 3D. Возможности компьютерной программы аппарата ANTERA 3D позволяют создавать на основе серии из множества снимков компьютерную 3D-модель поверхности кожи, которая позволяет оценить степень изменений рельефа. Различное по типу освещению позволяет выявить пигментацию и сосудистые дефекты, в том числе те, которые плохо фиксируются обычной фотосъемкой. Аппарат ANTERA 3D широко используется в медицине для оценки эффективности лечения дерматологической



патологии. В исследовании L.P. Celia с соавт. была проведена объективная оценка эффективности лечения рубцов постакне методом микроидлинга с последующим нанесением лечебной маски с помощью снимков, сделанных на аппарате ANTERA 3D [15]. С. Cantisani с соавт. в своем исследовании подтвердили эффективность лечения актинического кератоза методом фотодинамической терапии путем динамического наблюдения за выраженностью красноты и пигментации у пациентов на аппарате ANTERA 3D [16].

Цель исследования: оценка эффективности геля Постакнетин в терапии симптомокомплекса постакне с помощью аппарата ANTERA 3D.

Методы

Дизайн исследования

Проведено открытое наблюдательное исследование с нанесением испытуемого препарата и оценкой его эффективности по методике split-face. Под наблюдением находились 12 пациентов от 18 до 28 лет с проявлениями симптомокомплекса постакне в виде гиперпигментированных пятен, пятен поствоспалительной эритемы и рубцов постакне. Средний возраст пациентов составлял 21 год. Распределение по полу составило 9 (75%) женщин (примеры клинических случаев представлены на рис. 4–6) и 3 (25%) мужчин.

Критерии соответствия

В исследование были включены пациенты, которые имели клинические проявления только симптомокомплекса постакне в виде гиперпигментированных пятен, пятен поствоспалительной эритемы и рубцов постакне. Пациенты с диагнозом угри обыкновенные, имеющие проявления легкой, средней, тяжелой степени и получающие местное или системное лечение, в исследование включены не были.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе кафедры дерматовенерологии СибГМУ и медицинского центра «Эстетик» г. Томска.

Продолжительность исследования

Продолжительность лечения составляла 28 дней.

Описание медицинского вмешательства

Весь период исследования пациенты наносили гель Постакнетин на одну половину лица. Схема лечения: гель Постакнетин наносили тонким слоем, точно на элементы постакне 2 раза в сутки. Пациенты, которые одновременно проходили терапию акне, наносили гель после очищения кожи, утром и вечером, в первую очередь, перед нанесением лекарственных средств.

Исходы исследования

Основной исход исследования: в результате проводимого исследования у пациентов на стороне использования геля Постакнетин отмечается достоверное снижение уровня красноты (выраженности поствоспалительной эритемы), уровня пигментации и индекса объема (таблица).

Субъективно все пациенты отмечали улучшение состояния кожи лица в виде уменьшения поствоспалительной эритемы, пигментации и выравнивания рельефа кожи.

Методы регистрации исходов

Для оценки клинической эффективности проводили фотодокументирование до и через 1 месяц использования геля Постакнетин. Также для оценки результатов использовался аппарат для трехмерного анализа поверхности кожи ANTERA 3D. Принцип работы ANTERA 3D — сканирование кожи светом разных длин волн и разного направления с последующим выстраиванием трехмерной модели кожи.

На аппарате проводили оценку таких показателей, как выраженность красноты кожи (выраженность поствоспалительной эритемы), выраженность пигментации кожи (выраженность поствоспалительной пигментации) и индекс объема (средняя величина между выступающей частью над уровнем кожи и западающей частью кожи, измеряемая в мм, в зоне локализации рубцов постакне).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: статистическая мощность выборки оценивалась с помощью номограммы Альтмана [17]. Выборка из 12 пациентов была признана достаточной для того, чтобы сделать обоснованные выводы.

Для статистического анализа данных был произведен расчет парного t-критерия Стьюдента, который использовался для сравнения эффективности до и после лечения, и $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

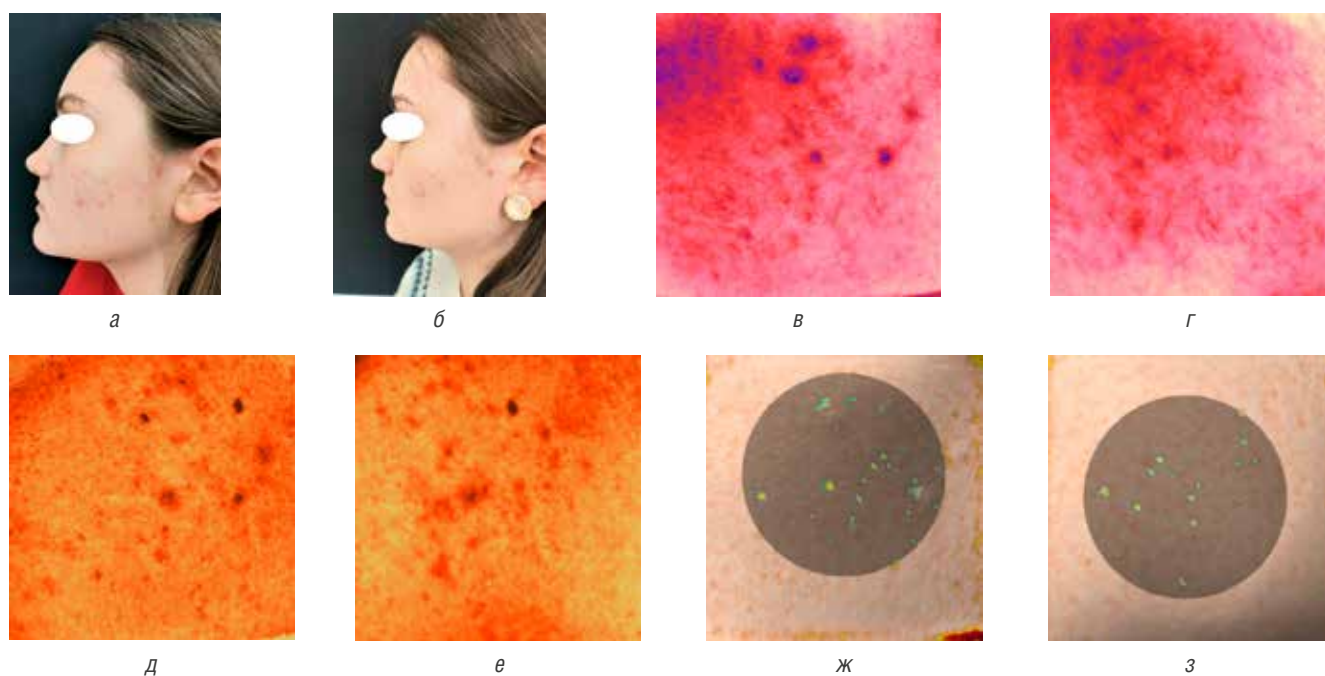


Рис. 4. Пациентка 20 лет с наличием симптомокомплекса постакне: а — до лечения; б — через 28 дней использования геля Постакнетин; в — уровень пигментации до лечения; г — уровень пигментации после лечения; д — уровень красноты до лечения; е — уровень красноты после лечения; ж — индекс объема до лечения; з — индекс объема после лечения

Fig. 4. Patient 20 years old with a postacne symptom complex; a — before treatment; b — after 28 days of using the Postaknetin gel; c — level of pigmentation before treatment; d — level of pigmentation after treatment; e — level of redness before treatment; f — level of redness after treatment; g — index of the volume before treatment; h — index of volume after treatment

Результаты

Основные результаты исследования

Выраженность красноты у 12 пациентов на стороне использования геля Постакнетин до проведения исследования составила $117,200 \pm 0,424$ у.е., спустя 1 месяц после использования геля отмечается достоверное сни-

жение выраженности показателя до $95,900 \pm 0,849$ у.е. ($p < 0,05$). Выраженность пигментации до использования геля Постакнетин и через 1 месяц после использования составила $56,950 \pm 0,919$ у.е. и $46,600 \pm 0,424$ у.е. соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует о достоверном снижении выраженности пигментации. Среднее

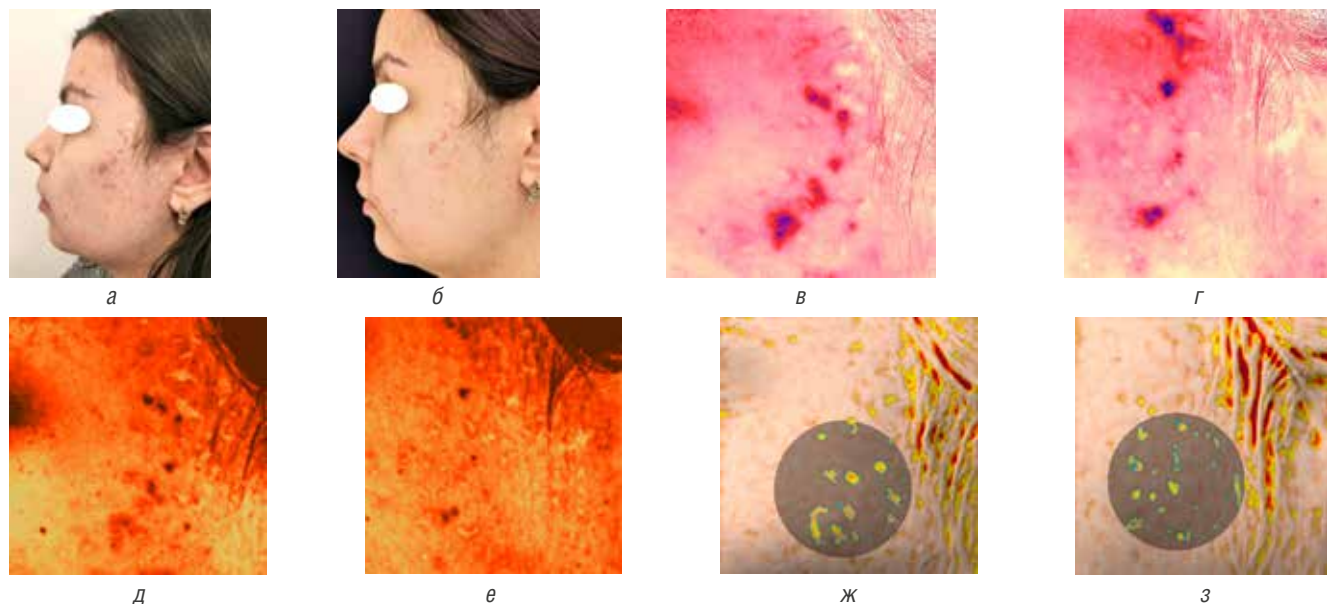


Рис. 5. Пациентка 21 года с наличием симптомокомплекса постакне: *a* — до лечения; *b* — через 28 дней использования геля Постакнетин; *v* — уровень пигментации до лечения; *g* — уровень пигментации после лечения; *d* — уровень красноты до лечения; *e* — уровень красноты после лечения; *ж* — индекс объема до лечения; *з* — индекс объема после лечения

Fig. 5. The patient is 21 years old with a postacne symptom complex: *a* — before treatment; *b* — after 28 days of using the Postaknetin gel; *c* — level of pigmentation before treatment; *d* — level of pigmentation after treatment; *e* — level of redness before treatment; *f* — level of redness after treatment; *g* — index of the volume before treatment; *h* — index of volume after treatment

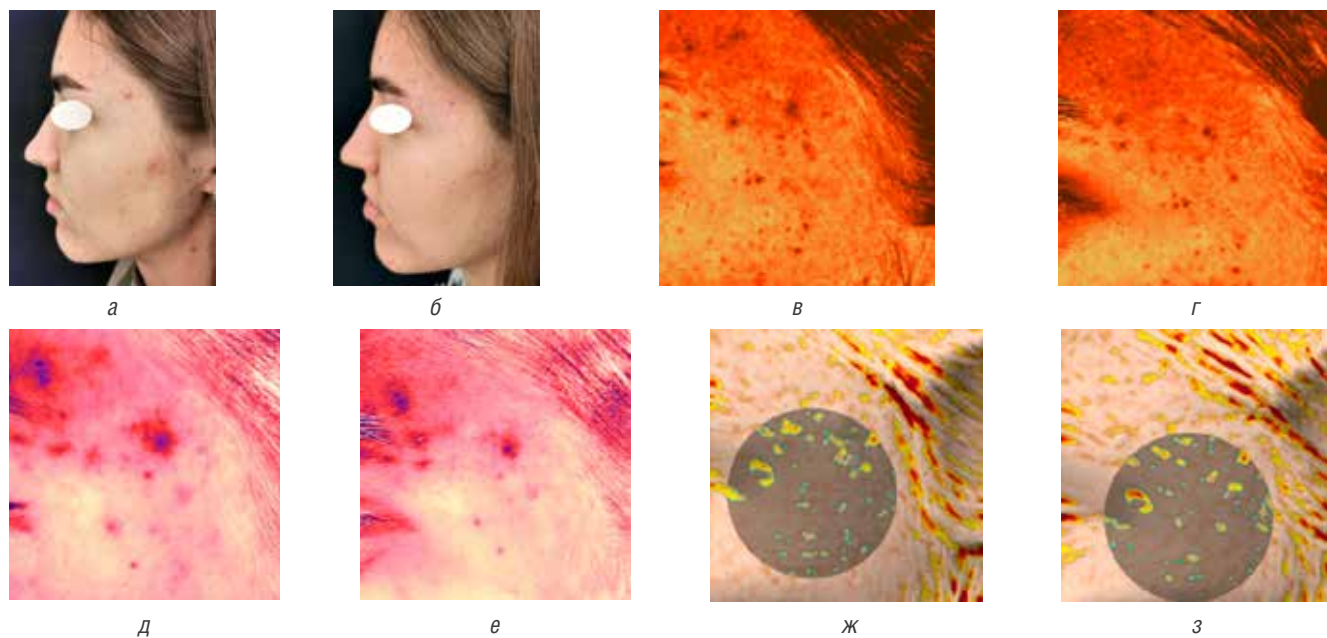


Рис. 6. Пациентка 19 лет с наличием симптомокомплекса постакне: *a* — до лечения; *b* — через 28 дней использования геля Постакнетин; *v* — уровень пигментации до лечения; *g* — уровень пигментации после лечения; *d* — уровень красноты до лечения; *e* — уровень красноты после лечения; *ж* — индекс объема до лечения; *з* — индекс объема после лечения

Fig. 6. The patient is 19 years old with a postacne symptom complex: *a* — before treatment; *b* — after 28 days of using the Postaknetin gel; *c* — level of pigmentation before treatment; *d* — level of pigmentation after treatment; *e* — level of redness before treatment; *f* — level of redness after treatment; *g* — index of the volume before treatment; *h* — index of volume after treatment

Таблица. Измерение показателей до и через 28 дней использования геля Постакнетин
Table. Measuring the indicators before and after 28 days of using the Postaknetin gel

Измеряемый показатель / Measured	Исходный уровень / Original level	После лечения на стороне использования геля Постакнетин / After treatment on the side of using the Postaknetin gel
Уровень красноты	117,200 ± 0,424	95,900 ± 0,849*
Уровень пигментации	56,950 ± 0,919	46,600 ± 0,424*
Индекс объема	9,350 ± 0,212	6,750 ± 0,071*

* Сравнение результатов до и после $p < 0,05$.

значение индекса объема до проведения исследования составило $9,350 \pm 0,212$ мм, спустя 28 дней индекс объема снизился до $6,750 \pm 0,071$ мм ($p < 0,05$), см. таблицу.

На стороне, где не использовался гель Постакнетин, достоверного снижения выраженности красноты, выраженности пигментации и показателя объемов через 28 дней не наблюдалось. Выраженность красноты до и после проведения исследования составила $113,750 \pm 9,245$ у.е. и $111,583 \pm 9,030$ у.е. соответственно. Выраженность пигментации до и после проведения исследования составила $53,417 \pm 4,944$ у.е. и $52,917 \pm 5,125$ у.е. соответственно. Произошло увеличение индекса объема после исследования: $9,213 \pm 1,435$ мм до начала исследования и $10,226 \pm 1,754$ мм после исследования ($p < 0,01$).

Обсуждение

Обсуждение основного результата исследования

В результате исследования отмечается уменьшение проявлений симптомокомплекса постакне в виде снижения выраженности красноты, пигментации и индекса объема на коже в местах применения геля Постакнетин. В патогенезе проявлений симптомокомплекса постакне большую роль играет наличие воспалительного процесса. Эффективность геля Постакнетин можно объяснить содержанием в геле таких компонентов, как ниацинамид, *Allium cepa bulb extract* (экстракт луковец лука репчатого), *Glycosaminoglycans* (Мукополисахарид полисульфат).

Ниацинамид улучшает микроциркуляцию, блокирует меланогенез, оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие. *Allium cepa bulb extract* (экстракт луковец лука репчатого) оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие. *Glycosaminoglycans*

(Мукополисахарид полисульфат) оказывает противовоспалительный эффект. Улучшение процессов регенерации происходит за счет воздействия аллантаина, *Glycosaminoglycans* (Мукополисахарид полисульфат), экстракта луковец лука репчатого.

На стороне применения геля Постакнетин не было отмечено появления новых воспалительных элементов, вероятно, в том числе и за счет содержания в геле пионина, который оказывает противомикробное и противогрибковое действие.

Заключение

В результате проводимого исследования установлено, что использование геля Постакнетин в течение 28 дней приводит к регрессу показателей элементов постакне, в частности, к уменьшению уровня гиперпигментации, поствоспалительной эритемы и уменьшению объемов рубцов постакне. В ходе исследования побочных явлений не наблюдалось. Эффективность использования геля Постакнетин подтверждена объективной оценкой клинической картины, фотодокументированием и методом количественной оценки выраженности симптомокомплекса постакне на аппарате ANTERA 3D.

Эффективность использования геля Постакнетин для коррекции клинических проявлений симптомокомплекса постакне, отсутствие возрастных ограничений и побочных проявлений, а также доступность в сравнении с большинством существующих методик для коррекции проявлений симптомокомплекса постакне подтверждают целесообразность включения его в клиническую практику врача-дерматолога и врача-косметолога. ■

Литература/References

1. Свечникова Е.В., Дубина Л.Х., Кожина К.В. Современные представления о постакне. Новые возможности коррекций. Москва: Медицинский Альманах. 2018;3(54):137–140. [Svechnikova EV, Dubina LH, Kozhina KV. A contemporary view of pitted acne scars. New correction options. Moscow: Medical Almanac. 2018;3(54):137–140 (In Russ.)]
2. Elman MA. New lightening approach to acne treatment-combining therapy modalities for maximizing acne treatment: Phototherapy (LHE™), drugs, skin rejuvenation and skin tightening. *Laser Therapy*. 2011;20(1):35–37. doi: 10.5978/islsm.20.35
3. Kravvas G, Al-Niaimi FA. Systematic review of treatments for acne scarring. Part 1: Non-energy-based techniques. *Scars Burns & Healing*. 2017. doi: 10.1177/2059513117695312

4. Каминская Т.В., Маруев М.Б., Раковецкая О.Г., Корнюшина Н.И., Зотова Е.Б., Шкурина О.А. и др. Современные аспекты комбинированной наружной терапии акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;15(4):65–72. [Kaminskaya TV, Maruev MB, Rakovetskaya OG, Korniyushina NI, Zotova EB, Shkurina OA, et al. Current aspects of the combined topical treatment of acne. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2016;15(4):65–72 (In Russ.)]. doi: 10.17116/klinderma201615465-72

5. Agrawal DA, Khunger NA. Morphological Study of Acne Scarring and Its Relationship between Severity and Treatment of Active Acne. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2020;13(3):210–216. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_177_19

6. Круглова Л.С., Колчева П.А., Корчажкина Н.Б. Обзор современных методов коррекции рубцов постакне. Вестник новых медицинских технологий. 2018;4:155–163. [Kruglova LS, Kolcheva PA, Korchazhkina NB. About modern methods of acnescars correction. Journal of new medical technologies 2018;4:155–163 (In Russ.)]. doi: 10.24411/1609-2163-2018-16316

7. Мантурова Н.Е., Талыбова А.М., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Профилактика и лечение атрофических рубцов постакне. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(5):91–98. [Manturova NE, Talybova AM, Kruglova LS, Sten'ko AG. Prevention and treatment of atrophic post-acne scars. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2018;17(5):91–98 (In Russ.)]. doi: 10.17116/klinderma20181705191

8. Снарская Е.С., Вишневская О.А., Острцова М.Н. Рациональная терапия угревой болезни и профилактика симптомокомплекса постакне. Российский журнал кожных и венерических болезней. Москва. 2016;19(2):108–109. [Snarskaya ES, Vishnevskaya OA, Ostretsova MN. Rational therapy of acne and prevention of postacne symptom. Russian journal of skin and venereal diseases. 2016;19(2):108–109 (In Russ.)]. doi: org/10.17816/dv37170

9. Туати Х., Тищенко А.Л., Горский В.С. Фармакотерапия акне: обзор современных средств терапии. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(2):11–16. [Tuati H, Tishchenko AL, Gorskiĭ VS. Pharmacotherapy of acne: an overview of current therapies. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2018;17(2):11–16 (In Russ.)]. doi: 10.17116/klinderma201817211-16

10. Hazarika N, Archana M. The Psychosocial Impact of Acne Vulgaris. Indian J Dermatol. 2016;61(5):515–520. doi: 10.4103/0019-5154.190102

11. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Клинико-психологические отклонения у больных акне и методы их коррекции. Клиническая дерматология и венерология. Москва. 2012;10(14):70–72. [Perlamutrov JuN,

Ol'khovskaia KB. Clinical and psychological abnormalities in patients with acne and methods of their correction. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2012;10(4):70–72 (In Russ.)]

12. Демина О.М., Потекаев Н.Н., Картелишев А.В., Картелишев В.В. Клинико-патогенетические особенности и методы терапии поздних форм угревой болезни у женщин. Клиническая дерматология и венерология. 2015; 14(6):133–137. [Demina OM, Potekaev NN, Kartelishev AV. Cincical and pathogenetic features and treatment of the advanced forms of acne in females. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2015;14(6):133–137 (In Russ.)]. doi: 10.17116/klinderma2015146133-137

13. Lauer mann FT, Almeida HL Jr, Duquia RP, Souza PR, Breunig JdeA. Acne scars in 18-year-old male adolescents: a population-based study of prevalence and associated factors. An Bras Dermatol. 2016;94(3):291–295. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164405

14. Chuah SY, Goh CL. The Impact of Post-Acne Scars on the Quality of Life Among Young Adults in Singapore. Cutan Aesthet Surg. 2015;8(3):153–158. doi: 10.4103/0974-2077.167272

15. Celia LP, Renata HF, Leticia SD, Renata ET, Ana LB. Treatment of acne scars using the microneedling and drug delivery technique. Surg Cosmet Dermatol 2015;7(2):144–148. doi: 10.5935/scd1984-8773.201572641

16. MAL Daylight Photodynamic Therapy for Actinic Keratosis: Clinical and Imaging Evaluation by 3D Camera. Int J Mol Sci. 2016;17(7):1108. doi: 10.3390/ijms17071108

17. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / Пер. с англ. В.П. Леонова. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 144 с. [Petri A, Sjebin K. Nagljadnaja statistika v medicine / Per. s angl. V.P. Leonova. Moscow: GJeOTAR-MED, 2003. 144 p. (In Russ.)]

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — К.А. Скрылова, С.А. Хардикова; сбор и обработка материала — К.А. Скрылова, Н.Е. Портнягина; статистический анализ — К.А. Скрылова, Н.Е. Портнягина; написание текста — К.А. Скрылова; редактирование — С.А. Хардикова.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Contribution: concept and design of the study — Ksenya A. Skrylova, Svetlana A. Khardikova; collection and processing of material — Ksenya A. Skrylova, Natalya E. Portnyagina; statistical analysis — Ksenya A. Skrylova, Natalya E. Portnyagina; text writing — Ksenya A. Skrylova; editing — Svetlana A. Khardikova.

Информация об авторах

***Ксения Алексеевна Скрылова** — к.м.н., ассистент; адрес: Россия, 634034, г. Томск, ул. Советская, д. 69, кв. 101; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5714-0237>; e-mail: savkinaka@yandex.ru
Хардикова Светлана Анатольевна — д.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9496-122>
Портнягина Наталья Евгеньевна — студент; e-mail: grydina.1998@mail.ru

Information about the authors

***Ksenya A. Skrylova** — MD, Cand. Sci. (Med.), assistant lecturer; address: 69 Sovetskay street, 101, 634034, Tomsk, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5714-0237>; e-mail: savkinaka@yandex.ru
Svetlana A. Khardikova — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9496-122>
Natalya E. Portnyagina — student; e-mail: grydina.1998@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 27.06.2021
 Принята к публикации: 15.01.2021
 Дата публикации: 20.02.2022

Submitted: 27.06.2021
 Accepted: 15.01.2021
 Published: 20.02.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1295>

Редкий случай фолликулярного саркоидоза

© Грицкова И.А.^{1*}, Горбунов Ю.Г.¹, Алферов К.И.², Белоусова И.Э.¹

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

² ООО «Клиника СМТ»

190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский просп., д. 22

Статья посвящена редкому варианту саркоидоза кожи — так называемому фолликулярному саркоидозу. Согласно данным литературы, фолликулярная форма саркоидоза встречается крайне редко, в зарубежной литературе описано несколько единичных случаев, в отечественной литературе публикации отсутствуют. Пациентка в возрасте 30 лет обратилась в клинику Военно-медицинской академии с высыпаниями на коже верхних конечностей, туловища и шеи, существующими в течение одного года. Из анамнеза: неоднократное использование для лечения топических кортикостероидов с временным положительным эффектом. Процесс на коже был представлен распространенными фолликулярными папулами; при гистологическом исследовании одного из элементов были выявлены гранулемы саркоидного типа, которые располагались перифолликулярно, преимущественно вокруг инфундибулярных отделов волосяных фолликулов. Высыпания разрешились после проведения курса наружной кортикостероидной терапии. Описанный нами клинический случай иллюстрирует необходимость проведения гистологического исследования для верификации диагноза.

Ключевые слова: саркоидоз, фолликулярные папулы, фолликулярная форма, саркоидная гранулема, клинический случай.

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

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

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

Для цитирования: Грицкова И.А., Горбунов Ю.Г., Алферов К.И., Белоусова И.Э. Редкий случай фолликулярного саркоидоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(1):58–63. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1295>



A rare case of follicular sarcoidosis

© Inna A. Gritskova^{1*}, Yuri G. Gorbunov¹, Konstantin I. Alferov², Irena E. Belousova¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy
Akademika Lebedeva str., 6–8, 194044, Saint Petersburg, Russia

² LLC “Clinic SMT”
Moskovskiy avenue, 22, 190013, Saint Petersburg, Russia

The article is devoted to a rare variant of skin sarcoidosis — the so-called follicular sarcoidosis. According to the literature, the follicular form of sarcoidosis is extremely rare, several isolated cases are described in foreign literature, there are no publications in the Russian literature. A 30-year-old female patient came to the clinic of the Military Medical Academy with a skin rash of the upper extremities, trunk and neck that lasted for one year. Anamnesis: repeated use of topical corticosteroids for the treatment with a temporary positive effect. The skin process was represented by common follicular papules; a histological examination of one of the elements revealed granulomas of the sarcoid type, which were located perifollicularly, mainly around the infundibular sections of the hair follicles. The rash resolved after a course of external corticosteroid therapy. The clinical case described by us illustrates the need for histological examination to verify the diagnosis.

Keywords: sarcoidosis, follicular papules, follicular form, sarcoid granuloma, case report.

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 manuscript has been prepared (the work/research has been completed) and published at the expense of funding at the place of work of the authors.

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

For citation: Gritskova IA, Gorbunov YuG, Alferov KI, Belousova IE. A rare case of follicular sarcoidosis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(1):58–63. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1295>



Актуальность

Анализ литературы показывает, что фолликулярная форма саркоидоза встречается крайне редко (менее 2% от всех случаев поражения кожи при саркоидозе) и представляет значительные трудности в диагностике. В зарубежной литературе приведено описание всего 13 случаев фолликулярного саркоидоза [1–5].

В связи с малочисленными публикациями о фолликулярной форме саркоидоза кожи в зарубежной литературе и отсутствием публикаций в отечественной, приводим обзор клинического случая данной формы.

Описание случая

В апреле 2021 г. в клинику кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова обратилась пациентка З. 30 лет с жалобами на распространенные высыпания на верхних конечностях, туловище и шее, сопровождающиеся умеренным периодическим зудом. Из анамнеза известно, что первые высыпания появились на коже верхних конечностей в 2020 г. Неоднократно обращалась за медицинской помощью; ей ставились различные диагнозы, назначалась наружная противовоспалительная терапия в виде топических кортикостероидов с временным положительным эффектом. В дальнейшем высыпания распространились на кожу шеи и туловища. В январе 2021 г. имелся эпизод повышения температуры тела до 38 °С. Одновременно с этим пациентка отмечала появление болей в левом подреберье, которые купировались самостоятельно. В клиническом анализе крови в феврале 2021 г.: тромбоцитоз $1280 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцит $1,29\%$, гемоглобин 143 г/дл , лейкоцитоз $11,5 \times 10^9/\text{л}$; по заключению компьютерной томографии органов брюшной полости — спленомегалия ($143 \times 83 \text{ мм}$). Была консультирована гематологом, который рекомендовал выполнение трепанобиопсии костного мозга, по результатам которой была выявлена морфологическая картина хронического миелопролиферативного заболевания, более вероятно, эссенциальной тромбоцитемии. На основании полученных данных гематологом был поставлен диагноз эссенциальной тромбоцитемии и назначено лечение в виде антиагрегантной и интерферонотерапии.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре: на коже туловища, шеи и верхних конечностей определялись множественные фолликулярные папулы размером от 0,1 до 0,3 см в диаметре, розово-красного цвета, покрытые среднепластинчатыми белыми чешуйками по всей поверхности (рис. 1а, б, в). При диаскопии элементов сыпи определялось желто-коричневое окрашивание.

Для уточнения диагноза в клинике кожных и венерических болезней пациентке была произведена диагностическая биопсия.

При гистологическом исследовании обнаружены гранулемы саркоидного типа, которые состояли из эпителиоидных и гигантских клеток и располагались перифолликулярно преимущественно вокруг инфундибулярных отделов волосяных фолликулов.

На основании анамнеза, клинической картины и гистологического исследования был установлен окончательный диагноз: саркоидоз кожи, фолликулярная форма.



а



б



в

Рис. 1. Множественные фолликулярные папулы розово-красного цвета, покрытые среднепластинчатыми белыми чешуйками по всей поверхности
Fig. 1. Multiple follicular papules of pink-red color, covered with medium-lamellar white scales over the entire surface

Лечение. Проводилась наружная терапия топическими стероидами высокой степени активности. При повторном осмотре через 2 недели отмечался слабый положительный эффект, в результате чего было рекомендовано продолжить применение топических стероидов.

Исход и результаты последующего наблюдения. В дальнейшем, по информации, предоставленной лечащим врачом, кожный процесс полностью разрешился через 5 месяцев.

Обсуждение

Саркоидоз — хронический воспалительный дерматоз неясной этиологии, в основе которого лежит формирование эпителиоидноклеточных неказеозных гранулем в различных органах и тканях, за исключением надпочечников [6]. В патогенезе заболевания основная роль отводится морфофункциональным изменениям системы фагоцитирующих мононуклеаров. Гранулема при саркоидозе представлена скоплением гигантских клеток и эпителиоидных макрофагов, окруженных различной степенью выраженности ободком CD4+ Т-клеток. Кожа поражается в 20–35% случаев.

В настоящее время существует несколько клинических форм саркоидоза кожи: локализирующийся в собственно коже (мелкоузелковый, крупноузелковый, диффузно-инфильтративный), в подкожно-жировой клетчатке (узловатый), а также редкие формы саркоидоза, такие как пятнистый; лихеноидный; аннулярный; верруциформный; псориазиформный; ознобленная волчанка; саркоидоз, развившийся в пределах рубцовой ткани; саркоидоз волосистой части головы, приводящий к формированию рубцовой или нерубцовой алопеции; ониходистрофии, обусловленные развитием гранулем в ногтевом ложе или вовлечением дистальной фаланги в патологический процесс; саркоидоз слизистых оболочек; подкожные саркоиды Дарье — Русси, фолликулярный саркоидоз [7, 8].

Единой точки зрения об этиологии саркоидоза нет. Предполагается, что саркоидоз является результатом гранулематозного воспаления в ответ на воздействие неизвестного антигена у генетически предрасположенных лиц [9]. На роль генетических факторов в развитии саркоидоза указывают расовые особенности течения заболевания (более тяжелое течение, меньшее количество случаев бессимптомного течения у афроамериканцев, чем у европейцев), а также семейные случаи заболевания. Результаты одного из последних исследований о наследовании саркоидоза подтвердили роль генетической предрасположенности: наличие саркоидоза у родственников повышает риск его развития в семье до четырех раз [10]. В описанном нами примере у прямых родственников пациентки случаев саркоидоза не было.

Среди факторов экологического риска развития саркоидоза выделяют инфекционные агенты, такие как *Propionibacterium acnes* [11], микобактерии, грибы, *Atopobium*, *Fusobacterium* [12], но также и неинфекционные агенты: горючие продукты [13], дефицит витамина D [14], минеральная пыль [15]. Патогенез заболевания сложен, и основная роль в нем отводится морфофункциональным изменениям системы фагоцитирующих мононуклеаров.

При гистологическом исследовании высыпаний при саркоидозе обычно обнаруживаются эпителиоидноклеточные гранулемы в дерме или подкожной жи-

вой клетчатке, содержащие эпителиоидные клетки, гигоциты и гигантские клетки, по периферии гранулем могут располагаться лимфоциты в небольшом количестве; в 20% случаев в центре гранулем отмечается фибриноидный некроз [16]. У нашей пациентки при гистологическом исследовании определялись саркоидные гранулемы, расположенные в дерме вокруг инфильтрационной части волосяных фолликулов, состоящие из эпителиоидных и гигантских клеток (рис. 2–4).

P. Sinha и соавт. описали случай фолликулярного саркоидоза кожи у 45-летнего мужчины, кожные проявления которого были схожи с проявлениями заболевания у нашей пациентки. Пациент получал лечение системными кортикостероидами, гидроксихлорохином и топическими кортикостероидами с положительным эффектом в виде регресса высыпаний почти на 50%, в то время как у нашей пациентки полный регресс был достигнут применением только топических кортикостероидов [2].

В 2019 г. M. Torquato и соавт. описали 72 пациентов с саркоидозом кожи, из них только у 1 пациента наблюдалась фолликулярная форма, но с вовлечением других органов (печени, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, селезенки). Пациенту была назначена терапия талидомидом и инфликсимабом, однако оценить эффективность данной терапии не удалось [3].

Анализ опубликованных случаев показал, что фолликулярная форма встречается крайне редко. Мужчины болеют чаще, чем женщины: 61,5 и 38,5% соответственно. Было выявлено, что в большинстве случаев поражались люди молодого возраста (30,7%); на долю детского возраста приходилось 14,4% случаев, среднего



Рис. 2. Волосяной фолликул практически на всем протяжении окружен сливающимися гранулемами саркоидного типа

Fig. 2. Multiple follicular papules of pink-red color, covered with medium-lamellar white scales over the entire surface

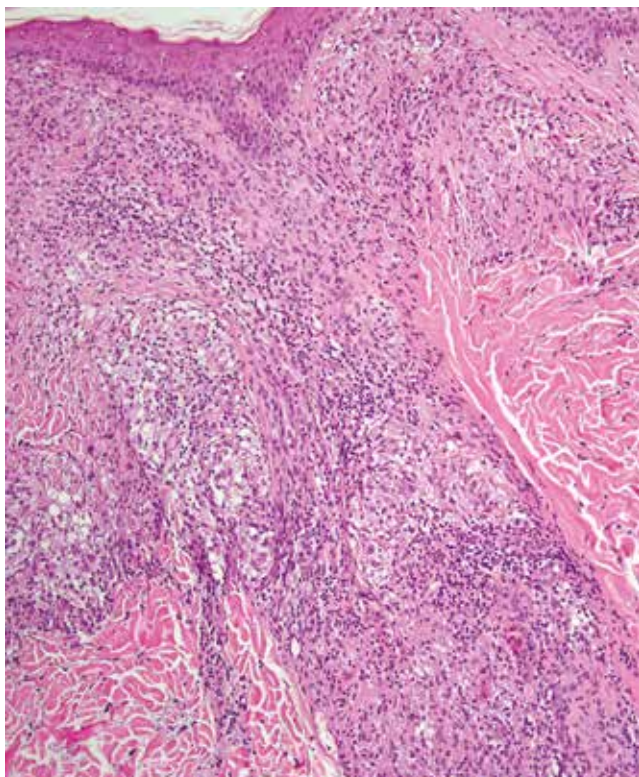


Рис. 3. Саркоидные гранулемы состоят преимущественно из эпителиоидных клеток

Fig. 3. Sarcoid granulomas consist mainly of epithelioid cells

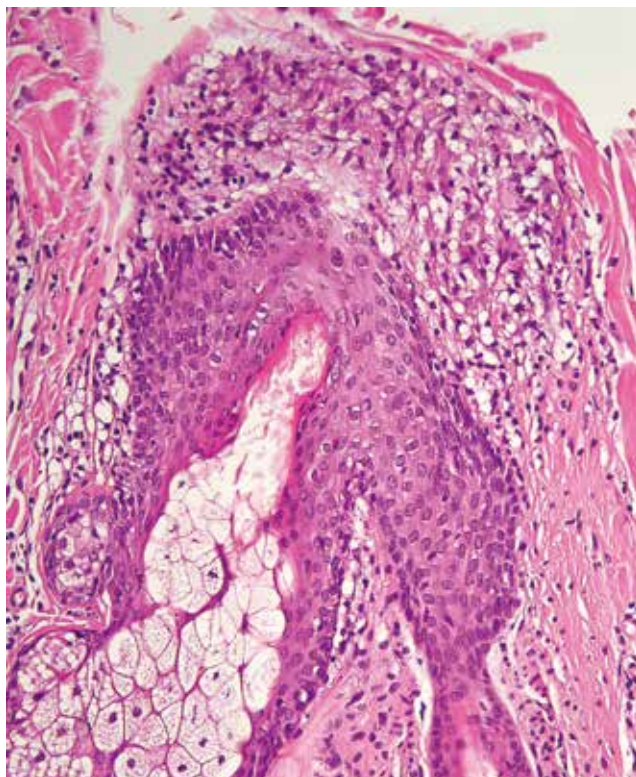


Рис. 4. Саркоидная гранулема прилежит к фолликулярному эпителию у места впадения протока сальной железы в фолликул

Fig. 4. Sarcoid granuloma adheres to the follicular epithelium at the confluence of the duct of the sebaceous gland into the follicle

и пожилого возраста в равных долях — по 23,1%; старческого — 7,7%. Анализ локализации высыпаний дал следующие результаты: кожа нижних конечностей вовлекалась в процесс в большинстве случаев, что составило 76,9%; туловища и верхних конечностей в равных долях — 53,8%; кожа лица — в 23,1% случаев. Возникновение зуда пациенты отмечали в 46,1% случаев. Высыпания были представлены фолликулярными папулами, склонными к группировке, размером с булавочную головку, различных оттенков, в большинстве случаев сопровождалась шелушением. У нашей пациентки высыпания были аналогичны анализируемым случаям и представляли собой фолликулярные папулы, которые были покрыты по всей поверхности среднепластинчатыми чешуйками. Кожные проявления заболевания у нашей пациентки сопровождалась зудом и были склонны к группировке.

Системность патологического процесса с вовлечением других органов наблюдалась в 15,4% описанных случаев.

В зарубежных источниках описано применение терапевтических и хирургических методов лечения фолликулярного саркоидоза кожи. Системная терапия включала в себя применение глюкокортикостероидов, противомаларийных препаратов, метотрексата, азатиоприна, талидомида, изотретиноина, циклофосфамида, производных тетрациклина, антагонистов ФНО. В качестве наружной терапии эффективными оказались препараты на основе такролимуса и топических стероидов высокой степени активности [8], применение последних у нашей пациентки дало положительный эффект.

Полный регресс высыпаний был достигнут в половине анализируемых случаев (50%), рецидив высыпаний наблюдался в 25%, частичный регресс — в 25% случаев.

Заключение

Описанный нами случай фолликулярного саркоидоза кожи показывает, что диагностика данной формы является крайне сложной и требует обязательного проведения гистологического исследования. ■

Литература/References

1. Seo KS, Yeum JS, Suh JC, Na GY. Lichenoid sarcoidosis in a 3-year-old girl. *Pediatr Dermatol.* 2001;18(5):384–387. doi: 10.1046/j.1525-1470.2001.01958.x

2. Sinha P, Bhattacharjee S, Raman DK, Sood A. A rare case of lichenoid sarcoidosis mimicking popular amyloidosis. *Indian J Dermatol.* 2020;65(1):50–52. doi: 10.4103/ijid.IJD_501_18

3. Torquato MF, Souza da Costa MK, Nico MMS. Cutaneous sarcoidosis: clinical and epidemiological profile of 72 patients in a specialized hospital in Sao Paulo. *An Bras Dermatol.* 2020;95(1):57–62. doi: 10.1016/j.abd.2019.06.004
4. Demongeot C, Moulounguet I, Georges P, Bagot M, Flageul B. Gastric sarcoidosis revealed by cutaneous follicular sarcoidosis. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138(2):116–119. doi: 10.1016/j.annder.2010.10.022
5. Sakai H, Nomura W, Sugawara M. Certolizumab Pegol-induced folliculitis-like lichenoid sarcoidosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Case Rep Dermatol.* 2017;9(3):158–163. doi: 10.1159/000477957
6. Polverino F, Balestro E, Spagnolo P. Clinical presentations, pathogenesis, and therapy of sarcoidosis: state of the art. *J Clin Med.* 2020;9(8):2363. doi: 10.3390/jcm9082363.
7. Wilson NJ, King CM. Cutaneous sarcoidosis. *Postgrad Med J.* 1998;74(877):649–652. doi: 10.1136/pgmj.74.877.649.
8. Marchell RM, Thiers B, Judson MA. Sarcoidosis. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 2nd ed. Vol. 2. Moscow: Panfilov Publishing House, 2016. P. 2060–2072.
9. Arkema EV, Cozier YC. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *TherAdv Chronic Dis.* 2018;9(11):227–240. doi: 10.1177/2040622318790197
10. Rossides M, Grunewald J, Eklund A, Kullberg S, Di Giuseppe D, Askling J, et al. Familial aggregation and heritability of sarcoidosis: a Swedish nested case-control study. *EurRespir J.* 2018;52(2):1800385. doi: 10.1183/13993003.00385-2018
11. Abe C, Iwai K, Mikami R, Hosoda Y. Frequent isolation of *Propionibacterium acnes* from sarcoidosis lymph nodes. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A.* 1984;256(4):541–547. doi: 10.1016/s0174-3031(84)80032-3
12. Zimmermann A, Knecht H, Häslar R, Zissel G, Gaede KI, Hofmann S, et al. *Atopobium* and *Fusobacterium* as novel candidates for sarcoidosis-associated microbiota. *EurRespir J.* 2017;50(6):1600746. doi: 10.1183/13993003.00746-2016
13. Prezant DJ, Dhala A, Goldstein A, Janus D, Ortiz F, Aldrich TK, et al. The incidence, prevalence, and severity of sarcoidosis in New York City firefighters. *Chest.* 1999;116(5):1183–1193. doi: 10.1378/chest.116.5.1183
14. Sawahata M, Sugiyama Y. An epidemiological perspective of the pathology and etiology of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2016;33(2):112–116.
15. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Kaiser K, Travis WD, Centeno JA. Trends and occupational associations in incidence of hospitalized pulmonary sarcoidosis and other lung diseases in Navy personnel: a 27-year historical prospective study, 1975–2001. *Chest.* 2004;126(5):1431–1438. doi: 10.1378/chest.126.5.1431
16. Torres PR. Pathological anatomy and ultrastructure. In: Peláez RP, Torres PR, Prieto VAH, Giraldo LFA. *Sarcoidosis.* Havana. MedicalPublishingCompany. 2010. P. 19–21.

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Ю.Г. Горбунов; сбор и обработка материала — К.И. Алферов; написание текста — И.А. Грицкова; редактирование — И.Э. Белоусова.

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 — Yuri G. Gorbunov; collection and processing of material — Konstantin I. Alferov; textwriting — Inna A. Gritskova; editing — Irena E. Belousova.

Информация об авторах

*Грицкова Инна Александровна — адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0549-4009>; eLibrary SPIN: 6004-6546; e-mail: innaannushkina@gmail.com

Горбунов Юрий Геннадьевич — к.м.н., доцент, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1375-056X>; eLibrary SPIN: 3393-3256; e-mail: urikgor@rambler.ru

Алферов Константин Иванович — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5652-660>; eLibrary SPIN:3978-2049; e-mail: Alferov-spb@yandex.ru

Белоусова Ирена Эдуардовна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>; eLibrary SPIN: 6386-1117; e-mail: irena.belousova@mail.ru

Information about the authors

*Inna A. Gritskova — address: 6 Academician Lebedev street, 194044, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0549-4009>; eLibrary SPIN: 6004-6546; e-mail: innaannushkina@gmail.com

Yuri G. Gorbunov — MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1375-056X>; eLibrary SPIN: 3393-3256; e-mail: urikgor@rambler.ru

Konstantin I. Alferov — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5652-660>; eLibrary SPIN:3978-2049; e-mail: Alferov-spb@yandex.ru

Irena E. Belousova — Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>; eLibrary SPIN: 6386-1117; e-mail: irena.belousova@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 26.11.2021

Принята к публикации: 31.11.2021

Дата публикации: 20.02.2022

Submitted: 26.11.2021

Accepted: 31.11.2021

Published: 20.02.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1243>

Ринофима: тактика ведения пациента

© Дрождина М.Б. *, Бобро В.А.

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

Ринофима — редкий подтип розацеа, который представляет собой утолщение кожи в области носа вследствие разрастания сальных желез и подлежащей соединительной ткани. Точный патогенез ринофимы неизвестен, но потенциальные факторы включают сочетание нервно-сосудистых нарушений, врожденных иммунных ответов, присутствие микроорганизмов. В статье приводятся современные данные о лечении розацеа, в частности, ринофимы. Представлен клинический случай пациента 67 лет с сочетанием папуло-пустулезного подтипа розацеа и ринофимы. Продемонстрирована высокая результативность проведенной терапии системным изотретиноином.

Ключевые слова: ринофима, розацеа, системный изотретиноин, Lidose.

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

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

Для цитирования: Дрождина М.Б., Бобро В.А. Ринофима: тактика ведения пациента. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(1):64–71. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1243>



Rhinophyma: patient management

© Marianna B. Drozhdina*, Varvara A. Bobro

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

Rhinophyma is a rare subtype of rosacea, which is a thickening of the skin in the nasal area due to an overgrowth of the sebaceous glands and the underlying connective tissue. The exact pathogenesis of rhinophyma is unknown, but potential factors include a combination of neurovascular disorders, innate immune responses, and the presence of microorganisms. The article presents current data on the treatment of rosacea, in particular, rhinophyma. A clinical case of a 67-year-old patient with a combination of papulo-pustular subtype of rosacea and rhinophyma is presented. The high effectiveness of the therapy with systemic isotretinoin was demonstrated.

Keywords: rhinophyme, rosacea, systemic isotretinoin, Lidose.

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

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

For citation: Drozhdina MB, Bobro VA. Rhinophyma: patient management. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(1):64–71. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1243>



■ Ринофима — редкий, тяжелый подтип розацеа, проявляющийся в виде утолщенной кожи в области носа вследствие разрастания сальных желез и подлежащей соединительной ткани. Ринофима значительно ухудшает качество жизни пациентов, что связано с эстетическими и функциональными проблемами. К другим, менее распространенным разновидностям фим, относятся аналогичные опухолевидные изменения лба (метофима), подбородка (гнатофима), ушей (отофима) и век (блефарофима).

Распространенность розацеа в целом оценивается от 1 до 20%, фиматозный подтип встречается реже [1]. Несмотря на то что розацеа преобладает у женщин, заболеваемость ринофимой намного выше у мужчин и чаще всего встречается в возрасте после 40 лет с соотношением мужчин и женщин от 5:1 до 30:1 [1–3].

При гистологическом исследовании биоптата кожи пациентов с ринофимой выявляются гипертрофированные сальные железы и утолщенная дерма с множественными фиброваскулярными участками и скоплением лимфатических клеток. Расширение сальных желез приводит к закупорке последних вследствие накопления кожного сала. В наблюдаемых случаях тяжелой ринофимы сальные железы разрушаются из-за отека и фиброза, поэтому в гистологической картине всегда превалирует лимфатический отек [4–6].

Фимы подразделяют на четыре клинических варианта: железистый, фиброзный, фиброангиоматозный и актинический [7]. Железистая ринофима в первую очередь возникает из-за пролиферации сальных желез. Фиброзная ринофима — из-за гиперплазии соединительной ткани. Фиброангиоматозная ринофима включает в себя сочетание признаков фиброза, телеангиэктазии, воспалительные изменения. При актинической ринофиме эластичные волокна разрастаются узелковыми конгломератами, вызывая уродующие изменения.

Ринофимы также можно описать с помощью классификации Эль-Ажари и соавт. [8]. Согласно данной классификации, ринофимы подразделяют на незначительную, умеренную и большую ринофимы:

1. Незначительная ринофима: телеангиэктазии, незначительное утолщение кожи.
2. Умеренная ринофима: утолщение кожи сопровождается дольчатым строением.
3. Большая ринофима: видны папулы и гипертрофия носа.

ROSCO установила стандартную классификацию розацеа и фиматозных изменений:

Уровень опасности:

0 — Отсутствует.

1 — Фолликулы патологически изменены, но контуры носа/лба/подбородка/ушей не нарушены.

2 — Изменение контуров без узловатости.

3 — Изменение контуров с узловым компонентом.

Клинику ринофимы могут имитировать и другие заболевания, что увеличивает важность биопсии. Keffe и соавт. сообщили о предполагаемой ринофиме, которая в последующем, после взятия биопсии, оказалась базальноклеточной карциномой [9]. Считается, что базальноклеточная карцинома развивается у 3–10% пациентов с ринофимой и может легко скрываться под деформированной узловатой кожей. Аденоидная плоскоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, сальная аденома, сальная карцинома и ангио-

саркома также были гистологически диагностированы в рамках ринофимы. Для исключения диагноза карциноидных опухолей помимо гистологического исследования используют тест на выявление 5-гидроксииндолуксусной кислоты в суточной моче; для исключения феохромоцитомы, которая зачастую сопровождается застойной гиперемией средней 1/3 лица и гиперплазией тканей носа — тест на определение метанефринов, норадреналина, адреналина, дофамина и ванилилминдальной кислоты в суточной моче.

Саркоидоз также имеет клиническое сходство с ринофимой [9]. Кожные проявления саркоидоза зачастую можно наблюдать на носу, щеках, ушах, пальцах рук и ног в виде крупных синевато-красных инфильтрованных узелков, которые могут спонтанно разрешаться в течение нескольких месяцев или лет. Диагноз подтверждается биопсией. Кроме того, при саркоидозе, как правило, выявляются и другие проявления в легких, глазах, печени, сердце и нервной системе. Веррукозная форма красной волчанки также может имитировать ринофиму. Для дифференциальной диагностики используют гистологическое исследование, выявляющее плотные дермальные периваскулярные и околожелезистые лимфоцитарные инфильтраты, отложение муцина среди коллагеновых волокон дермы. В качестве дополнительных дифференциально-диагностических критериев используют выявление антител анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B и анти-*annexin-1*.

Нередки ситуации, когда клиника дебютирующей ринофимы не демонстрирует признаков розацеа на других участках кожи лица (рис. 1).

Лечение ринофимы

Учитывая то, что ринофима определена как один из подтипов розацеа, целесообразно назначение базисной терапии розацеа в зависимости от имеющихся клинических симптомов — как основы лечения ринофим [10].

Системный изотретиноин одобрен только для лечения акне средней и тяжелой степени, обеспечивая разрешение пустулезных элементов и длительную ремиссию. Однако имеются многочисленные сообщения российских и западных коллег о показаниях к применению системного изотретиноина, не указанных в инструкции по применению препарата, но показавших свою чрезвычайную эффективность [11–15]. В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по лечению розацеа для терапии фиматозного подтипа розацеа рекомендуются системные ретиноиды в дозе изотретиноина 0,1–0,3 мг на кг массы тела перорально 1 раз в сутки после еды в течение 4–6 месяцев. Перспектива эффективности системного изотретиноина связана с широтой его механизмов действия, особенно с мощным ингибированием сальных желез и противовоспалительными свойствами за счет модуляции TLR-2 с повышенной экспрессией в кератиноцитах при розацеа [16]. Изотретиноин имеет высокую степень рекомендации при умеренной и тяжелой пустулезной розацеа, а также при рецидиве или отсутствии ответа на терапию антибиотиками. В 2010 г. в немецком многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании с участием 573 пациентов с папуло-пустулезной и фиматозной розацеа сравнивались разные дозы изотретиноина (0,3, 0,5, 1 мг/кг/сут) с доксициклином 100 мг/сут в течение 14 дней, а затем 50 мг/сут и плацебо.



Рис. 1. Клиника дебютирующей ринофимы
Fig. 1. Clinic of debuting rhinophyma

Было замечено, что изотретиноин 0,3 мг/кг/сут был более эффективным, чем плацебо, и был таким же или даже более эффективным, чем доксициклин, с меньшим количеством побочных эффектов, чем при более высоких дозах [17].

Чтобы лучше контролировать рецидивы, в одном из исследований была предложена схема лечения изотретиноином 10–20 мг/сут в течение 4–6 месяцев с последующим поддержанием непрерывными микродозами (0,03–0,17 мг/кг/сут; в среднем 0,07 мг/кг/сут) на срок до 33 месяцев, что является лучшим вариантом, чем несколько курсов антибактериальной терапии [18]. В другом исследовании использовались промежуточные дозы, то есть начальная суточная доза составляла 20 мг/сут в течение 4 месяцев с быстрым уменьшением эритемы и воспалительных изменений и последующим медленным и постепенным снижением дозы в течение 6 месяцев до 20 мг/неделю с частотой рецидивов 45% при последующем наблюдении через 11 месяцев [19]. Системный изотретиноин, принимаемый с пероральными кортикостероидами (преднизолон, 40–60 мг/сут), считается терапией выбора для лечения молниеносной (фульминантной) розацеа, редкого, очень тяжелого варианта течения данного заболевания. Рекомендуется начинать с низкой суточной дозы 0,2–0,5 мг/кг, а затем увеличивать до 0,5–1 мг/кг в течение 3–4 месяцев [20].

Побочные эффекты системного изотретиноина хорошо известны, дозозависимы, предсказуемы, предотвратимы и контролируемы при своевременном оказании помощи. Наиболее распространены сухость кожи и слизистых: хейлит (присутствует у всех пациентов в той или иной степени выраженности), ксерофтальм, конъюнктивит, сухость носа, носовые кровотечения и дерматит [13]. Могут возникать лабораторные изменения, такие как повышенные уровни печеночных ферментов, триглицеридов и холестерина, повышение фракции липопротеинов низкой плотности и понижение фракции липопротеинов высокой плотности. Клиническую и лабораторную оценку следует провести до начала лечения и повторить через 8 недель с момента начала терапии; новые оценки требуются только для измененных параметров [13]. Особое вни-

мание следует обратить на тератогенность, поскольку от розацеа часто страдают взрослые женщины детородного возраста. Изотретиноин, произведенный по технологии Lidose, позволяет дополнительно снизить потенциальный риск развития нежелательных явлений при терапии за счет увеличения биодоступности изотретиноина в данной лекарственной форме и, как следствие, возможности снижения суточной и курсовой доз изотретиноина.

Учитывая то, что при фиматозной розацеа наблюдается гиперплазия сальных желез, соединительной ткани и кровеносных сосудов, применение системного изотретиноина является особенно показанным. Подавляя активность сальных желез, системный изотретиноин может замедлить прогрессирование при использовании в предфиброзной или воспалительной фазе заболевания. Некоторые авторы продемонстрировали уменьшение размеров, количества и активности сальных желез при использовании системного изотретиноина в дозе 1 мг/кг/сут в течение 18 недель. При этом отмечалось уменьшение объемов носа от 9 до 23%. Лучшие результаты получены у молодых пациентов, но после отмены препарата наблюдаются рецидивы [21]. Отчет о клиническом случае продемонстрировал эффективность изотретиноина в дозировке 20 мг/сут в течение 6 месяцев с рецидивом после приостановки и сохранением результата при приеме 10 мг/сут в течение длительного периода [22].

Некоторые исследователи рекомендуют нанесение местного метронидазола для уменьшения воспаления кожи и предотвращения присоединения вторичной инфекции. Хотя тетрациклины известны своим бактериостатическим действием, именно их противовоспалительные свойства приносят пользу пациентам с розацеа, но мало помогают при ринофиме [23].

Фиброзные или невоспалительные фимы лечат хирургическим вмешательством, абляционным лазером, электрохирургией, дермабразией и радиочастотным хирургическим вмешательством. [24]. Перед операцией пациенты должны прекратить прием изотретиноина внутрь, поскольку это может замедлить реэпителизацию [25].

После успешной терапии системным изотретиноном, при сохранении гипертрофии, в ряде случаев необходимо применить дополнительное хирургическое вмешательство для удаления ткани. Основная цель операции — уменьшить гипертрофированные сальные железы и восстановить форму носа. Кроме того, используются методы, способствующие повторной эпителизации носа. Поскольку ринофима возникает в центральной области лица, операция требует особой осторожности и преследует следующие цели: уменьшение гипертрофированной ткани, изменение контура носовой области, сдерживание чрезмерного кровотечения и профилактика послеоперационных осложнений.

Как правило, для лечения ринофимы используют различные абляционные методы:

1. Электрохирургия: при этом подходе можно как коагулировать, так и разрезать с помощью проволочной петли или эпиляционной иглы.

2. Электрокаутеризация: тепло используется из внешнего источника, в то время как электрохирургия использует радиочастотное электричество для выработки тепла внутри ткани.

Оба метода доказали свою эффективность в обеспечении почти бескровной процедуры [26]. При использовании этих методов необходимо соблюдать осторожность, особенно при прижигании крупных кровеносных сосудов, поскольку тепловая энергия может нагревать окружающие ткани и подлежащую хрящевую ткань, вызывая текстуризацию кожи, высокий риск послеоперационного рубцевания и некроза.

В случае применения лазеротерапии предпочтение отдается CO₂-лазеру, при этом возможно одновременно разрезать и аблировать кожу. При использовании длины волны 10 600 нм энергия лазера в первую очередь поглощается водой, что обеспечивает меньшую глубину проникновения, до 0,5 мм за пределы видимого выжженного слоя. Так как лазер уничтожает сальные железы, выделяется кожный жир, который служит сурrogатным маркером глубины, поскольку сдавливание кожи во время операции без видимого выделения кожного сала указывает на подходящую точку остановки, чтобы избежать рубцов. Он требует меньше тепловой энергии по сравнению с электрокоагуляцией и электрохирургией, обеспечивает бескровное хирургическое поле, требует простого послеоперационного ухода и в целом имеет низкий риск образования рубцов [26]. Общие недостатки включают гипопигментацию, расширенные поры из-за разрушения предшествующих участков фолликулярных кист и фиброзных сальных желез, дороговизну оборудования и длительное время процедуры. Полная реэпителизация занимает примерно три недели [27].

Эрбиевый лазер является альтернативным вариантом терапии. Работая на идеальной длине волны для поглощения воды (2940 нм), он имеет меньшую зону теплового повреждения (менее 50 мкм), что позволяет сократить время реэпителизации всего за 1–2 недели. Однако он может обеспечить лишь минимальный гемостаз [28].

Радиочастотный нож в сочетании с гелиевой плазмой также показал отличную результативность при лечении ринофимы. Это уникальная сочетанная методика, позволяющая обеспечить режим доставки энергии, которая вызывает мгновенный нагрев, а также мгновенное охлаждение тканей, что позволяет последова-

тельно удалять фибрированную ткань на носу с небольшим кровотечением. Результат данной методики сопоставим с применением CO₂-лазера [29].

В литературе имеются данные об использовании таргетных препаратов, направленных на фибротические цитокины TGFb1 и TGFb2, которые играют роль в утолщении кожи, наблюдаемом при ринофиме. Раупе и соавт. исследовали *in vitro* результаты применения антиэстрогенного препарата тамоксифен на фибробластах с производством и секрецией TGFb2 в культивируемой ринофимной коже. Результаты включали как снижение функции фибробластов, так и подавление TGFb2 [30]. Однако широкого применения данная методика не нашла.

Клиническое наблюдение

Больной П., 67 лет. Обратился с жалобами на появление множественных высыпаний в области лица, волосистой части головы, изменение формы носа, ухудшение качества жизни.

Болен в течение 7 лет, когда впервые появились периодические ощущения «приливов» в средней трети лица в ответ на прием алкоголя, пребывание на солнце, в душном помещении. В последующем покраснение лица приняло перманентный характер, присоединились гнойничковые высыпания в области гиперемии и за ее пределами, сопровождавшиеся незначительной болезненностью и зудом. В последующем отмечалось постепенное увеличение размеров носа, распространение высыпаний на волосистую часть головы, отек лица. Больной неоднократно обращался к дерматологам, получал системную антибиотикотерапию доксициклином, амоксиклавом, местную терапию гелем метронидазола, бензилбензоатом курсами 10–14 дней, ударно-волновую терапию, «лазерное лечение крови» — без эффекта. Патологический процесс постепенно принимал более глубокую форму, распространялся, вызвал значительные эстетические изменения формы носа, появилось затруднение дыхания. Пациент обследован у гастроэнтеролога, проведена фиброгастродуоденоскопия, патологии желудочно-кишечного тракта не выявлено.

Из анамнеза: наследственность по дерматологическим заболеваниям неотягощена. Из хронических заболеваний отмечает гипертоническую болезнь 2ФК. Травм, операций, не было. Гемотрансфузий не производилось. Ангины, ОРЗ — крайне редко. Инфекционными заболеваниями не болел. Проживает в благоустроенной квартире. Пенсионер. Привычные интоксикации отрицает. Аллергологический анамнез спокойный. Постоянно принимает капотен, гипотиазид.

Локальный статус: патологический процесс хронический, в стадии обострения, ограничен лицом, верхней третью шеи и волосистой частью головы. На кожных покровах височных областей, бровей, щек, носа, нижней челюсти, верхней части шеи определяются множественные гиперемированные, симметричные очаги папуло-пустулезных элементов 0,5–1,2 см в диаметре, значительно выступающие над окружающими тканями, болезненные при пальпации, с незначительным гнойным отделяемым (рис. 2). В области очагов комедоны не выявляются, на лице — единичные геморрагические корочки в области папуло-пустулезных элементов. В области носа — выраженная гиперемия, инфильтрация и фибрирование тканей, определяется значительное



Рис. 2. Клиническая картина до лечения системным изотретиноином
Fig. 2. Clinical picture before treatment with systemic isotretinoin

увеличение размеров носа, пористая текстура, папуло-пустулезные элементы. Кожные покровы туловища, конечностей свободны от высыпаний. Дермографизм красный. Ногтевые пластины не изменены.

Подчелюстные лимфоузлы увеличены до 1,2 см в диаметре, эластичные, умеренно-болезненные, не спаяны с кожей, подкожно-жировой клетчаткой, между собой, кожа над ними не изменена.

Оценка основных показателей жизнедеятельности и лабораторных показателей не выявила клинически значимых изменений, за исключением незначительного лейкоцитоза в периферической крови до $10,0 \times 10^9/\text{л}$, сдвига лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ до 19 мм/ч, дефицита витамина D3 25-ОН 22 нг/мл.

Учитывая обширные папуло-пустулезные высыпания на лице и волосистой части головы, вовлечение в патологический процесс регионарных лимфоузлов, наличие острофазовых показателей в крови, имелись показания к назначению системной антибиотикотерапии с последовательным переходом на терапию системным изотретиноином.

Пациенту было назначено следующее лечение: доксициклин по 200 мг/сут в течение 14 дней. По окончании приема доксициклина — системный изотретиноин Lidose (Акнекутан). Лечение системным изотретиноином Lidose было начато в первоначальной дозе 0,4 мг/кг/сут с постепенным повышением дозы препарата до 0,6 мг/кг/сут. Продолжительность лечения составила 8 месяцев. Курсовая доза 12 960 мг. В целях контроля безопасности проводимой терапии производился мониторинг основных лабораторных показателей, которые регламентированы инструкцией по применению препарата. В качестве сопутствующей терапии был назначен 1% крем «Розамет» 1 раз в сутки на протяжении первых 2 месяцев терапии Акнекутаном. На протяжении всего курса терапии Акнекутаном во избежание сухости кожных покровов и губ пациент наносил ежедневно крем «Перфэктоин», для предотвращения синдрома «сухого глаза» применял препарат искусственной слезы.

Динамика и результативность терапии пациента представлены на рис. 3. По окончании терапии Акнекутаном полностью очистился кожный покров,



Рис. 3. Клиническая картина после лечения системным изотретиноином
Fig. 3. Clinical picture after treatment with systemic isotretinoin

отметилось значительное уменьшение объемов тканей носа и скуловых дуг. Пациенту было рекомендовано лечение CO₂-лазером, от которого пациент отказался. В качестве поддерживающей терапии, с целью профилактики рецидивов, был назначен Акнекутан по 16 мг 2 раза в неделю в течение 1 месяца, далее — 1 раз в неделю — 6 месяцев с контролем печеночных ферментов, холестерина, щелочной фосфатазы и триглицеридов ежемесячно.

На протяжении 3 месяцев после окончания основной терапии рецидива заболевания не отмечается.

Заключение

Ринофима — тяжелая форма розацеа, поэтому ее лечение — сложная задача. Варианты лечения могут быть неинвазивными и инвазивными, эффективность определяется в зависимости от тяжести заболевания и целей лечения. В данном материале мы представили случай эффективной терапии с использованием неинвазивного метода лечения ринофимы с применением системного изотретиноина Lidose (Акнекутан). Результаты лечения полностью удовлетворили пациента и позволили принципиально изменить качество его жизни. ■

Литература/References

1. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:27–35. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.043
2. Tüzün Y, Wolf R, Kutlubay Z, Karakuş O, Engin B. Rosacea and rhinophyma. *Clin Dermatol* 2014;32:35–46. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.024
3. Walter S, Krueger S, Ho J, Reddy KK. Unilateral rhinophyma: report of a case and review. *Plast Aesthet Res* 2017;4:49–53. doi: 10.20517/2347-9264.2017.08
4. Marks R, Harcourt-Webster JN. Histopathology of rosacea. *Arch Dermatol* 1969;100:683–691.
5. Powell FC, Raghallaigh SN. Rosacea and related disorders. In: Bologna JL, Schaffer JV, Jorizzo JL, editors. *Dermatology*. 3rd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. P. 561–570.
6. Rohrich RJ, Griffin JR, Adams WP. Rhinophyma: review and update. *Plast Reconstr Surg*. 2002;110(3):860–869; quiz 870. doi: 10.1097/00006534-200209010-00023
7. Jansen T, Plewig G. Clinical and histological variants of rhinophyma, including nonsurgical treatment modalities. *Facial Plast Surg*. 1998;14(4):241–253. doi: 10.1055/s-2008-1064456
8. el-Azhary RA, Roenigk RK, Wang TD. Spectrum of results after treatment of rhinophyma with the carbon dioxide laser. *Mayo Clin Proc*. 1991;66(9):899–905. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61576-6
9. Keefe M, Wakeel RA, McBride DI. Basal cell carcinoma mimicking rhinophyma. Case report and literature review. *Arch Dermatol*. 1988;124(7):1077–1079.
10. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, van der Linden MMD, Arents BWM, Carter B, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*, 181(2019):65–79. doi: 10.1111/bjd.17590
11. Draeos ZD, Gold MH, Weiss RA, Baumann L, Grekin SK, Robinson DM, et al. Efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: Findings from the 52-week open label REVEAL trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(6):1156–1163. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.027
12. Del Rosso JQ. Topical ivermectin: data supporting dual modes of action in rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(9):39–42.
13. Tan J, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Gallo R, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSaceaConsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):431–438. doi: 10.1111/bjd.15122
14. Дрожжина М.Б. Фульминантные акне. Современное решение проблемы. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):79–86. [Drozhkina MB. Fulminant acne. Modern solution to the problem. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(4):79–86 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-79-86
15. Дрожжина М.Б. Болезнь Морбигана. Современный обзор литературы. Описание редкого клинического случая. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(1):129–133. [Drozhkina MB. Morbihan disease. A modern review of the literature. Description of a rare clinical case. *Medical news of North Caucasus*. 2020;15(1):129–133 (In Russ.)] doi: 10.14300/mnnc.2020.15033
16. Дрожжина М.Б., Бобро В.А. Подрывающий фолликулит Гоффмана. Состояние проблемы. Подходы к терапии. Демонстрация клинических случаев. Вестник дерматологии, венерологии и косметологии. 2020;97(2):35–43. [Drozhkina MB, Bobro VA. Goffman's undermining folliculitis. State of the problem. Approach to therapy. Demonstration of clinical cases. *Bulletin of Dermatology, Venereology and Cosmetology*. 2020;97(2):35–43 (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1139
17. Дрожжина М.Б. Применение Акнекутана для лечения фульминантных акне. Консилиум. Дерматовенерология. 2019;2(171):25. [Drozhkina MB. The usage of Aknekutan for the treatment of fulminant acne. *Consultation. Dermatovenerology*. 2019;2(171):25 (In Russ.)]
18. Рябова В.В., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Евсеева А.Л. Характер распределения антигенов HLA II класса у пациентов со средне-тяжелыми и тяжелыми формами акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(2):33–40. [Ryabova VV, Koshkin SV, Zaitseva GA, Evseeva AL. Distribution of HLA class II antigens in patients with moderate-severe and severe forms of acne. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2018;94(2):33–40 (In Russ.)]
19. Nickle BS, Peterson N, Peterson M. Updated physician's guide to the off-label uses of oral isotretinoin. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(4):22–34.
20. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, Meyer KG, Hauptmann P, Popp G, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea — doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges*, 8(2010):505–515. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07345.x
21. Hofer T. Continuous 'microdose' isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(2):204–205. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01472.x
22. Uslu M, Şavk E, Karaman G, Şendur N. Rosacea treatment with intermediate-dose isotretinoin: follow-up with erythema and sebum measurements. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(1):73–77. doi: 10.2340/00015555-1204
23. Walsh RK, Endicott AA, Shinkai K. Diagnosis and Treatment of Rosacea Fulminans: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):79–86. doi: 10.1007/s40257-017-0310-0
24. Kortring HC, Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 23(2009):876–882. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03167.x

25. Wee JS, Tan KB. Phymatous rosacea presenting with leonine facies and clinical response to isotretinoin. *Australian J Dermatol*, 58 (2017). P. 72–73. doi: 10.1111/ajd.12505
26. Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(4):786–792.e8. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.016
27. van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1754–1764. doi: 10.1056/NEJMcp1506630
28. Halioua B, Cribier B, Frey M, Tan J. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jan;31(1):163–168. doi: 10.1111/jdv.13748
29. Madan V, Ferguson JE, August PJ. Carbon dioxide laser treatment of rhinophyma: a review of 124 patients. *Br J Dermatol*. 2009;161(4):814–818. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09317.x
30. Payne WG, Ko F, Anspaugh S, Wheeler CK, Wright TE, Robson MC. Down-regulating causes of fibrosis with tamoxifen: a possible cellular/molecular approach to treat rhinophyma. *Ann Plast Surg*. 2006;56(3):301–305. doi: 10.1097/01.sap.0000199155.73000.2f

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

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

Информация об авторах

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

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

Information about the authors

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

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

Статья поступила в редакцию: 02.05.2021
Принята к публикации: 20.12.2021
Дата публикации: 20.02.2022

Submitted: 02.05.2021
Accepted: 20.12.2021
Published: 20.02.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1275>

Herpes zoster following COVID-19 vaccination: about 2 cases

© Nesrine Ben Salah*, Ines Lahouel, Linda Manaa, Yosra Soua, MoniaYoussef, Hichem Belhadjali, Jameleddine Zili

University of Monastir, Department of Dermatology
Fattouma Bourguiba Hospital Avenue Avicenne — Monastir — 5019, Tunisia

The COVID-19 vaccine often well tolerated in healthy adults at the same time, different cutaneous reactions have been reported. Two cases presented of developed a first episode of Herpes zoster (HZ) following the first dose of vaccination against COVID-19. The pathogenetic mechanism suggested that SARS-CoV-2 infection can induce a decrease of blood absolute lymphocyte number, especially CD3+ CD8+ lymphocyte. The COVID-19 vaccine, by stimulation of inflammatory cytokines, may negatively affect the antigen expression and contribute to HZ reactivation. It is also possible that the vaccine induces some kind of immunomodulation that allows VZV to revert an infectious state.

Keywords: Herpes Zoster, COVID-19, vaccine.

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

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

For citation: Nesrine Ben Salah, Ines Lahouel, Linda Manaa, Yosra Soua, MoniaYoussef, Hichem Belhadjali, Jameleddine Zili. Herpes zoster following COVID-19 vaccination: about 2 cases. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(1):72–74. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1275>



Introduction:

Effective vaccines against COVID-19 are needed to reduce the burden of mortality and morbidity caused by SARS-CoV-2 infection. The COVID-19 vaccine was often well tolerated in healthy adults. Recently, different cutaneous reactions have been reported. Here, we presented two patients who developed a first episode of Herpes zoster (HZ) following the first dose of vaccination against COVID-19.

Case Report:*Case 1:*

A 38-year-old woman, with no past medical history, presented with the first episode of HZ after COVID-19 vaccination. She had a history of varicella in childhood and was not vaccinated against HZ. She received the first dose of the Gam-COVID-Vaccine (Sputnik V). Two days later, a typical HZ rash appeared at the distribution of T6 dermatome, without systemic symptoms (Figure 1). Laboratory investigations including blood count test, liver enzymes, and inflammatory markers were without abnormalities. She received valacyclovir for seven days with a resolution of symptoms within 2 weeks.

Case 2:

An 85-year-old woman, without pathological history, presented with the first episode of HZ following COVID-19 vaccination. She had a history of varicella in childhood. Seven days after the first dose of the BNT162b1 mRNA vaccine (Pfizer–BioNTech), she presented with pain and typical HZ vesicular skin rash at the low abdomen (Figure 2). Blood count tests were without abnormalities. Inflammatory markers, liver enzymes, blood urea and creatinine were normal. She was prescribed valacyclovir for seven days with a consequent resolution of symptoms in 4 weeks.

Discussion:

The Pfizer–BioNTech is an mRNA-based COVID-19 vaccine while the Gam-COVID-Vaccine is a viral two-vector vaccine based on the recombinant adenovirus types 26 and 5. Their most common cutaneous adverse reactions are delayed large local reactions followed by local injection site reactions, urticarial and morbilliform eruptions [1]. The association between COVID-19 vaccination and



Fig. 1. Typical Herpes Zoster rash appeared at the distribution of T6 dermatome

the first reactivation of the latent zoster infection is a rare cutaneous finding, reported following mRNA and inactivated COVID-19 vaccines. To our knowledge, we report the first case of HZ reactivation following the reception of adenovirus-vectored COVID-19 vaccine. T-cell immunity is important for maintaining latency of Varicella-zoster virus (VZV). The incidence of HZ increases with age in association with an age-related decline in cell-mediated immunity to VZV. Immunocompromised people or those receiving immunosuppressive drugs are at increased risk for zoster. Psychologic stress and trauma are also considered triggering factors in HZ reactivation. It is unclear what induces reactivation of VZV, but it is believed to occur when cell-mediated immunity declines below a crucial level [2]. The role of vaccines as a risk factor for zoster reactivation was reported especially after varicella vaccination, influenza, hepatitis A, rabies and Japanese encephalitis suggesting vaccine-induced immunomodulation [3]. Recently, VZV reactivation was also reported after SARS-CoV-2 infection. The pathogenetic mechanism suggested that SARS-CoV-2 infection can induce a decrease in absolute lymphocyte

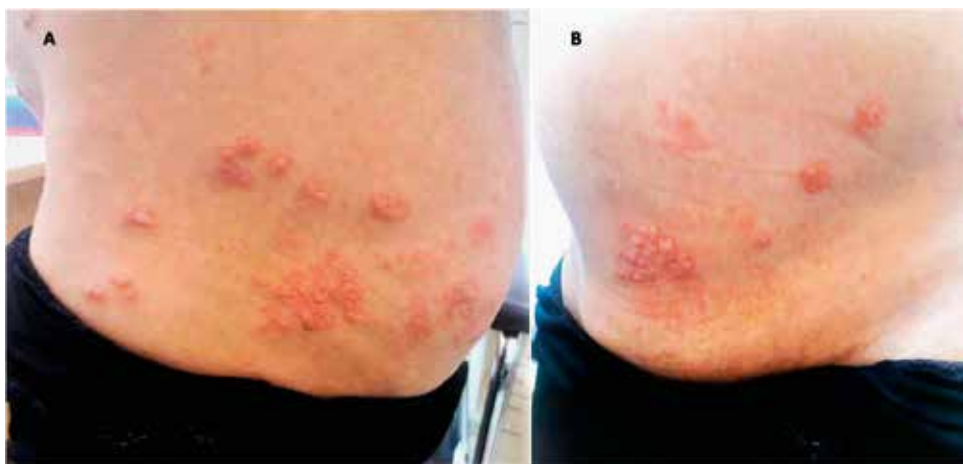


Fig. 2. (A, B): Grouped vesicles on an erythematous base on the lower abdomen

number, especially CD3+ CD8+ lymphocyte [4]. The COVID-19 vaccine, by stimulation of inflammatory cytokines, may negatively affect the antigen expression and contribute to HZ reactivation [5]. It is also possible that the vaccine induces some kind of immunomodulation that allows VZV to revert to an infectious state [3].

Conclusion:

In summary, our cases highlight a potential reaction following two different types of COVID-19 vaccines. Patients should be aware of COVID-19 vaccination adverse reactions but also about vaccination benefits. ■

References

1. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(1):46–55. doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.092
2. Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, Levin MJ, Oaklander AL, Griffiths PD. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J Clin Virol.* 2010;48 Suppl 1(Suppl 1):S2-7. doi: 10.1016/S1386-6532(10)70002-0
3. Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, Cabrera LM, Seguí M, Morales-Caballero Á, Llamas-Velasco M, et al. Varicella-zoster virus reactivation after SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination: Report of 5 cases. *JAAD Case Rep.* 2021;12:58–59. doi: 10.1016/j.jdc.2021.04.014
4. Tartari F, Spadotto A, Zengarini C, Zanoni R, Guglielmo A, Adorno A, Valzania C, Pileri A. Herpes zoster in COVID-19-positive patients. *Int J Dermatol.* 2020;59(8):1028-1029. doi: 10.1111/ijd.15001
5. Furer V, Zisman D, Kibari A, Rimar D, Paran Y, Elkayam O. Herpes zoster following BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a case series. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(SI):SI90-SI95. doi: 10.1093/rheumatology/keab345

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

Information about the author

*Dr Nesrine Ben Salah — M.D; Department of Dermatology, Fattouma Bourguiba Hospital, University of Medicine, Monastir, Tunisia;
e-mail: nesrinebensalah2612019@gmail.com

Submitted: 14.09.2021

Accepted: 24.01.2021

Published: 20.02.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1280>

Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз у ребенка 2 лет

© Карачева Ю.В.¹, Рукша Т.Г.^{1*}, Наумова А.С.², Моторина А.В.¹

¹ КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² ООО МКЦ «Дарлинг»
660021, Россия, г. Красноярск, ул. Карла Маркса, д. 157а

Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз является редким заболеванием с образованием субэпидермальных пузырей, которое наблюдается как у взрослых, так и у детей. Патогенез болезни вне зависимости от возраста одинаков, в основе лежит аутоиммунный ответ на антигены зон базальной мембраны кожи, клиническая картина в детском возрасте различается с проявлениями в более старшем возрасте, имея отчетливую картину и локализацию проявлений. Причины возникновения заболевания у лиц старшего возраста чаще всего связаны с приемом лекарственных средств, проявляясь как побочный эффект от принимаемой терапии, онкологическими заболеваниями, а у детей за проявление линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза несут ответственность как приобретенный характер, так и генетическая предрасположенность. Диагноз может быть подтвержден гистологическим и иммунофлуоресцентным анализом.

Ключевые слова: линейный IgA-буллезный дерматоз, ребенок, клинический случай.

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

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

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

Для цитирования: Карачева Ю.В., Рукша Т.Г., Наумова А.С., Моторина А.В. Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз у ребенка 2 лет. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(1):75–80.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1280>



Linear IgA-dependent bullous dermatosis in a 2-year-old child

© Yuliya V. Karacheva¹, Tatiana G. Ruksha^{1*}, Anna S. Naumova², Anna V. Motorina¹

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

² Cosmetology center "Darling"
Karla Marksa str., 157a, Krasnoyarsk, 660021, Russia

Linear IgA-dependent bullous dermatosis is a rare subepidermal blistering disease that occurs in both adults and children. The pathogenesis of the disease, regardless of age, is the same, where the basis is the autoimmune response to antigens of the basal membrane zones of the skin, the clinical picture in childhood differs from the manifestations at an older age, having a clear picture and localization of manifestations. The causes of the onset of the disease in older people are most often associated with taking medications, manifested as a side effect of the therapy being taken, cancer, and in children, both an acquired character and a genetic predisposition are responsible for the manifestation of linear IgA-dependent bullous dermatosis. The diagnosis can be confirmed by histological and immunofluorescence analysis.

Keywords: linear IgA bullous dermatosis, child, case report.

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

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

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

For citation: Karacheva YuV, Ruksha TG, Naumova AS, Motorina AV. Linear IgA dependent bullous dermatosis in a 2-year-old child. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(1):75–80. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1280>



Актуальность

Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз — это редкое буллезное аутоиммунное заболевание кожи, характеризующееся формированием подэпидермальных пузырей и линейным отложением IgA в области базальной мембраны [1]. Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз (ЛД) встречается как у детей младшего возраста, так и у лиц старше 50 лет [2]. У пациентов более зрелого возраста развитие заболевания связано с приемом лекарственных препаратов, а также описаны случаи развития ЛД у лиц, страдающих язвенным колитом [3–6]. Некоторые исследователи рассматривают ЛД как паранеопластический процесс и связывают его развитие с лимфопрролиферативными заболеваниями, злокачественными новообразованиями толстого кишечника, желудка, молочных желез, простаты [7]. В основе патогенеза ЛД лежат выработка IgA-антител, активация системы комплемента, вовлечение нейтрофилов в воспалительный инфильтрат с выделением протеолитических ферментов, что приводит к потере адгезии в области дермо-эпидермального сочленения (ДЭС) и образованию субэпидермальных пузырей. Мишенью аутоантител являются антигенные структуры ДЭС области lamina lucida и lamina densa. Наиболее важными из них являются полипептиды молекулярным весом 97 kDa и 120 kDa (LABD-97 и LAD-1 соответственно), образующиеся в результате протеолитического расщепления эктодомена BP180 — коллагена XVII типа — компонента внеклеточного матрикса, играющего важную роль в адгезии эпителиальных клеток к внеклеточному матриксу [8–11]. ЛД характеризуется полиморфной клинической картиной с поражением кожи и слизистых, где в детской группе отмечаются периоральная локализация высыпаний и расположение пузырей в виде «жемчужной нити» [12, 13]. Помимо этого, у детей высыпания чаще локализуются вокруг естественных отверстий, а также на коже конечностей [14–16]. Отмечено, что некоторые типы лейкоцитарного антигена человека (HLA) считаются предвестниками повышенного риска развития заболевания, и HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DQ2 и HLA-cw7 уже известны своей ассоциацией как с детскими, так и со взрослыми вариантами ЛД [17].

Описание случая

Больной Ч., 2 года 10 месяцев, поступил в стационар КГБУЗ «КККВД № 1» 24.04.2017 с многочисленными пузырями на коже конечностей, выраженным зудом, повышением температуры тела до 38–39 °С. Со слов матери, ребенок заболел остро 28.03.2017, когда на коже верхних и нижних конечностей появились первые пузыри, зуд, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Педиатром районной поликлиники г. Енисейска была заподозрена ветряная оспа, начато местное лечение анилиновыми красителями. В течение недели появлялись новые пузыри на конечностях, симметрично. С 05.04.2017 по 12.04.2017 находился в инфекционном отделении районной больницы по месту жительства с диагнозом: герпетическая инфекция. Получал цефтриаксон 3 дня, панцеф, перорально ацикловир, свечи виферон, местно бриллиантовую зелень и баноцин. В период пребывания в ЦРБ у ребенка отмечались рвота и жидкий стул. Положительной динамики со стороны кожного процесса не отмечалось.

13.04.2017 ребенок был переведен в детскую инфекционную больницу г. Красноярска, где были исклю-

чены: герпетическая инфекция, ВЭБ-инфекция, энтеровирусная инфекция, диагностирована ротавирусная инфекция, по поводу которой получал лечение.

24.04.2017 после консультации дерматолога с диагнозом герпетиформный дерматит Дюринга ребенок был переведен на дальнейшее лечение в КГБУЗ «КККВД № 1».

Anamnesis vitae: ребенок рожден от пятой беременности в срок путем проведения планового кесарева сечения. Беременность протекала без патологии. Масса при рождении 3200 г. К груди приложен на 1 сутки. Прибавка в массе тела соответствовала норме. Психическое и физическое развитие соответствуют возрасту.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре: патологический процесс на коже распространенный, симметричный, с поражением кожи туловища и преимущественно конечностей. На коже верхних и нижних конечностей обилие эрозий округлой формы до 1 см в диаметре, сгруппированных и склонных к слиянию, покрытых серозными и кровянистыми корочками (рис. 1). Имеются свежие пузыри размером до 0,5 см с прозрачным содержимым, расположенные по краю яркой эритемы в виде «нитей жемчуга» (рис. 2). Покрышка пузырей плотная. На туловище единичные эрозии. Симптом Никольского отрицательный.

При однократном взятии содержимого пузырей обнаружены эозинофилы 5%.

При обследовании в развернутом анализе крови выявлена тромбоцитопения ($107 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз ($20,9 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, СОЭ ускорена до 15 мм/ч. Общий анализ мочи и биохимический анализ крови — без патологии.

Поставлен клинический диагноз: линейный IgA-зависимый дерматоз.

Проведено гистологическое исследование биоптата кожи (рис. 3) с пузырьным элементом. В эпидермисе сглаженность эпидермальных выростов. В сосочковом



Рис. 1. Больной Ч. Герпетиформное расположение пузырей на коже нижних конечностей

Fig. 1. Patient C. Herpeiformis arrangement of bullas on the skin of lower extremities



Рис. 2. Больной Ч. Везикулы по периферии эритематозных пятен в виде «нитей жемчуга» на коже предплечья и тыла кисти

Fig. 2. Patient C. Vesicles on the periphery of erythematous spots

слое дермы вблизи дермоэпидермальной границы отмечается скопление сегментоядерных лейкоцитов. Под эпидермисом — субэпидермальный пузырь, в полости которого полиморфноядерные лейкоциты и эозинофилы. Вокруг сосудов сосочкового слоя дермы умеренные лимфоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов. Гистологическое заключение: выявленные изменения могут быть при герпетиформном дерматите Дюринга.

Дифференциальный диагноз

Для дифференциальной диагностики с линейным IgA-зависимым дерматозом рекомендовано проведение прямой реакции иммунофлюоресценции (РИФ) биоптата интактной кожи или пузыря. При иммуноморфологическом исследовании (реакция прямой иммунофлюоресценции) наблюдалась линейная фиксация IgA вдоль базальной мембраны, фиксации IgM, IgG не отмечалось (рис. 4). На основании клиники, данных гистологического и иммунофлюоресцентного исследования (прямая РИФ), был выставлен диагноз: линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз.

Лечение. С 21.04.2017 по 03.05.2017 получал преднизолон 20 мг в сутки без видимой динамики. С 03.05.2017 по решению консилиума к лечению добавлен дапсон в дозе 2 мг/кг/сут с подписанием информированного согласия родителей, т. к. назначение данного препарата является патогенетически обоснованным, но имеет возрастные ограничения (с 18 лет). С учетом возможности развития в редких случаях при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы дозозависимой метгемоглобинемии на фоне применения дапсона пациенту рекомендовано осуществить исследование активности данного фермента в периферической крови. Из анамнеза известно, что желтухи новорожденных (также отмечаемой при наследственном дефекте вышеуказанного фермента) у пациента не наблюдалось. На фоне проводимой терапии отмечалось значительное улучшение, появления новых элементов не наблюдалось, был отмечен регресс прежних пузырей, эритема бледнела. С 24.05.2017 было начато снижение дозы преднизолона вплоть до его отмены. Дапсон ребенок получал в течение месяца с дальнейшей отменой

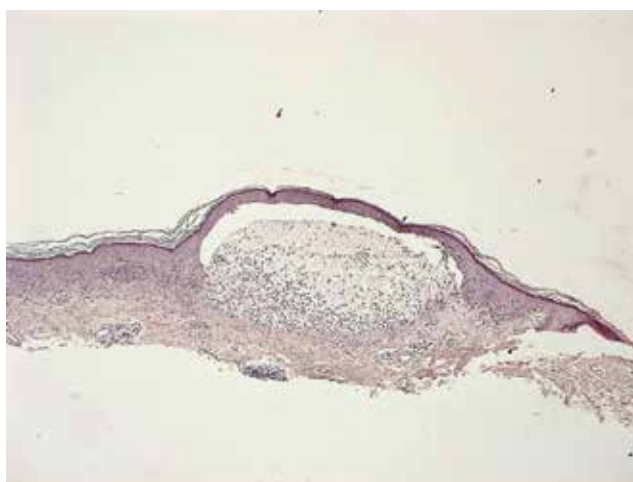


Рис. 3. Субэпидермальный пузырь с полиморфноядерными лейкоцитами и эозинофилами в его содержимом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40

Fig. 3. Subepidermal bulla with polymorphonuclear leucocytes and eosinophiles. Staining by Hematoxylin and eosin. $\times 40$

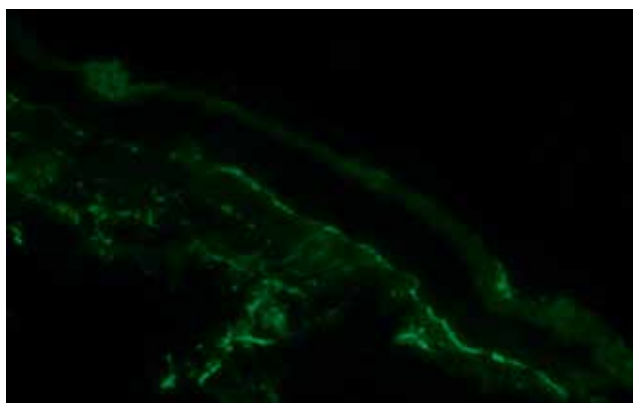


Рис. 4. Субэпидермальный пузырь. Отложение IgA в базальной мембране. Прямой метод РИФ. Ув. 200

Fig. 4. Subepidermal bulla. IgA deposition on basal membrane. Direct immunofluorescence. $\times 200$

на фоне полного разрешения процесса. Был направлен на дальнейшее наблюдение дерматологом по месту жительства с рекомендацией дообследования у педиатра и гастроэнтеролога для исключения патологии ЖКТ.

О дальнейшем состоянии пациента информации нет.

Обсуждение

На основании существующих публикаций и имеющихся данных мы можем предполагать, что линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз является редко встречающимся заболеванием и может поражать кожные покровы не только у лиц старшего возраста, но и у детей, имея характерные клинические проявления. Для подтверждения диагноза необходимо использовать не только сбор анамнеза, объективный осмотр и гистологическое исследование, но и прямую реакцию иммунофлюоресценции биоптата, так как от получен-

ных данных будут зависеть тактика ведения пациента и своевременно полученная терапия, что, несомненно, в последующем улучшит состояние кожных покровов, иммунной системы и снизит вероятность рецидива при исключении сопутствующих патологий.

Заключение

Клинические проявления линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза неоднородны и похожи на другие дерматозы, сопровождающиеся образованием пузырей. Заболевание часто сопровождается зу-

дом, что при наличии буллезных высыпаний с плотной крышкой и герпетиформностью расположения сыпи затрудняет дифференциальную диагностику с герпетиформным дерматитом. Отсутствие чувствительности к глютену и синдрома мальабсорбции, а также линейное расположение IgA в базальной мембране свидетельствуют в пользу линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза. В лечении этого дерматоза наиболее часто используется дапсон, который в большинстве случаев вызывает полную ремиссию заболевания у детей. ■

Литература/References

1. Альбанова В.И., Неведова М.А. Аутоиммунные буллезные дерматозы. Дифференциальный диагноз. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;93(3):10–20. [Albanova VI, Nefedova MA. Autoimmune bullous dermatoses. Differential diagnosis Vestnik dermatologii i venerologii. 2017;93(3):10–20. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-3
2. Genovese G, Venegoni L, Fanoni D, Muratori S, Berti E, Marzano AV. Linear IgA bullous dermatosis in adults and children: a clinical and immunopathological study of 38 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):115–121. doi: 10.1186/s13023-019-1089-2.
3. Costa LMC, Lorena MC, Cappel MA, Keeling JH. Clinical, pathologic, and immunologic features of pemphigus herpetiformis: a literature review and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol*. 2019;58(9):997–1007. doi: 10.1111/ijd.14395
4. Bakke JR, Chantara A, Cash J, Fisher KR. Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis presenting as generalized fixed drug eruption. *J Cutan Pathol*. 2019;46(12):979–981. doi: 10.1111/cup.13563
5. Lammer J, Hein R, Roenneberg S, Biedermann T, Volz T. Drug-induced Linear IgA bullous Dermatitis: a case report and review of the literature. *Acta Dermatovenereol*. 2019;99(6):508–515. doi: 10.2340/00015555-3154
6. Onoe A, Matsuura D, Terui T, Ishii N, Hashimoto T, Ochiai T. Linear immunoglobulin A/G bullous dermatosis associated with ulcerative colitis. *J Dermatol*. 2017;44(11):1295–1298. doi: 10.1111/1346-8138.13934
7. Kartan S, Shi VY, Clark AK, Chan LS. Paraneoplastic pemphigus and autoimmune blistering diseases associated with neoplasm: characteristics, diagnosis, associated neoplasms, proposed pathogenesis, treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(1):105–126. doi: 10.1007/s40257-016-0235-z
8. Liu Y, Li L, Xia Y. BP180 is critical in the autoimmunity of bullous pemphigoid. *Front Immunol*. 2017;8. doi: 10.3389/fimmu.2017.01752
9. Matsumoto T, Nakamura S, Ishii N, Umemoto N, Kawase M, Demitsu T, et al. Erythrodermic linear IgA/IgG bullous dermatosis. *Eur J Dermatol*. 2019;29(2):220–221. doi: 10.1684/ejd.2019.3503
10. Matsuura K, Ujii H, Hayashi M, Muramatsu K, Yoshizawa J, Ito T, et al. Linear IgA bullous dermatosis in a pregnant woman with autoantibodies to the non-collagenous 16A domain of type XVII Collagen. *Acta Dermatovenereol*. 2017;97(3):404–405. doi: 10.2340/00015555-2557
11. Рукша Т.Г., Аксененко М.Б., Климина Г.М., Новикова Л.В. Внеклеточный матрикс кожи: роль в развитии дерматологических заболеваний. Вестник дерматологии и венерологии. 2013;89(6):32–39. [Ruksha TG, Aksenenko MB, Klimina GM, Novikova LV. Extracellular matrix: it's role in skin diseases. Vestnik dermatologii i venerologii. 2013;89(6):32–39 (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2013-89-6
12. Daniel BS, Murrell DF. Review of autoimmune blistering diseases: the pemphigoid diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):1685–1694. doi: 10.1111/jdv.15679
13. Genovese G, Venegoni L, Fanoni D, Muratori S, Berti E, Marzano AV. Linear IgA bullous dermatosis in adults and children: a clinical and immunopathological study of 38 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14. doi: 10.1186/s13023-019-1089-2
14. Diaz MS, Morita L, Ferrari B, Sartori S, Greco MF, SobreviasBonells L, et al. Linear IgA bullous dermatosis: a series of 17 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110(8):673–680. doi: 10.1016/j.ad.2018.06.017
15. Hashimoto T, Teye K, Hashimoto K, Wozniak K, Ueo D, Fujiwara S, et al. Clinical and immunological study of 30 cases with both IgG and IgA anti-keratinocyte cell surface autoantibodies toward the definition of intercellular IgG/IgA dermatosis. *Front Immunol*. 2018;9:994. doi: 10.3389/fimmu.2018.00994
16. Juratli HA, Sardy M. Linear IgA bullous dermatosis. *Hautarzt*. 2019;70(4):254–259. doi: 10.1007/s00105-019-4377-9
17. Bernett C.N., Fong M., Rosario-Collazo J.A. Linear IgA dermatosis. Stat Pearls Publishing; 2021; PMID: 30252369; Bookshelf ID: NBK526113

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

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Contribution: concept and design of the study — Tatiana G. Ruksha, Yulia V. Karacheva; collection and processing of material — Yulia V. Karacheva, Anna V. Motorina, Vladimir A. Khorzevsky, Anna S. Naumova. Text writing — Anna V. Motorina, Yulia V. Karacheva, Tatiana G. Ruksha; editing — Tatiana G. Ruksha

Информация об авторах

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

Карачева Юлия Викторовна — д.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2619-9786>; eLibrary SPIN: 338079;
e-mail: julkar19@yandex.ru

Наумова Анна Сергеевна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6766-8430>

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

Information about the authors

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

Yuliya V. Karacheva — MD, Dr. Sci. (Med.), assistant professor, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2619-9786>; eLibrary SPIN: 338079;
e-mail: julkar19@yandex.ru

Anna S. Naumova — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6766-8430>

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

Статья поступила в редакцию: 21.09.2021

Принята к публикации: 15.01.2022

Дата публикации: 20.02.2022

Submitted: 21.09.2021

Accepted: 15.01.2022

Published: 20.02.2022