



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, № 4
Vol. 98, 2022, No. 4

www.vestnikdv.ru/jour



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 98, № 4, 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

Издатель журнала: Акционерное общество
«Финансовый издательский дом «Деловой экспресс»
Адрес: 125167, г. Москва, ул. Восьмого Марта 4-я, д. 6а
Тел.: +7 (495) 787-52-26

Тираж 4600 экз.

Отпечатано в типографии «РИММИНИ»
Адрес: 603104, г. Нижний Новгород, ул. Краснозвездная, 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, академик 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, Scopus

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-review medical journal
V. 98, No. 4, 2022



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



ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
"RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEROLOGISTS
AND COSMETOLOGISTS"

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal.
Established in 1924.

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of
Communications, Information Technologies and Mass Communications
(Roskomnadzor).

Certificate of Mass Media Registration PI No. ФС77-60448 dated
December 30, 2014.

Editorial Address

Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow
tel.: (499) 785-20-96
e-mail: vestnik@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

Advertising Manager

Ershova E. A.
tel.: (499) 785-20-21
e-mail: ershova@cnikvi.ru

Materials or their fragments may be reprinted only as agreed upon
with the Editorial Office in writing.

Free price.

Publisher Office of the Journal
Financial Publishing House "Business Express"
Address: 6a, 4th St. 8 March, Moscow, 125167
Tel: +7 (495) 787-52-2

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, Academician
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, Scopus.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

КОРЕШКОВА К.М., ХИСМАТУЛЛИНА З.Р.
Роль травмы и изоморфной реакции в патогенезе
псориатического артрита

БАКУЛЕВ А.Л., КРУГЛОВА Л.С.
Эффективность и безопасность лечения среднетяжелого и тяжелого
псориаза ингибитором интерлейкина 23 рисанкизумабом

ALEXANDER S. ZHUKOV, ALEXANDER V. PATRUSHEV,
VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, ALEXEY V. SAMTSOV,
EVGENIY V. KRYUKOV
New aspects of the pathogenesis of psoriasis

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

БОГДАНОВА Е.В.
Возраст пациента при первых клинических проявлениях псориаза
как прогностический фактор сроков установления диагноза
псориатического артрита

ПАРЫГИНА О.В., СМИРНОВА И.О., ПЕТУНОВА Я.Г., КАБУШКА Я.С.,
ЖЕЛОНКИН А.Р.
Красный плоский лишай вульвы — клинический спектр
(результаты поперечного неконтролируемого исследования)

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ПЕРЛАМУТРОВ Ю.Н., ДРОБЫШЕВ А.Ю., ОЛЬХОВСКАЯ К.Б.,
МИТЕРЕВ А.А., ПЛЕХАНОВА Е.Н.
Синдром Россолимо–Мелькерссона–Розенталя как проявление
саркоидоза губ

АЛЬБАНОВА В.И., КАЛИНИНА О.В., ПЕТРОВА С.Ю.
Применение мочевины для коррекции нарушений кожного барьера

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

КУБАНОВ А.А., СВИЩЕНКО С.И., ДОНЦОВА Е.В., МИХИНА В.А.
Плоскоклеточный рак у пациентки с эрозивно-язвенной формой
красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта

ГАЙДИНА Т.А., ПАЦАП О.И., ТАИРОВА Р.Т.
Кольцевидная эластолитическая гигантоклеточная гранулема
у пациентки с синдромом Элерса–Данлоса

REVIEW

KSENIYA M. KORESHKOVA, ZAREMA R. KHISMATULLINA
The role of trauma and isomorphic reaction in the
pathogenesis of psoriatic arthritis

ANDREY L. BAKULEV, LARISA S. KRUGLOVA
Efficacy and safety of treatment of moderate and severe
psoriasis with the interleukin 23 inhibitor risankizumab

ALEXANDER S. ZHUKOV, ALEXANDER V. PATRUSHEV,
VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, ALEXEY V. SAMTSOV,
EVGENIY V. KRYUKOV
New aspects of the pathogenesis of psoriasis

ORIGINAL STUDIES

ELENA V. BOGDANOVA
The age at first cutaneous manifestation of psoriasis
as a prognostic factor in the timing of psoriatic arthritis diagnosis

OLGA V. PARYGINA, IRINA O. SMIRNOVA, YANINA G. PETUNOVA,
YANA S. KABUSHKA, ANTON R. ZHELONKIN
Vulvar lichen planus — clinical spectrum
(results of a cross-sectional uncontrolled study)

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

YURI N. PERLAMUTROV, ALEXEY U. DROBYSHEV,
KIRA B. OLKHOVSKAYA, ANDREY A. MITEREV, ELENA N. PLEHANOVA
Rossolimo–Melkersson–Rosenthal syndrome as a
manifestation of lip sarcoidosis

VERA I. ALBANOVA, OLESYA V. KALININA,
STANISLAVA YU. PETROVA
The use of urea for skin barrier correction

CLINICAL CASE REPORTS

ALEXEY A. KUBANOV, SVETLANA I. SVISHCHENKO,
ELENA V. DONTSOVA, VICTORIA A. MIKHINA
Squamous cell carcinoma in a patient with lichen planus of
the oral mucosa

TATIANA A. GAYDINA, OLGA I. PATSAP, RAISA T. TAIROVA
Annular elastolytic giant cell granuloma in a patient with
Ehlers–Danlos syndrome

17

23

31

41

49

58

67

76

85

<https://doi.org/10.25208/vdv1323>

Роль травмы и изоморфной реакции в патогенезе псориатического артрита

© Корешкова К.М.*, Хисматуллина З.Р.

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

Роль механического стресса и травмы в инициации воспаления суставов и околоуставных структур при псориатическом артрите (ПА) в настоящее время является не до конца изученной. Мягкие ткани и суставы являются мишенью для постоянной микротравматизации, приводящей к их воспалению. Существует мнение, что данное воспаление при ПА является аналогом изоморфной реакции, развивающейся в коже больных псориазом в ответ на травму под действием Т-клеток. Некоторыми авторами данная реакция была названа «глубоким феноменом Кёбнера». Предполагается, что ранняя, доклиническая фаза псориатического артрита может быть основана на воспалении энтезисов как ответ на микротравматизацию и объяснена близостью расположения энтезисов и суставных оболочек. Выявление ранних изменений со стороны энтезисов у больных псориазом, в том числе у тех, кто не имеет жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата, имеет большое значение для диагностики псориатического артрита. В обзоре литературы изучены источники за период 2010–2021 гг., посвященные роли травмы, в том числе микротравматизации, и изоморфной реакции в патогенезе ПА.

Ключевые слова: псориатический артрит, биомеханический стресс, травма, изоморфная реакция, энтезит.

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

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

Для цитирования: Корешкова К.М., Хисматуллина З.Р. Роль травмы и изоморфной реакции в патогенезе псориатического артрита. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(4):17–22.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1323>



The role of trauma and isomorphic reaction in the pathogenesis of psoriatic arthritis

© Ksenia M. Koreshkova*, Zarema R. Khismatullina

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

The role of biomechanical stress and trauma in the initiation of inflammation of the joints and periarticular structures in psoriatic arthritis (PA) is currently not fully understood. Soft tissues and joints are the target for constant biomechanical stress and microtrauma, leading to inflammation. There is an opinion that this inflammation in PA is due to an analogue of the skin isomorphic reaction that develops in the skin of psoriatic patients in response to trauma. Some authors have called this reaction the “deep Koebner phenomenon”. It is assumed that the early, preclinical phase of psoriatic arthritis may be based on inflammation of the enthesis as a response to microtrauma, and explained by the proximity of the entheses and the articular membranes. Detection of early changes in entheses in psoriatic patients, including those who do not have complaints from the musculoskeletal system, is of great importance for the early diagnosis of psoriatic arthritis. In the literature review, the sources for the period 2010–2021 were studied, devoted to the role of the isomorphic reaction and microtraumatization in the pathogenesis of PA, as well as the role of various imaging methods for the early diagnosis of enthesitis in psoriatic patients.

Keywords: psoriatic arthritis, biomechanical stress, trauma, isomorphic reaction, enthesitis.

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

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

For citation: Koreshkova KM, Khismatullina ZR. The role of trauma and isomorphic reaction in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(4):17–22. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1323>



Введение

Псориазический артрит (ПА) — хроническое воспалительное заболевание энтезисов, суставов и позвоночника, которое, по различным данным, наблюдается примерно у 6–42% лиц, страдающих псориазом [1]. Примерно у 70–80% больных псориаз развивается раньше ПА, у 10–15% псориаз и ПА развиваются одновременно, и у 10–15% больных псориаз развивается после ПА [2]. Для ПА характерна клиническая гетерогенность в виде энтезисов, дактилитов, периферического или аксиального артрита, в т. ч. сакроилеита. При этом поражение энтезисов часто наблюдается до развернутой клиники артрита, что затрудняет своевременную диагностику заболевания [3]. По различным данным, недиагностированный ПА имеют до 27% больных псориазом, регулярно наблюдающихся у дерматовенеролога [3]. К причинам несвоевременной диагностики ПА у больных псориазом, кроме клинической гетерогенности заболевания, можно отнести отсутствие исчерпывающих данных обо всех звеньях патогенеза ПА, способность ПА длительно протекать скрыто, а также сходство с другими артритами [4]. Одним из предполагаемых триггерных факторов развития ПА является травма [5]. При этом большой интерес представляет микротравматизация энтезисов, имеющих наибольшую функциональную нагрузку (например, в кистях и стопах). К моменту развития клинического артрита у пациента, как правило, имеется выраженное поражение связочного аппарата, которое может длительно оставаться бессимптомным.

Цель: изучить роль биомеханического стресса, микротравматизации в развитии ПА у больных псориазом.

Материалы и методы: был проведен анализ российской и зарубежной литературы за период 2010–2021 гг., посвященной роли изоморфной реакции в развитии энтезисов, дактилитов и в последующем артрите у больных ПА. Литература, выпущенная ранее 2010 г., не включалась в исследование.

Результаты

Актуальность. Травма имеет большое значение в развитии псориаза и ПА. Гиперергическая реакция в коже у больных псориазом в ответ на физическое, механическое или химическое повреждение наблюдается примерно в 25% случаев (по другим данным — 50–70%) и зачастую повторяет очертания этого повреждения, например царапины, пореза и т. д. [6]. Роль изоморфной реакции в развитии ПА изучена недостаточно. До сих пор неясно, является ли травма триггерным фактором, фактором риска или предиктором данного заболевания. Травматизацию и ПА связывают посредством активации иммунной системы биомеханическими факторами [7, 8]. Предполагается роль повышенной активации Т-клеток в очагах травматической провокации, приводящей к последовательному переходу хронического воспаления энтезисов на синовиальные оболочки вследствие их анатомической близости [9, 10]. Специфических проявлений изоморфной реакции при ПА не установлено. Предположительно, к ней относят реакцию со стороны опорно-двигательного аппарата в ответ на травму вследствие повышенной персистенции Т-клеток, находящую отражение в виде энтезита, синовита, внесуставной костной пролиферации [11]. Подчеркивается, что данный феномен является специфическим для ПА [5]. Таким образом, изоморфная реакция

в ответ на травму, как дерматологический феномен, представляет интерес не только для диагностики псориаза, но и для диагностики ПА у больных псориазом.

Механизм формирования изоморфной реакции. Известно, что у больных псориазом и ПА содержание CD8-лимфоцитов в коже и синовиальных оболочках выше, чем у здоровых лиц. Предположительно, их роль, которая заключается в иммунной агрессии против органов-мишеней, является значительной и при псориазе, и при ПА [5, 12]. Высокая экспрессия CD8-лимфоцитов в коже сопровождается выработкой цитокинов (интерлейкины (ИЛ) 1, 6, 17, 23, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), фактор роста нервов (Nerve Growth Factor — NGF)), их персистенцией в крови с «оседанием» в участках, поврежденных вследствие физической нагрузки или травмы околоуставных тканей, что приводит к развитию энтезита, который, тем не менее, нередко бывает бессимптомным [5, 6, 13]. Это предположение согласуется с данными K. J. Steel (2020 г.), который описал повышенную экспрессию CD8-лимфоцитов не только в коже у больных псориазом, но и в синовиальной жидкости у больных ПА [14]. Таким образом, и у больных псориазом, и у пациентов с ПА при реализации феномена Кёбнера задействованы общие механизмы.

Связь травмы, изоморфной реакции и клинических проявлений псориаза и ПА. Феномен Кёбнера у больных псориазом возникает в пределах 10–15 дней на месте воздействия на здоровую кожу в областях, подвергающихся повреждению и давлению [13]. По некоторым данным, по этой причине излюбленная локализация высыпаний при псориазе (крестцовая область, кожа в проекции коленных и локтевых суставов, волосистая часть головы) также может быть объяснена изоморфной реакцией [13]. Еще в 70-х гг. XX в. Моллом и Райтом впервые было выдвинуто предположение, что у больных псориазом феномен Кёбнера также позволяет объяснить развитие дактилитов и спондилоартрита в результате высокой механической нагрузки на суставы кистей и позвоночника [15]. Отмечено, что олигоартрит часто развивается в коленных суставах, а поднятие тяжестей увеличивает вероятность развития псориазического спондилита [16, 17]. При этом предполагается, что аналогичная кожной изоморфная реакция со стороны энтезисов и суставов в областях, подвергшихся механическому стрессу, развивается у пациентов, генетически предрасположенных к псориазу [6, 18]. Таким образом, склонность к повышенной реакции в ответ на механический стресс наблюдается как у больных псориазом, так и у больных ПА, и, предположительно, может быть объяснена изоморфной реакцией.

Связь локализации воспаления при ПА с механическим повреждением. Было отмечено, что наиболее часто дактилиты при ПА поражают второй и третий пальцы доминирующей руки, а также четвертые пальцы стоп [18, 19]. McGonagle (2019 г.) сообщает, что это указывает на определенную роль постоянной микротравматизации в развитии ПА, кроме того, по его мнению, на значение травмы в развитии ПА указывает более частое повреждение пальцев стоп по сравнению с пальцами кистей [19]. В более раннем исследовании I. Tinazzi и соавт. (2018 г.) было обнаружено, что избыточная реакция на травму в виде утолщения наблюдалась со стороны кольцевидных связок кистей, там, где в последующем развивался дактилит [16]. В исследовании приняли участие 96 пациентов с ПА, 23 пациента

с псориазом, 27 — с ревматоидным артритом (РА) и 19 здоровых лиц. По результатам исследования именно пациенты с ПА, в отличие от других групп исследуемых, имели более толстые кольцевидные связки по данным ультразвукового исследования (УЗИ) (68% больных, $p < 0,001$), а среди них наиболее часто выявлялись пациенты с повреждением кольцевидной связки и дактилитом второго пальца ($p = 0,020$). Авторы делают вывод о том, что изоморфная реакция играет большую роль в воспалении околосуставных тканей, которое развивается еще до артрита [16]. Было отмечено, что связочный аппарат при ПА часто вовлекается до формирования развернутой клинической картины артрита [20]. В более позднем исследовании I. Tinazzi и соавт. (2020 г.) было также показано, что проявление механических нагрузок на сухожилия и энтезисы при ПА обнаруживается еще в доклинической стадии артрита [21]. На связь между предшествующей травмой, поражением энтезисов кистей и последующими дактилитами обратили внимание и в исследовании Yong Zhi Ji (2019 г.) [22]. В 2020 г. Т. Sapundzhieva (2020 г.) выявила высокую частоту воспаления сухожилий кисти вследствие физической нагрузки у больных псориазом, у которых в последующем развился синовит [23]. Таким образом, было обнаружено, что поражение связочного аппарата при ПА выявляется раньше, чем воспаление суставных поверхностей, связано с постоянной микротравматизацией ввиду особенностей локализации и высоких функциональных нагрузок и, предположительно, вызвано теми же механизмами, что и гиперергическая реакция со стороны эпителиоцитов при псориазе.

Трудности интерпретации феномена Кёбнера для диагностики внесуставных проявлений ПА и дифференциальной диагностики ПА. В настоящее время феномен Кёбнера относится к клиническим дерматологическим, а не ревматологическим или рентгенологическим феноменам. Кожная изоморфная реакция у больных псориазом может быть объяснена травматическим воздействием, однако не существует доказательств того, что поражение околосуставных тканей, вызванное травматизацией, связано исключительно с феноменом Кёбнера, в то же время при других артритах также наблюдается действие травмы как триггера воспаления [5]. В пользу связи травмы как инициирующего фактора для развития феномена Кёбнера при ПА указывает известное предположение о том, что внесуставные изменения (дактилиты, энтезисы, тендиниты) являются значительно более частыми для больных ПА, но не для больных другими артритами [24]. Наиболее затруднена дифференциальная диагностика ПА и РА. Результаты сравнения некоторых визуализирующих

исследований показывают, что внесуставные проявления артрита в виде периартикулярного отека и энтезисов наблюдаются почти исключительно при ПА, но не при РА [25]. Например, это согласуется с данными U. Gazel (2020 г.), согласно которым энтезисы и отек мягких тканей гораздо чаще обнаруживались у больных ПА, чем у больных РА [26]. В исследовании R.D. Sayam (2020 г.) было отмечено, что отеки мягких тканей вокруг сухожилий сгибателей в доминирующей руке указывали на роль физической нагрузки и микротравматизации и были зарегистрированы у трети пациентов с ПА, но не у больных РА [27]. Авторы зарубежного исследования (2018 г.) также выявили более высокую частоту поражения околосуставных тканей у больных ПА по сравнению с больными другими заболеваниями соединительной ткани, при этом среди них данный симптом чаще наблюдался у лиц сотягощенной наследственностью и псориазической ониходистрофией [28]. По данным другого исследования (2019 г.), изоморфная реакция также находит свое отражение в виде костного новообразования (по данным рентгенографии) и наблюдается при ПА, но не при других артритах [29]. В исследовании внесуставных признаков ПА Y. Tang (2020 г.) также сообщалось о том, что у части больных псориазом без диагностированного ПА имелись внесуставные проявления, аналогичные таковым при ПА [30]. Таким образом, можно предположить, что внесуставные проявления ПА, которые часто выявляются до манифестации артрита, в некоторой степени обусловлены изоморфной реакцией, вызванной, в свою очередь, физической нагрузкой и/или травмой.

Заключение

Механический стресс (напряжение двигательных единиц, вызванное физической нагрузкой) имеет большое значение в патогенезе псориазического артрита, и его роль подлежит более глубокому изучению. Имеется определенная параллель между клиническими проявлениями изоморфной реакции в коже больных псориазом и проявлениями глубокой изоморфной реакции в сухожильно-связочном аппарате у больных ПА. В обоих случаях эта реакция инициируется травматическим воздействием, а у больных ПА приобретают определенное значение повторяющиеся травмы низкой интенсивности. Данная реакция у больных ПА находит свое отражение в виде внесуставных проявлений, которые часто развиваются до клинической манифестации артрита, и может быть успешно визуализирована с помощью инструментальной диагностики, что в будущем, вероятно, может использоваться для раннего выявления ПА у больных псориазом. ■

Литература/References

1. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориазический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):60–69 [Korotaeva TV, Korsakova Yu.L. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):60–69 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69

2. Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 2016;68:915–923. doi: 10.1002/art.39494

3. Чамурлиева М.Н., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В. Выявляемость псориазического артрита у больных псориазом в дерматологической и ревматологической клинике. Современная ревматология. 2016;10(4):47–50

- [Chamurlieva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV. Detection rates of psoriatic arthritis in patients with psoriasis in a dermatology and rheumatology clinic. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):47–50 (In Russ.)). doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-47-50
4. Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, et al. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondylarthritis. *PLoSOne*. 2015;10(4):e0123582. doi: 10.1371/journal.pone.0123582
 5. Нуриахметов А.Н., Ахтямов И.Ф., Арлеевская М.И., Кудрявцев А.И., Саид М.Ф. Травма как триггер ревматических заболеваний. *Практическая медицина*. 2018. Т. 16, № 7. С. 39–44 [Nuriyakhmetov AN, Akhtyamov IF, Arleevskaya MI, Kudryavtsev AI, Said MF. Trauma as a trigger of rheumatic diseases. *Practical medicine*. 2018. Volume 16, No. 7 (part 1), pp. 39–44 (In Russ.)). doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-7-39-44
 6. Карпов В.В., Исламов В.Г., Елистратова И.В. О феномене и болезни Кебнера. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010;8(6):125–130 [Karpov VV, Islamov VG, Elistratova IV. About the Koebner phenomenon and disease. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2010;8(6):125–130 (In Russ.))
 7. Alhussain FA, Gunal EK, Kurum E, Bakirci S, Ozturk AB. Greater magnitude of enthesal microdamage and repair in psoriatic arthritis compared with ankylosing spondylitis on ultrasound. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(2):299–303. doi: 10.1093/rheumatology/kez238
 8. Jane H, Sabeeda K, Petros E. Can traumatic injury trigger psoriatic arthritis? A review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2014;33(5):601–608. doi: 10.1007/s10067-013-2436-7
 9. Lories RJ, de Vlam K. Is psoriatic arthritis a result of abnormalities in acquired or innate immunity? *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(4):375–382. doi: 10.1007/s11926-012-0257-3
 10. Ли́ла А.М., Насонов Е.Л., Коротаева Т.В. Псориатический артрит: патогенетические особенности и инновационные методы терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):685–691 [Lila AM, Nasonov EL, Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: pathogenetic features and innovative methods of therapy. *Scientific and practical rheumatology*. 2018;56(6):685–691 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-685-691
 11. Hsieh J, Kadavath S, Efthimiou P. Can traumatic injury trigger psoriatic arthritis? A review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2014;33(5):601–608. doi: 10.1007/s10067-013-2436-7
 12. Дворянкова Е.В., Балабекова Ф.Б., Дениева М.И., Корсунская И.М. Новое о феномене Кебнера Е.В. Эффективная фармако-терапия. *Дерматовенерология и дерматокосметология*. 2(15);2017 [Dvoryankova EV, Balabekova FB, Denieva MI, Korsunskaya IM. New about the phenomenon of Koebner EV. Effective pharmacotherapy. *Dermatovenerology and Dermatocosmetology*. 2(15);2017 (In Russ.))
 13. Steel KJA, Srenathan U, Ridley M, Durham LE, Wu SY, Ryan SE, et al. Polyfunctional, Proinflammatory, Tissue-Resident Memory Phenotype and Function of Synovial Interleukin-17A+CD8+ T cells in Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(3):435–447. doi: 10.1002/art.41156
 14. Frank PM, Del C, Velasco H, Matthew D, Young H, Al-Mossawi. Single-cell sequencing reveals clonal expansions of pro-inflammatory synovial CD8 T cells expressing tissue-homing receptors in psoriatic arthritis. *Nat Commun*. 2020;11(1):4767. doi: 10.1038/s41467-020-18513-6
 15. Girolimetto N, Giovannini I, Crepaldi G, De Marco G, Tinazzi I, Possemato N. Psoriatic Dactylitis: Current Perspectives and New Insights in Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(12):2604. doi: 10.3390/jcm10122604
 16. Tinazzi I, McGonagle D, Aydin SZ, Chessa D, Marchetta A, Macchioni P. 'Deep Koebner' phenomenon of the flexor tendon-associated accessory pulleys as a novel factor in tenosynovitis and dactylitis in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):922–925. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212681
 17. Hong KM, Hyonjoung Ch, Sung-Hye P. Characteristics of post-traumatic-spondyloarthritis: a cross-sectional study from a single tertiary hospital. July 2019. doi.org:10.21203/rs.2.11019/v1
 18. Ng J, Tan AL, McGonagle D. Unifocal psoriatic arthritis development in identical twins following site specific injury: evidence supporting biomechanical triggering events in genetically susceptible hosts. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):948–949. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206784
 19. McGonagle D, Tan AL, Watad A, Helliwel P. Pathophysiology, Assessment and Treatment of Psoriatic Dactylitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(2):113–122. doi: 10.1038/s41584-018-0147-9
 20. Aydin SZ, Bridgewood Ch, Zabotti A, Girolimetto N. The transition from enthesis physiological responses in health to aberrant responses that underpin spondyloarthritis mechanisms. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(1):64–73. doi: 10.1097/BOR.0000000000000768
 21. Tinazzi I, McGonagle D, Macchioni P, Aydin SZ. Power Doppler enhancement of accessory pulleys confirming disease localization in psoriatic dactylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Aug 1;59(8):2030–2034. doi: 10.1093/rheumatology/kez549
 22. Yong-Zhi Ji, Shi-Rui Liu. Koebner Phenomenon leading to formation of new psoriatic lesions: Evidences and mechanisms. *Biosci Rep*. 2019;39(12):BSR20193266. doi: 10.1042/BSR20193266
 23. Sapundzhieva T, Karalilova R, Batalov A. Hand ultrasound patterns in rheumatoid and psoriatic arthritis: the role of ultrasound in the differential diagnosis. *Rheumatol Int*. 2020;40(6):837–848. doi: 10.1007/s00296-020-04559-8
 24. Yang L, Ting-Shun W, Li KJ, Tsai TF. Correlation of clinical diagnosis of dactylitis by the dermatologist and ultrasonographic diagnosis by the rheumatologist in patients with psoriasis arthritis: Experience of a single clinic. *Dermatologica Sinica* 39(1):27;2021. doi.org:10.4103/ds.ds_53_20
 25. Aydin SZ, Castillo-Gallego C, Ash ZR, Marzo-Ortega H, Emery P, Wakefield RJ, Wittmann M, McGonagle D. Ultrasonographic assessment of nail in psoriatic disease shows a link between onychopathy and distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy. *Dermatology*. 2012;225(3):231–235. doi: 10.1159/000343607
 26. Gazel U, Solmaz D, Ayan G, Ivory K, Karsh J, Aydin SZ. Accuracy of Physical Examination to Detect Synovial and Extra-Synovial Pathologies in Psoriatic Arthritis in Comparison to Ultrasonography. *J Clin Med*. 2020;9(9):2929. doi: 10.3390/jcm9092929
 27. Sayam RD, Gabriele DM, Richard JW, Ai LT, McGonagle D, Helena MO. Ultrasound Imaging in Psoriatic Arthritis: What Have We Learnt in the Last Five Years? *Front Med*. 2020;7:487. doi: 10.3389/fmed.2020.00487
 28. Furlan A, Stramare R. The thickening of flexor tendons pulleys: a useful ultrasonographical sign in the diagnosis of psoriatic arthritis. *J Ultrasound*. 2018;21(4):309–314. doi: 10.1007/s40477-018-0325-2
 29. Christian KH, Franziska S, Christoph MS, Nils V, Stephanie F. Skin inflammation associated with arthritis, synovitis and enthesitis. Part 1: psoriatic arthritis, SAPHO syndrome, Still's disease, Behçet's disease. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(1):43–64. doi: 10.1111/ddg.13742
 30. Tang Y, Cheng S, Yang Y, Xiang X, Wang L, Zhang L. Ultrasound assessment in psoriatic arthritis (PsA) and psoriasis vulgaris (non-PsA): which sites are most commonly involved and what features are more important in PsA? *Quant Imaging Med Surg* 2020;10:86–95. doi: 10.21037/qims.2019.08.09

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

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

Информация об авторах

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

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

Information about the authors

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

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

Статья поступила в редакцию: 19.04.2022

Принята к публикации: 12.06.2022

Дата публикации: 15.08.2022

Submitted: 19.04.2022

Accepted: 12.06.2022

Published: 15.08.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1349>

Эффективность и безопасность лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза ингибитором интерлейкина 23 рисанкизумабом

© Бакулев А.Л., Круглова Л.С.

«Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации
121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

Представлен обзор литературы, посвященный применению генно-инженерного биологического препарата Скайризи (МНН: рисанкизумаб) для лечения псориаза у пациентов. Обсуждается проблема высокой неудовлетворенности пациентов имеющимися средствами (методами) терапии данного дерматоза.

Ингибирование регуляторного ИЛ-23 представляется весьма перспективным направлением терапии, позволяющей блокировать иммунопатогенез заболевания.

Ингибитор ИЛ-23 рисанкизумаб является высокоэффективным ГИБП для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза у пациентов. Применение данного лекарственного средства сопровождается весьма быстрым и стойким терапевтическим ответом в виде достижения чистой или почти чистой кожи. Долгосрочное использование рисанкизумаба демонстрирует сохранение стойкого терапевтического ответа без тенденции к его снижению.

Рисанкизумаб демонстрирует благоприятный профиль безопасности с низким риском возникновения инфекций и злокачественных новообразований. При этом такие нежелательные явления, как развитие туберкулеза или воспалительных заболеваний кишечника, не являются характерными для терапии данным ГИБП.

Ключевые слова: псориаз, генно-инженерная биологическая терапия, эффективность, безопасность, рисанкизумаб.

Конфликт интересов: А.Л. Бакулев получал гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (AbbVie), «Амджен» (Amgen), «Берингер Ингельхайм» (Boehringer Ingelheim), «Селджен» (Celgene), «Янссен» (Janssen), ЗАО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Лилли» (Eli Lilly), «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Санофи» (Sanofi), «ЮСБ» и «Зелдис Фарма» (Zeldis Pfarma) и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях.

Л.С. Круглова получала гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (AbbVie), «Амджен» (Amgen), «Селджен» (Celgene), «Янссен» (Janssen), ЗАО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Лилли» (Eli Lilly), «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Санофи» (Sanofi), «ЮСБ» и «Зелдис Фарма» (Zeldis Pfarma).

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

Для цитирования: Бакулев А.Л., Круглова Л.С. Эффективность и безопасность лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза ингибитором интерлейкина 23 рисанкизумабом. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(4):23–30. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1349>



Efficacy and safety of treatment of moderate and severe psoriasis with the interleukin 23 inhibitor risankizumab

© Andrey L. Bakulev, Larisa S. Kruglova

Central State Medical Academy, Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia
Marshala Timoshenko str., 19, bldg 1A, 121359, Moscow, Russia

A review of the literature on the use of the genetically engineered biological drug Skyrizi (INN: risankizumab) for the treatment of psoriasis in patients is presented. The problem of high dissatisfaction of patients with the available means (methods) of therapy for this dermatosis is discussed.

Inhibition of regulatory IL-23 seems to be a very promising direction of therapy, which makes it possible to block the immunopathogenesis of the disease.

The IL-23 inhibitor risankizumab is a highly effective GEBA for the treatment of moderate to severe psoriasis in patients. The use of this drug is accompanied by a very rapid and stable therapeutic response in the form of clear or almost clear skin. Long-term use of risankizumab demonstrates the maintenance of a stable therapeutic response without a tendency to decrease.

Risankizumab has a favorable safety profile with a low risk of infections and malignancies. At the same time, such adverse events as the development of tuberculosis or inflammatory bowel disease are not typical for therapy with these GIBDs.

Keywords: psoriasis, genetically engineered biological therapy, efficiency, safety, risankizumab.

Conflict of interest: Andrey L. Bakulev has received consultancy/speaker's honoraria from and/or participated in clinical trials sponsored by AbbVie, Amgen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Janssen), JSC BIOCAD, LEO Pharma, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB Pharma and Zeldis Pfarma.

Larisa S. Kruglova has received consultancy/speaker's honoraria from and/or participated in clinical trials sponsored by AbbVie, Amgen, Celgene, Janssen, JSC BIOCAD, LEO Pharma, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB Pharma and Zeldis Pfarma.

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

For citation: Bakulev AL, Kruglova LS. Efficacy and safety of treatment of moderate and severe psoriasis with the interleukin 23 inhibitor risankizumab. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(4):23–30.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1349>



С современных позиций псориаз представляет собой хроническое 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]. Псориаз — распространенное заболевание, которым страдают более 60 млн человек во всем мире [2].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла резолюцию, признающую псориаз «хроническим, неизлечимым, неинфекционным, болезненным, обезображивающим и инвалидизирующим заболеванием» [3]. При этом ВОЗ призывает рано назначать эффективную терапию с использованием современных средств для предотвращения долгосрочных неблагоприятных последствий, прогрессирования заболевания и усиления кумулятивного отрицательного воздействия на жизненный потенциал человека. Это представляется особенно важным как для повышения качества жизни пациентов, страдающих данным дерматозом, так и для уменьшения риска коморбидностей (заболевания сердечно-сосудистой системы, метаболический синдром, ожирение, дислипидемия).

В исследовании А. Armstrong и соавт. (2018) убедительно продемонстрирована сохраняющаяся проблема низкой удовлетворенности пациентов существующими средствами и (или) методами терапии псориаза. В 31 стране мира опросили 8338 пациентов с данным дерматозом. 57% участников данного исследования на фоне лечения псориаза не достигали чистой или почти чистой кожи. Более того, 56% респондентов считали, что достижение данной цели терапии в принципе невозможно. Больным псориазом в 73% случаев после манифестации дерматоза и подтверждения диагноза специалистом приходилось ждать назначения адекватного лечения более 1 года, а в 28% случаев — более 5 лет. При этом 84% больных сталкивались с фактами дискриминации либо унижений из-за имевшегося у них псориаза. Участники исследования считали, что очищение кожи от псориазических высыпаний может открыть для них такие новые жизненные возможности, как знакомства с большим количеством людей, посещение бассейна и расширение гардероба.

В этой связи особенно актуальным представляется изменение целей лечения псориаза в международных клинических рекомендациях. Вместо стандартного достижения ответа по индексу PASI на 75% в последние годы декларируется новая цель — ответ 90% по индексу PASI, которая закреплена в последних документах Европейского дерматологического форума, обществ дерматологов Франции и Аргентины, Японской дерматологической ассоциации [4–7]. Национальный фонд псориаза (США) закрепил в качестве цели лечения псориаза достижение ответа по индексу BSA $\leq 1\%$ [8]. В клинических рекомендациях NICE (Великобритания) в качестве цели лечения псориаза у пациентов закреплено достижение ответа в виде чистой или почти чистой кожи по индексу PGA (PGA 0/1) [9].

Совершенно очевидно, что достижение столь амбициозных целей терапии псориаза у пациентов, страдающих данным заболеванием, стало возможным благодаря появлению нового класса терапевтических

средств — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В настоящее время для лечения псориаза применяются следующие ГИБП в зависимости от терапевтических мишеней: ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α); ингибитор интерлейкинов 12 и 23 (ИЛ-12/23); ингибиторы интерлейкина 17 (ИЛ-17); ингибиторы интерлейкина 23 (ИЛ-23).

В терапевтическом арсенале врача-дерматолога ингибиторы ИЛ-23 появились недавно и представляют собой новую генерацию ГИБП, отличительными чертами которых являются высокая эффективность в отношении клинических проявлений псориаза, весьма хорошая безопасность и низкая иммуногенность. В настоящее время в группу ингибиторов ИЛ-23 входят гуселькумаб, рисанкизумаб, тилдракизумаб (в России последний препарат не зарегистрирован).

В последние годы произошла настоящая революция в понимании патогенеза псориаза: от патологии, в основе которой лежит гиперпролиферация кератиноцитов до Т-клеточно-опосредованного заболевания с преимущественной активацией ИЛ-23/Th17 клеточной оси. С современных позиций суть патогенеза данного дерматоза сводится к активации дендритных антиген-презентирующих клеток, которые высвобождают ИЛ-12 и ИЛ-23. Данные провоспалительные цитокины стимулируют Т-лимфоциты, которые пролиферируют и дифференцируются (Th1 и Th17 клетки). Стимулированные ИЛ-23 Th17 лимфоциты экспрессируют ФНО- α , ИЛ-21, ИЛ-22, а также ИЛ-17. Последние, в свою очередь, стимулируют кератиноциты к патологической гиперпролиферации и способствуют нарушению их дифференцировки. Блокировка регуляторного ИЛ-23 на ранних этапах патогенеза псориаза позволяет подавить образование патогенных Th17 клеток, а значит, в конечном счете заблокировать ключевую ось иммунопатогенеза псориаза. Под действием ИЛ-12 активированные Th1 лимфоциты являются ответственными за выработку ФНО- α и интерферона- γ (ИФН- γ), играющих важную защитную роль в организме (злокачественные опухоли, туберкулез, другие оппортунистические инфекции, кандидоз). Кроме того, ИФН- γ также является отрицательным регулятором продукции провоспалительных цитокинов клетками Th17, иными Т-клетками, а также врожденными лимфоидными клетками. Именно поэтому ингибирование ИЛ-12 с помощью моноклональных антител нецелесообразно и может приводить к развитию серьезных нежелательных явлений [10, 11].

Рисанкизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против субъединицы p19 цитокина ИЛ-23. При этом важно, что, прочно связываясь с данной субъединицей, рисанкизумаб в терапевтической концентрации не обладает способностью связываться с субъединицей p40 данного интерлейкина. Как известно, ИЛ-12 и ИЛ-23 имеют в своей структуре общую субъединицу p40. Таким образом, блокируя патогенетически важную для развития псориаза ось ИЛ-23 — Th17, данный лекарственный препарат не оказывает прямого влияния на путь ИЛ-12 — Th1, обеспечивающий противоопухолевую и антимикробную защиту в организме [12–15].

Среди препаратов — «одноклассников», ингибирующих субъединицу p19 ИЛ-23, рисанкизумаб отличается оптимальными фармакокинетическими характеристиками. Аффинность по отношению к ИЛ-23 человека у рисанкизумаба составляет 21 ± 16 pM (у гуселькума-

ба — 35 ± 27 pM; у тилдракизумаба — 136 ± 91 pM). Концентрация препарата, необходимая для ингибирования субстрата на 50%, — 23 ± 3 pM (соответственно у гуселькумаба — 58 ± 4 pM, у тилдракизумаба — 202 ± 50 pM). Биодоступность рисанкизумаба составляет 89% (у гуселькумаба — 49%, у тилдракизумаба — 73–80%). Период полувыведения рисанкизумаба 27–29 дней (у гуселькумаба — 15–18 дней, у тилдракизумаба ~ 23 дня) [16]. Таким образом, рисанкизумаб прочно связывается с субъединицей p19 и обладает способностью мощно подавлять ИЛ-23.

Важным преимуществом ГИБП, ингибирующих ИЛ-23, является их свойство усиливать барьерную функцию эпителия в кишечнике. Так, в исследовании N. Whibley, SL Gaffen (2015) в экспериментальных условиях продемонстрировано, что введение в организм антител к ИЛ-23 уменьшает клинические проявления колита за счет достоверного снижения содержания провоспалительных цитокинов и повышения содержания Т-регуляторных клеток. Наоборот, введение в организм антител к ИЛ-17 сопровождается увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов на фоне подавления активности Т-регуляторных клеток в эпителии кишечника [17].

Программа клинических исследований рисанкизумаба включала в себя сравнение данного лекарственного препарата как с плацебо, так и с другими ГИБП. В частности, исследования UltiMMA-1 и UltiMMA-2 представляли собой плацебо- и активно-контролируемые двойные слепые, двойные маскированные рандомизированные сравнительные исследования рисанкизумаба с устекинумабом и плацебо в течение 52 недель [18]. В данных протоколах принимали участие пациенты с бляшечным псориазом от средней до тяжелой степени тяжести, которые являлись кандидатами для назначения системной терапии или фототерапии (UltiMMA-1 — 506 человек, UltiMMA-2 — 491 человек). Из них 64% участников исследований были бионаивными, 36% ранее получали терапию с использованием ГИБП.

Исследования предполагали идентичный дизайн с рандомизацией пациентов случайным образом на три группы на 0-й неделе. Первая группа получала рисанкизумаб с 0-й до 52-й недели по 150 мг подкожно на 0-й, 4-й, 16-й, 28-й и 40-й неделях клинического наблюдения. Вторая группа получала препарат устекинумаб с 0-й до 52-й недели в дозах 45 либо 90 мг в зависимости от массы тела подкожно на 0-й, 4-й, 16-й, 28-й и 40-й неделях исследования. Наконец, участники из третьей группы с 0-й до 16-й недели получали плацебо, а далее переводились на введение рисанкизумаба в дозе 150 мг подкожно на 16-й, 28-й и 40-й неделях. Распределение пациентов между группами проводилось в соотношении 3:1:1.

Первичными конечными точками в данных клинических исследованиях определены: достижение ответа PASI 90 и sPGA 0/1 на 16-й неделе терапии (в сравнении с плацебо). Основными критериями включения являлись: возраст ≥ 18 лет; стабильный (> 6 месяцев) от средней до тяжелой степени тяжести хронический бляшечный псориаз (с или без псориатического артрита); $\geq 10\%$ BSA с показателем PASI ≥ 12 и sPGA ≥ 3 ; кандидаты для назначения системной терапии псориаза или фототерапии; соответствие показаниям к назначению устекинумаба согласно локальной инструкции. Критериями исключения были: наличие

иных клинических форм псориаза (включая каплевидный, эритродермический или пустулезный псориаз); лекарственно-индуцированный псориаз или активные воспалительные заболевания (помимо псориаза и псориатического артрита); предыдущее лечение устекинумабом или другими средствами, направленными на ИЛ-12 или ИЛ-23.

На 16-й неделе терапии препаратом рисанкизумаб ответа PASI 90 достигли 75% пациентов — участников обоих исследований UltiMMA-1 и UltiMMA-2 (соответственно 5 и 2% в группах плацебо). В эти же сроки среди лиц, получавших рисанкизумаб, 88 и 84% достигли терапевтического ответа sPGA 0/1 в рамках анализируемых клинических исследований (в группах плацебо — соответственно лишь 8 и 5%). Таким образом, полученные данные продемонстрировали высокую эффективность терапии рисанкизумабом непосредственно после проведения индукционной фазы лечения. Данное обстоятельство заслуживает особого внимания, так как механизм действия рисанкизумаба не связан с блокировкой эффекторного ИЛ-17 и предсказуемым быстрым терапевтическим ответом, а предполагает воздействие на регуляторный ИЛ-23. В сроки 16 недель терапии также продемонстрировано превосходство рисанкизумаба по сравнению с устекинумабом по терапевтическому ответу. В исследованиях UltiMMA-1 и UltiMMA-2 пациенты, получавшие устекинумаб, достигли ответа PASI 90 соответственно в 42 и 48% случаев, sPGA 0/1 — 63 и 62% соответственно.

На 16-й неделе лечения ответ PASI 100 (достижение абсолютно чистой кожи) констатировали у 36% пациентов, получавших рисанкизумаб в рамках протокола UltiMMA-1, и у 51% лиц в рамках протокола UltiMMA-2 (в группах сравнения, лечившихся устекинумабом, ответ PASI 100 отмечали соответственно у 12 и 24%). Таким образом, после индукционной фазы терапии рисанкизумабом от $\frac{1}{3}$ до $\frac{1}{2}$ пациентов, получавших рисанкизумаб, продемонстрировали полное очищение кожного покрова от псориатических высыпаний.

В настоящее время опубликованы данные о долгосрочной эффективности терапии рисанкизумабом в сравнении с устекинумабом длительностью 52 недели. В частности, установлено, что в клиническом исследовании UltiMMA-1 ответа PASI 90 достигли 82% пациентов, PASI 100 — 56%. В идентичном по дизайну протоколе UltiMMA-2 уменьшение тяжести и распространенности псориаза на 90% (PASI 90) констатировали в 81% случаев, PASI 100 — в 60%. В группах сравнения, лечившихся устекинумабом в рамках двух анализируемых клинических исследований, достижение PASI 90 отметили соответственно у 44 и 51% пациентов, PASI 100 — у 21 и 30%. Таким образом, рисанкизумаб демонстрирует превосходство над устекинумабом на 16-й и 52-й неделе в исследованиях UltiMMA-1 и UltiMMA-2. При анализе динамики ответа на фоне терапии рисанкизумабом обращает на себя внимание удержание клинического ответа ко дню очередного введения несмотря на редкое введение препарата.

Анализ этих данных свидетельствует о мощном терапевтическом действии рисанкизумаба в отношении клинических проявлений псориаза на коже в сроки лечения 52 недели. Опыт работы с ГИБП позволяет нам утверждать, что долгосрочная эффективность того или иного ГИБП может и должна оцениваться в более длительные сроки. Это позволяет получить информацию о возможном «ускользании» терапевтического эф-

фекта лекарственного препарата на основе моноклональных антител в долгосрочной перспективе. В этой связи особый интерес представляют данные открытого клинического исследования LIMMitless, в рамках которого проводилась оценка долгосрочной эффективности непрерывной терапии рисанкизумабом, а также полученные данные по эффективности рисанкизумаба у лиц, ранее получавших устекинумаб в UltiMMa-1/2 и переключенных на рисанкизумаб на 52-й неделе терапии [19]. В соответствии с дизайном открытого клинического исследования LIMMitless пациенты, получавшие рисанкизумаб в рамках исследований UltiMMa-1 и UltiMMa-2, могли продолжить лечение данным препаратом в стандартной дозе 150 мг подкожно каждые 12 недель. Участники исследований UltiMMa-1 и UltiMMa-2, лечившиеся устекинумабом с использованием стандартных доз и схем применения данного лекарственного средства, на 52-й неделе терапии «переключались» на введение препарата рисанкизумаб по 150 мг подкожно каждые 12 недель. На данный момент доступна публикация в рецензируемом журнале результатов исследования LIMMitless со срезом данных на 172-й неделе (более 3 лет) непрерывного лечения рисанкизумабом [19]. При применении метода замещения отсутствующих данных переносом последнего наблюдения (Last-observation-carried-forward) ответа PASI 90 на 172-й неделе достигли 84,8% пациентов, PASI 100 — 60,5%, значения индекса DLQI 0/1 — 81,3%, что свидетельствует о сохранении высокой терапевтической эффективности препарата. Устойчивость поддержания ответа в целом не зависела от таких характеристик, как возраст, пол, масса тела, тяжесть псориаза и предшествующая биологическая терапия. Долгосрочное наблюдение за пациентами продолжается.

Таким образом, при долгосрочном непрерывном применении рисанкизумаба длительностью 172 недели констатировали сохранение высокой терапевтической эффективности данного ГИБП без «ускользания» ответа или снижения эффективности.

K. Reich и соавт. (2019) опубликовали результаты клинического исследования IMMvent — активно-контролируемого, двойного слепого, двойного маскированного рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах рисанкизумаба и адалимумаба длительностью 44 недели [20]. В данном протоколе приняли участие 605 пациентов, страдавших псориазом от средней до тяжелой степени тяжести, являвшихся кандидатами для получения системной терапии или фототерапии.

Дизайн данного исследования предполагал рандомизацию участников на неделю 0 на две группы. Пациенты первой группы (301 человек) получали рисанкизумаб подкожно в стандартной дозе 150 мг на неделях 0, 4, 16, 28, 40. Лица, рандомизированные во вторую группу (304 человека), получали адалимумаб подкожно 80 мг (неделя 0), далее по 40 мг один раз в две недели через неделю после первой дозы до недели 16. В соответствии с протоколом исследования пациенты второй группы распределялись на подгруппы в зависимости от продемонстрированного терапевтического ответа на лечение адалимумабом к 16-й неделе. В случае недостаточного ответа на терапию (\geq PASI 50, но $<$ PASI 90) пациенты повторно рандомизировались на две подгруппы: «переключение» на рисанкизумаб с использованием стандартной дозы 150 мг и схемы применения данного препарата 1 раз в 12 недель по-

сле индукционной дозы (53 человека) либо продолжение терапии адалимумабом подкожно по 40 мг 1 раз в 2 недели (56 человек). В случае неадекватного ответа на адалимумаб ($<$ PASI 50) пациенты «переключались» на рисанкизумаб. Наконец, лица, достигшие значений индекса PASI 90 на фоне лечения адалимумабом в первые 16 недель, продолжали терапию данным препаратом подкожно по 40 мг 1 раз в 2 недели (четвертая подгруппа, 144 человека).

Основные критерии включения в исследование IMMvent: возраст участников \geq 18 лет; стабильный ($>$ 6 месяцев) от средней до тяжелой степени тяжести хронический бляшечный псориаз; BSA \geq 10%, с показателем PASI \geq 12 и статическим показателем PGA (sPGA) \geq 3; кандидаты для назначения системной терапии псориаза или фототерапии; наличие соответствий по показаниям к назначению адалимумаба согласно локальной инструкции. Основными критериями исключения были: наличие других форм псориаза (включая каплевидный, эритродермический или пустулезный псориаз); псориаз, индуцированный лекарственными средствами, или активные воспалительные заболевания помимо псориаза и псориатического артрита; предыдущее лечение адалимумабом или другими средствами, направленными на ИЛ-23.

Через 16 недель терапии пациенты, получавшие рисанкизумаб, продемонстрировали ответ PASI 90 в 72%; PASI 100 — в 40% случаев (группа лиц, получавшая адалимумаб, достигла ответа по данным критериям соответственно в 47 и 23%). При этом преимущество рисанкизумаба по эффективности в рамках индукционной фазы терапии достоверно регистрировалось уже начиная с 8-й недели исследования. Среди пациентов из подгрупп участников исследования, не продемонстрировавших ответ PASI 90 на 16-й неделе терапии и переведенных на рисанкизумаб, возрастание ответа и достижение ответа PASI 90 на 44-й неделе было установлено в 66% наблюдений (для PASI 100 — соответственно в 40%). Пациенты, продолжившие терапию адалимумабом, на 44-й неделе лечения этим препаратом достигли величин ответа PASI 90 лишь в 21% случаев, PASI 100 — в 7%. Таким образом, переключение пациентов с адалимумаба при недостижении PASI 90 на 16-й неделе терапии на рисанкизумаб позволило значительно повысить эффективность проводимой терапии с использованием ГИБП.

Таким образом, результаты клинического исследования IMMvent позволяют сделать вывод о превосходстве рисанкизумаба по сравнению с препаратом адалимумаб при лечении бляшечного псориаза средней и тяжелой степеней тяжести у взрослых пациентов. При субоптимальном первичном ответе на адалимумаб (\geq PASI 50, но $<$ PASI 90) смена терапии на рисанкизумаб приводила к лучшим результатам по эффективности.

Большой интерес представляют результаты клинического исследования IMMerge — прямого сравнения рисанкизумаба с ингибитором ИЛ-17 секукинумабом по оценке эффективности и безопасности [21]. В данном протоколе принимали участие 327 человек со среднетяжелым и тяжелым псориазом, из них 164 пациента получали рисанкизумаб, 163 — секукинумаб. Лечение проводилось с использованием стандартных доз и схем применения препаратов.

Первичными конечными точками эффективности были доли пациентов, достигших ответа PASI 90 по срав-

нению с исходным уровнем на 16-й неделе терапии (гипотеза не меньшей эффективности рисанкизумаба в сравнении с секукинумабом) и на 52-й неделе (гипотеза превосходства одного из анализируемых лекарственных средств).

На 16-й неделе лечения рисанкизумаб не уступал секукинумабу по такому показателю, как доля пациентов, достигших PASI 90 (73,8% против 65,6% соответственно), и превосходил данный ингибитор ИЛ-17 на 52-й неделе (86,6% против 57,1% соответственно). Ответ PASI 100 в группе рисанкизумаба на 16-й неделе лечения демонстрировали 44% пациентов, секукинумаб — лишь 34%, на 52-й неделе — соответственно 66 и 40%. Достижение чистой/почти чистой кожи по показателю sPGA констатировали на 16-й неделе лечения рисанкизумабом в 90% случаев (в группе сравнения — в 73%), на 52-й неделе — соответственно в 88 и 58%). Таким образом, рисанкизумаб превосходил по эффективности секукинумаб в сроки наблюдения от 16 до 52 недель.

К. В. Gordon и соавт. (2022) провели анализ безопасности терапии рисанкизумабом. В анализ вошли опубликованные интегрированные данные 5 краткосрочных клинических исследований II и III фазы (сроки наблюдения до 16 недель) и 17 долгосрочных протоколов I–III фазы, проводившихся в течение 6 лет и продолжающихся в настоящее время исследований данного ГИБП [22]. Краткосрочный анализ безопасности включал 1306 пациентов, получавших рисанкизумаб в дозе 150 мг, и 300 пациентов, получавших плацебо (402,2 и 92,0 пациенто-лет соответственно). Долгосрочные данные были получены от 3072 больных, получавших рисанкизумаб (7927 пациенто-лет). Средняя длительность долгосрочного лечения составила 2,9 года (диапазон от 2 дней до 5,9 года).

На 16-й неделе терапии рисанкизумабом у 1306 пациентов с псориазом (402,2 пациенто-лет) всего было зарегистрировано 1279 нежелательных явлений, из них относящихся к категории серьезных — 40 (9,9 на 100 пациенто-лет). Случаев серьезных инфекций было установлено 7 (1,7 на 100 пациенто-лет); заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы — 1 (0,2 на 100 пациенто-лет); злокачественных опухолей, не включая немеланокитарный рак кожи — 3 (0,7 на 100 пациенто-лет); суицидальные мысли — 2 (0,5 на 100 пациенто-лет); депрессия — 4 (1,0 на 100 пациенто-лет), нежелательные явления, ставшие причиной отмены терапии — 11 (2,7 на 100 пациенто-лет). Важно отметить, что среди нежелательных явлений, представлявших особый интерес, не было зарегистрировано случаев туберкулеза, гиперчувствительности, а также воспалительных заболеваний кишечника.

Долгосрочная безопасность применения рисанкизумаба была проанализирована у 3072 пациентов (7927 пациенто-лет). Частота развития серьезных нежелательных явлений составила 617 (7,8 на 100 пациенто-лет). В том числе: серьезные инфекции были зарегистрированы у 97 участников исследований (1,2 на 100 пациенто-лет); сердечно-сосудистая патология — у 20 (0,3 на 100 пациенто-лет); злокачественные новообразования, не включая немеланокитарный рак кожи, — у 42 (0,5 на 100 пациенто-лет); суицидальные мысли — у 7 (менее 0,1 на 100 пациенто-лет); депрессия — у 56 (0,7 на 100 пациенто-лет), нежелательные явления, ставшие причиной отмены терапии, — у 136 пациентов (1,7 на 100 пациенто-лет). Случаев активной туберкулезной инфек-

ции у лиц, получавших рисанкизумаб, не отмечалось. Один случай язвенного колита (менее 0,1 на 100 пациенто-лет), относящегося к воспалительным заболеваниям кишечника, констатировали у пациента с латентным анамнезом по данной патологии. Реакции серьезной гиперчувствительности к рисанкизумабу были выявлены у 4 больных псориазом (менее 0,1 на 100 пациенто-лет). Таким образом, установлено, что профиль безопасности рисанкизумаба у пациентов с псориазом средней и тяжелой степеней соответствует современным представлениям о безопасности всей группы ГИБП, блокирующих ИЛ-23, и не демонстрирует каких-либо новых и специфических для данного лекарственного препарата потенциальных нежелательных явлений.

На протяжении клинических исследований III фазы 72 пациентам с псориазом и латентной формой туберкулеза одновременно проводилась терапия препаратом рисанкизумаб и соответствующая профилактическая терапия туберкулеза, при этом в течение среднего периода наблюдения (61 неделя) ни у одного пациента не развился активный туберкулез [24]. Между тем, следует подчеркнуть, что в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Псориаз» пациенты с латентным туберкулезом в обязательном порядке должны получать противотуберкулезную терапию до начала применения ГИБП [1].

Таким образом, профиль безопасности рисанкизумаба в целом представляется благоприятным, в том числе по заболеваниям, представляющим особый интерес в плане терапии ГИБП.

В рамках программы клинических исследований была проведена оценка иммуногенности рисанкизумаба. Установлено, что доля пациентов, получавших терапию в рекомендуемой клинической дозе в течение 52 недель и выработавших к препарату антитела и нейтрализующие антитела, составила 24% (263/1079) и 14% (150/1079) соответственно. При этом присутствие антител к рисанкизумабу, в том числе нейтрализующих антител, не сопровождалось изменениями клинического ответа или безопасности применения препарата рисанкизумаба [23, 24].

Заключение

Пациенты со среднетяжелым или тяжелым псориазом демонстрируют высокую неудовлетворенность имеющимися средствами (методами) терапии данного дерматоза.

Ингибирование регуляторного ИЛ-23 представляется весьма перспективным направлением терапии, позволяющим блокировать развитие иммунопатогенеза заболевания.

Ингибитор ИЛ-23 рисанкизумаб является высокоэффективным ГИБП для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза у пациентов. Применение данного лекарственного средства сопровождается весьма быстрым и стойким терапевтическим ответом в виде достижения чистой или почти чистой кожи. Долгосрочное использование рисанкизумаба демонстрирует сохранение стойкого терапевтического ответа без тенденции к его снижению.

Рисанкизумаб демонстрирует благоприятный профиль безопасности с низким риском возникновения инфекций и злокачественных новообразований. При этом такие нежелательные явления, как развитие туберкулеза или воспалительных заболеваний кишечника, не являются характерными для терапии данным ГИБП. ■

Литература/References

1. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Карамова А.Э., Пritуло О.А., Аршинский М.И., Знаменская Л.Ф., и др. Псориаз. Федеральные клинические рекомендации. М., 2020. Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru) [Kubanov AA, Bakulev AL, Karamova AE, Pritulo OA, Arshinsky MI, Znamenskaya LF, et al. Psoriasis. Federal clinical guidelines. Moscow, 2020. (In Russ.)]
2. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10281):1301–1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6
3. WHO. Global report on psoriasis. — 2016.
4. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris — Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):281–317. doi: 10.1111/jdv.16926
5. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B; Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(3):464–483. doi: 10.1111/jdv.15340
6. Echeverría C., Kogan N., Stengel F. et al. SOARPSO: Argentine Guidelines for the systemic treatment of moderate-to-severe psoriasis. Available at: <https://www.soarps.org/publicaciones.php>. Accessed: Jan 2022; 19.
7. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029–1072. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.057
8. Saeki H, Terui T, Morita A, Sano S, Imafuku S, Asahina A, et al.; Biologics Review Committee of the Japanese Dermatological Association for Psoriasis: Chair: Mamitaro Ohtsuki. Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2019 version). *J Dermatol*. 2020;47(3):201–222. doi: 10.1111/1346-8138.15196
9. Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, et al.; British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):628–637. doi: 10.1111/bjd.19039
10. Petit RG, Cano A, Ortiz A, Espina M, Prat J, Muñoz M, et al. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4983. doi: 10.3390/ijms22094983
11. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol*. 2013;34(4):174–181. doi: 10.1016/j.it.2012.11.005
12. Singh S, Kroe-Barrett RR, Canada KA, Zhu X, Sepulveda E, Wu H, et al. Selective targeting of the IL23 pathway: Generation and characterization of a novel high-affinity humanized anti-IL23A antibody. *MAbs*. 2015;7(4):778–791. doi: 10.1080/19420862.2015.1032491
13. Patel M, Day A, Warren RB, Menter A. Emerging therapies for the treatment of psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2012;2(1):16. doi: 10.1007/s13555-012-0016-4
14. Sofen H, Smith S, Matheson RT, Leonardi CL, Calderon C, Brodmerkel C, et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1032–40. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.025
15. Krueger JG, Ferris LK, Menter A, Wagner F, White A, Visvanathan S, et al. Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):116–124.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.018
16. Zhou L, Wang Y, Wan Q, Wu F, Barbon J, Dunstan R, et al. A non-clinical comparative study of IL-23 antibodies in psoriasis. *MAbs*. 2021 Jan-Dec;13(1):1964420. doi: 10.1080/19420862.2021.1964420
17. Whibley N, Gaffen SL. Gut-Busters: IL-17 Ain't Afraid of No IL-23. *Immunity*. 2015;43(4):620–622. doi: 10.1016/j.immuni.2015.10.001
18. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392(10148):650–661. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31713-6
19. Papp KA, Lebwohl MG, Puig L, Ohtsuki M, Beissert S, Zeng J, et al. Long-term efficacy and safety of risankizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: interim analysis of the LIMMitless open-label extension trial beyond 3 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2021;185(6):1135–1145. doi: 10.1111/bjd.20595
20. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10198):576–586. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30952-3
21. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*. 2021;184(1):50–59. doi: 10.1111/bjd.19341
22. Gordon KB, Lebwohl M, Papp KA, Bachelez H, Wu JJ, Langley RG, et al. Long-term safety of risankizumab from 17 clinical trials in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2022;186(3):466–475. doi: 10.1111/bjd.20818
23. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Рисанкизумаб. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения: 15.02.2021. [Instructions for the medical use of the medicinal product Risankizumab <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> Accessed: 15.02.2021. (In Russ.)]
24. Pang Y, Khatri A, Suleiman AA, Othman AA. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risankizumab in Psoriasis Patients. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(3):311–326. doi: 10.1007/s40262-019-00842-5

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование — А.Л. Бакулев, Л.С. Круглова.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. The concept and design, data collection, analysis, and interpretation, writing the article, reviewing and editing — Andrey L. Bakulev, Larisa S. Kruglova.

Информация об авторе

***Бакулев Андрей Леонидович** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>; eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru

Круглова Лариса Сергеевна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>; eLibrary SPIN: 1107-4372; e-mail: kruglovals@mail.ru

Information about the author

***Andrey L. Bakulev** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: Marshala Timoshenko street, 19, bldg 1A, 121359, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>; eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru

Larisa S. Kruglova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>; eLibrary SPIN: 1107-4372; e-mail: kruglovals@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 12.06.2022

Принята к публикации: 10.07.2022

Дата публикации: 15.08.2022

Submitted: 12.06.2022

Accepted: 10.07.2022

Published: 15.08.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1345>

New aspects of the pathogenesis of psoriasis

© Alexander S. Zhukov*, Alexander V. Patrushev, Vladislav R. Khairutdinov, Alexey V. Samtsov, Evgeniy V. Kryukov

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

Psoriasis is a chronic multi-factorial immune-mediated inflammatory disease of skin and joints. The variety of clinical forms of dermatosis is consistent with various pathogenetic features of the disease progress which have been significantly supplemented and reviewed recently. Knowledge of these mechanisms will improve and personalize the prescribed therapy.

This study places the emphasis on modern ideas about the formation of T cell memory, the role of melanocytes and innate lymphoid cells. Development mechanisms of guttate and paradoxical psoriasis with important distinguishing characteristics are described separately.

Today, knowledge of the molecular basis of the disease progression has led to the creation and introduction of a number of highly effective targeted drugs into clinical practice. Further developments related to the inhibition of resident memory cells, innate lymphoid cells, as well as the study of guttate psoriasis perpetuation and the occurrence of paradoxical psoriasis will significantly increase the effectiveness of the therapy.

Keywords: psoriasis, pathogenesis, T-cell memory, innate lymphoid cells, melanocytes, guttate psoriasis, paradoxical psoriasis.

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

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

For citation: Zhukov AS, Patrushev AV, Khairutdinov VR, Samtsov AV, Kryukov EV. New aspects of the pathogenesis of psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(4):31–40. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1345>



Introduction

Psoriasis is a chronic multi-factorial immune-mediated inflammatory disease of the skin. According to the World Health Organization, about 125 million out of more than 7.7 billion of the world population suffer from psoriasis. The prevalence of psoriasis among the population varies widely: from 0.09% in Tanzania to 5.1% in the United States which is 1–3% of the world population on the average. Men and women suffer from psoriasis equally [1–3].

This report focuses on the issues of predisposition to disease development, the features of clinical findings and pathomorphology, the participation of T cell subpopulations in the inflammatory response, the formation of T cell memory, the role of dendritic cells, melanocytes and innate lymphoid cells. Distinctive characteristics of the pathogenesis of guttate and paradoxical psoriasis that affect the case management strategy are described separately.

Underlying risk for disease development

Major genetic studies have shown that the underlying risk for psoriasis is inherited polygenously and is associated with genes that manage adaptive and congenital immune responses and epidermal barrier functions [4, 5]. Moreover, the association between the Cw6 allele of the major histocompatibility complex (HLA-C) gene and underlying risk for plaque psoriasis, as well as the early disease onset remain the most reproducible in different ethnic groups [6–8]. The probability of the disease development in one of the monoovular twins, the second of which has fallen with psoriasis, is 60–75% [9].

The factors that provoke psoriasis development and worsen its clinical course include lymphoid periopharyngeal ring streptococcal infection, psychological stress, smoking, excessive alcohol consumption, use of certain medications (β -adrenergic blocking agents, α -interferon, aminoquinolines, etc.) [10–12].

Clinical, histopathological, and immunohistochemical states of psoriasis are heterogeneous, variable, and need to be studied and compared in detail to understand the disease development mechanisms.

Clinical features of psoriasis

The difficulties in studying psoriasis pathogenesis are considerably related to different clinical findings and disease progression. For example, plaque psoriasis is characterized by plane pink papules that have a propensity for the peripheral growth forming plaques, pustular psoriasis is characterized by amicrobic pustules, psoriatic erythroderma is characterized by “edematous spot” and exfoliative peeling, and psoriatic arthritis is characterized by inflammation of peripheral joints, fingers, entheses, vertebral column, and iliosacral pelvic joints. Psoriasis may be either a mild disease characterized by individual insignificant plaques during a long period of time or severe disease that affects a large area of the skin and characterized by arthritis mutilans development and the significant decrease in the patients' life quality.

Such heterogeneity of clinical implications can be explained by psoriasis polygenetic nature. Various combinations of different predisposing genes of a patient create individual psoriasis models in each patient; those models differ in phenotypic implications, the disease severity, and the therapy effectiveness. At the same time, identical twins with psoriasis often have similarities in clinical findings of the disease, the age of the disease

onset, the nature of the disease progression, the presence or absence of joint damage [13–16].

Autoimmune inflammation

The autoimmune process in psoriasis is deemed one of the major mechanisms of disease development. It is expected that keratinocytes are trigger cells. In the event of a damage (trauma, infections, drugs, UV), they “supply” autoimmune antigens and activate antigen-presenting cells due to the secretion of a large set of congenital immunity factors (cytokines, chemokines, antimicrobial peptides) (Fig. 1) [17, 18].

Various compounds are considered probable autoimmune antigens: cathelicidin (LL-37) and β -defensins from the group of antimicrobial peptides; neolipid antigens produced by mast cell phospholipase; K16 and K17 keratins that are homologous to M protein of streptococcus, and the cellular antigen (ADAMTSL5 protein located in melanocytes) [19–23].

The key moment in the autoimmune inflammation initiation is the immune tolerance failure which is currently associated with the activity of cytosolic and extracellular DNA. Normally, a DNA molecule in the cell is only in the nucleus, small fragments are present in the mitochondria. DNA may be found in the cytoplasm at pathologically increased permeability of the nuclear membrane, mechanical or immune damage, and uptake of neighboring destroyed cells DNA by keratinocytes. In this case, when DNA enters the cytoplasm of keratinocytes, it stimulates the interleukine production (IL-1 β through interaction with various intracellular DNA sensors (protein AIM2 and others). In other cases, when forming stable complexes with antimicrobial peptides (cathelicidin LL37, beta-defensin (hBD) 2, hBD3 and lysozyme), extracellular nucleic acid fragments (DNA and RNA) acquire the ability to transport themselves through cell membranes to endosomal compartments with TLR7 and TLR9; it leads to the activation of plasmacytoid dendritic cells (pDCs) followed by secretion of I and II type interferons (INF) [24–28]. IL-1 β and α -INF are important molecules that

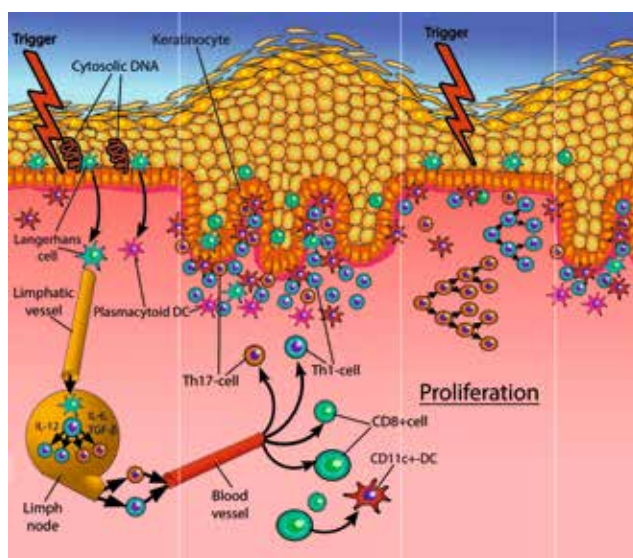


Fig. 1. Psoriasis immunopathogenesis

enhance the expression of HLA antigens, activation, and maturation of dendritic cells; therefore, they contribute to the immune tolerance loss.

Repeated location of the psoriatic eruption on the hairy part of the head, elbow, and knee joints may be connected with traumatization of these skin areas and damage of keratinocytes that leads to DNA yield into the cytosol. Isomorphic reaction development is explained in a similar way.

Role of T lymphocytes

The introduction of an immunohistochemical study of the affected skin of psoriasis patients allowed scientists to determine the phenotype of the main immune cells involved in the inflammatory process. One of the dominant cell populations are T lymphocytes (CD3⁺), the number of which in the eruption areas increases by 6–10 times compared with healthy skin. About 2/3 of T lymphocytes are represented by CD4⁺-cells which are found exclusively in the dermis (they are located in groups (nests), and cytotoxic T lymphocytes (CD8⁺) which are scattered: about 1/4 of them are found in the epidermis, and 3/4 are found in dermal papillae. CD4⁺-lymphocytes consist of subpopulations of 1 and 17 type T helpers (Th1 и Th17), and T regulatory cells (T reg). T regulatory lymphocytes make up about 20–25% of all T cells and are found mainly in dermal papillae as part of infiltrates. More than 90% of all T lymphocytes have a CD45RO molecule on their surface, which indicates the maturity of these cells and their transportation in the lymphoid organs of an antigen-specific differentiation.

Th₁ lymphocytes produce a variety of proinflammatory cytokines in the skin of psoriasis patients; γ -interferon (γ -IFN) is the key one. The role of Th₁ cells at the earliest inflammation stages is to strengthen and expand the boundaries of this process, involving other participating cells in it. By synthesizing γ -IFN which controls the transcription of a group of interferon-stimulated genes, Th1 induces enhanced synthesis of neutrophil-activating factors, adhesion molecules, pro-inflammatory cytokines, and other biologically active substances by surrounding cells (keratinocytes, fibroblasts, endotheliocytes, etc.). Due to neutrophil-activating factors (CCR5, CXCL9, CXCL10, IL-8), a significant number of immune cells are concentrated in the area of the forming psoriatic papule which is represented mainly by various subpopulations of T lymphocytes, DCs, monocytes, and neutrophilic leukocytes. The secreted Th₁ cytokines TNF- α and IL-6 which have diverse effects are the most important mediators of the acute inflammation phase [29, 30].

CD8⁺-lymphocytes of psoriasis patients interact with antigen-presenting DCs in lymphoid organs and skin and stimulate their production of IL-12 (IL-12p70 subunits). The secretion of this cytokine causes the differentiation of naive T cells in Th₁, significantly increases their number, and suppresses Th₂ formation. Another important function of CD8⁺ cells in forming psoriatic plaques is their participation in the rapid differentiation of monocytes which migrate into the affected skin from peripheral blood, into CD11c⁺ DCs [31, 32].

Role of T helpers of 17 types

Th₁₇-lymphocytes are practically not found in healthy skin. The participation of these cells in the inflammatory process is associated with the autoimmune response development [33]. Th₁₇ are major figures in psoriasis

pathogenesis, their participation in the inflammatory process gives it a specific character and leads to the development of clinical implications specifically attributed to psoriasis. Global genetic studies have revealed an association between psoriasis development and the polymorphism of IL23R and TRAF3IP2 genes which regulate the number and activity of Th₁₇ subpopulation [34, 35]. The experience in the application of antibodies that block the common IL12/IL23 subunit, IL17 cytokine, or its IL17R receptor has demonstrated its high efficiency in psoriasis therapy [36–38]. Th17 express RORC transcription factor, receptor to IL23, CCR6 chemokine receptor, and receptor to lectin CD161. The differentiation in Th₁₇ comes from precursors — CD4⁺CD161⁺-cells in the presence of IL-1 β and IL-23. Mature Th17 produce anti-inflammatory cytokine; IL-17 and IL-22 interleukins are important. IL-17 that consists of IL-17A and IL-17F monomers can connect with IL-17 receptor which expresses itself on keratinocytes, endotheliocytes, T lymphocytes, monocytes, fibroblasts. Such interaction results in the production of IL-6 and IL-8 cytokines. The secretion of IL-8 which is a chemoattractive agent for neutrophilic leukocytes causes the accumulation of such cells in the area of psoriatic eruption and forms Munro's microabscesses [39–44]. IL-17 and IL-22 cause hyperproliferation and keratinocyte differentiation impairment which leads to the development of epidermal hyperplasia, agranulosis, and hyperparakeratosis [45, 46]. IL-17 also causes the expression of a variety of chemokines that involve T lymphocytes, monocytes, and DCs into the inflammation site. CXCL13 and CCL19 chemokines appear on fibroblasts under the influence of IL-17. These chemokines lead to migration of lymphocytes to the dermis and can induce the formation of ectopic lymphoid tissue, where new autologous-reactive T lymphocytes are formed [47, 48].

Formation of T cell memory at psoriasis

T lymphocytes that have passed special differentiation pass from lymphoid organs into the skin and joints (at patients with psoriatic arthritis) due to the trafficking of these cells provided by chemokines. As soon as the inflammation is ended and psoriatic eruption disappears, a part of these lymphocytes stays in the skin and forms immune memory. Such cells which store information about a certain antigen (resident memory T cells, TRM) are an integral part of the adaptive immunity.

The biological sense of forming the anamnesis lies in the development of a more rapid immune response to repeated contact of a memory cell with a known antigen. Activation of memory cells requires lower doses of antigen than for differentiation of naive T lymphocytes [49, 50]. Memory T cells are present in all peripheral tissues of a healthy person, including skin where their share is 95% of all lymphocytes. There are 2 times more memory T cells in the skin than in peripheral blood. These cells move at the border with the external environment and constantly screen pathogens. In the case of anti-infectious and anti-tumor defense, TRM undoubtedly play a positive role. However, the formation of TRM in response to allergens or autoimmune antigens becomes a serious problem for the body [51–53].

Psoriasis is a chronic immune-related dermatosis, and the formation of a T cell immune response that develops autoimmune inflammation plays the main role in its pathogenesis. The preservation of memory T cells after psoriasis onset is the formation of the disease's immunological memory; they explain its incurability and relapsing course.

Memory T cells are presented by long-lived populations of central (TCM) and resident T lymphocytes. TRM are mostly located in the skin, they do not move to the systemic blood and have the phenotype CD45RO⁺CCR7-CD69⁺CD103⁺ [54–58]. The further study of TRM's subpopulation pattern in psoriatic eruptions has detected the predominance of Th22 cells (CD4⁺-cells that produce IL-22) and Tc17 (CD8⁺-cells that produce IL-22) which form the memory about the disease and can provoke the disease recrudescence in case of their stimulation [59–61].

The appearance of eruptions at psoriasis recrudescence can occur only with the participation of dermal TRM s without involving lymphocytes from lymphoid organs. This fact may be proved by studies on the application of E-selectin inhibitors at research animals. E-selectin antibodies hinder the migration of T cells from blood to the skin. Clinical studies at immunocompromised mice have shown that after the introduction of E-selectin inhibitors and transplantation of clinically unchanged skin of psoriasis patients, psoriatic eruptions have developed spontaneously or in case of stimulation with TNF α [62, 63].

With the development of psoriasis recrudescence, T cell proliferation is observed in the dermis (in the psoriatic papule). Immunohistological analysis of the skin of psoriasis patients during the disease progression using the double staining method for CD3 ϵ and Ki67 has allowed to find out that about 30% of all T lymphocytes in dermal infiltrates have been positive for both markers at the same time, i.e. they have been in the stage of mitosis. Therefore, the formation of inflammatory infiltrates in the foundations of psoriatic papules may be caused by an intradermal proliferation of T cells [64].

Studies of the 1st phase of the drug which inhibit resident memory T cells in psoriasis patients have already been completed and the first positive results have been obtained [65].

Role of innate lymphoid cells

The last scientific findings also point to the important role of innate lymphoid cells (ILCs) in psoriasis pathogenesis [66, 67]. ILCs are characterized by the expression of a molecule of leukocyte common antigen (CD45), α -chains of IL-7 receptor (CD127) and the absence of specific markers of DCs, T, and B-lymphocytes including the engineered receptor for recognizing the antigen [68, 69].

ILCs family may be divided into three groups according to their need in activation with cytokines, expression of transcription factors, and production of effector cytokines. ILCs of the 1st group include NK-cells and ILC1 which are activated by IL-12, depend on T bet, and produce IFN- γ . The 2nd group includes ILC2 which are activated by L-25, IL-33, and TSLP, express GATA-3 and produce IL-4, IL-5, and IL-13. ILCs of the 3rd group include LTis (lymphoid tissue inducer cells) and ILC3. They are activated by IL-1 and IL-23, depend on ROR γ t and produce IL-17A and/or IL-22. ILC3 is further subdivided based on the expression of natural cytotoxicity receptors (NCR). Interestingly, all activating cytokines may be produced by keratinocytes, Langerhans cells, and DCs of the skin [68, 70].

All three subsets of ILCs are present in the healthy skin and may functionally (according to the production of cytokines) match with adaptive response phenotypes mediated by T lymphocyte helpers (ILC1 (Th₁), ILC2 (Th₂) and ILC3 (Th₁₇)). It is acknowledged that ILCs are important regulators of tissue homeostasis and inflammation [69, 71, 72].

The first report on the possible role of ILC3 in psoriasis development has been made by Pantelyushin S. et al. in 2012. They have shown that ROR γ t+ILC3 and $\gamma\delta$ T cells have been the main cells producing IL-17 and IL-22 in the experimental psoriasis model in mice [73]. Subsequently, several studies have confirmed the primary outcome. For example, Brügggen M.C. et al. have performed a comparative analysis of ILCs subsets in the skin of patients with psoriasis, atopic dermatitis, and skin of healthy people and have revealed the predominance of ILC3 and ILC1 in psoriatic foci, while the main population is ILC2 at atopic dermatitis. Moreover, topographic mapping of ILCs using in situ IF staining has shown the predominant location of ILCs near the epidermis and in close proximity to T lymphocytes, which suggests a direct interaction between these cell types [71]. The other study by Dyring-Andersen B. et al. has shown the increase in the number of ROR γ t⁺CD56⁺ILC3 producing IL-22 in both affected and unaffected skin of psoriasis patients in comparison with the skin of healthy persons and patients with nickel contact allergy [74].

Two more studies have revealed the significant increase in NCR+ILC3 at psoriasis patients not only in the skin but also in the peripheral blood. After in vitro stimulation of IL-1 and IL-23, NCR+ILC3 derived from psoriatic foci have mainly produced IL-22 and IL-17 (fewer). Significant differences have been obtained in comparing the amount of NCR+ILC3 in the unaffected skin of psoriasis patients and healthy persons. This fact points to the amended allocation of ILCs in the skin of psoriasis patients which may be a predisposing or initiating factor for dermatosis development [69, 75].

The study using the humanized mouse model of psoriasis has proved that ILC3 cells not only increase quantitatively in the foci of the affected skin but can also lead to the development of a psoriatic phenotype even in the absence of Th17 cells [76].

Thus, ILC3 can make a significant contribution to psoriasis pathogenesis by producing key anti-inflammatory IL-17 and IL-22 cytokines. Therefore, ILCs modulation is a new therapeutic approach to psoriasis patient management in the future.

Role of dendritic cells

Dendritic cells (DCs) are presented in the skin of psoriasis patients by single plasmacytoid DCs (pDCs) which express CD123⁺ and a large population of myeloid DCs. The latter include several varieties of DCs. These are Langerhans cells (young DCs, Langerin⁺, CD1a⁺) which are located in the lower epidermis layers at healthy persons and psoriasis patients during the remission; they form a chain by connecting with their processes. A significant number of them can be found in the dermal papillae during the progressing period of the disease. CD11c⁺-cells (TNF- α /iNOS-producing DCs) are localized mostly in dermal infiltrates, their number is equal to all T lymphocytes. About 10% of myeloid DCs are mature CD83⁺-cells located in the dermis (near epidermal and dermal linkage) and the epidermis.

Langerhans cells play a key role in the formation of the immune response; they uptake foreign antigens/autoimmune antigens, process them along with II class MHC molecules, and if an activation signal has been obtained from keratinocyte, they move to the dermis where they involve pDCs into the inflammation. pDCs are found in the skin of psoriasis patients mainly in the initial stages of the inflammatory process. These cells secrete

significant numbers of α - и β -IFN which make the migration of T lymphocytes to the forming psoriatic papule [77].

The activation of Langerhans cells after moving to the dermis is accompanied by their differentiation into dermal myeloid DCs, a change in the immunophenotype (a loss of the specific marker CD207⁺/Langerin⁺ is observed), and a loss of phagocytizing properties. Due to the expression of the CCR7 chemokine receptor, such DCs migrate to the regional lymphoid organ (lymphoid ring, lymph nodes) where they participate in the antigen-presenting differentiation of naive T lymphocytes as antigen-presenting cell and ensure the development of the adaptive immune response [78].

CD11c⁺-DCs represent one of the most numerous populations found in the skin of psoriasis patients. Most monocytes migrate to the dermis, are accumulated in the foundation of the psoriatic papule, and are differentiated in CD11c⁺-DCs. The increase in the number of CD11c⁺-cells at psoriasis patients is observed only in the skin, not peripheral blood; this shows their intradermal differentiation. These cells are the main source of the inflammatory key cytokine synthesis (TNF- α) and inducible nitrogen oxide synthase (iNOS). That is why they are called TNF- α /iNOS-producing DCs (Tip-DCs). iNOS ferment causes pronounced vasodilation of the dermal vessels in psoriatic eruptions by forming nitrogen oxide [79–81]. CD11 molecule is the integrin that performs the cellular interaction at B- and T cell proliferation. When treating psoriasis patients with efalizumab (CD11a-antibodies, Raptiva), a significant decrease in CD11c⁺-DCs has been noted in the skin. Moreover, the decrease in CD11c⁺-cells has been preceded by a decrease in T lymphocytes' amount in the infiltrate and the keratinocyte proliferative rate normalization. The population dynamics of CD11c⁺-cells has had the best correlation with the clinical response to anti-cytokine therapy [82].

Participation of melanocytes in psoriasis development

When studying the skin of psoriasis patients, Arakawa A. et al. (2015) have found that a major part (37%) of cytotoxic lymphocytes (CD8⁺) directly contact with epidermal melanocytes [19]. It is also established

that psoriatic plaques have an increased number of melanocytes [83]. Assuming that melanocytes are the target of autoimmune inflammation at psoriasis, Arakawa A. et al. have studied the antigens presented in these cells and have found a possible autoimmune antigen. They have found ADAMTSL5 melanocytic protein which has formed an auto-aggressive clone of CD8⁺-cells (together with HLA-C*0602 antigen) and has stimulated them to produce IL17 (the so-called T_{C17}-cells) initiating psoriatic inflammation in the skin. The researchers have noted that the HLA-C*0602 allele is involved in the development of the autoimmune response against melanocytes, so the carriers of this antigen have a huge risk of psoriasis development [19].

The results of our studies have also confirmed that the absolute number of melanocytes in the affected skin of psoriasis patients has been significantly higher than in the unaffected skin and skin of healthy persons, while the ratio between melanocytes and basal keratinocytes is the same (Fig. 2). It is important to note that no melanocytes in the proliferating stage have been found in all groups except for 1–2 cases (Fig. 3). Thus, we have reached the conclusion that the increased number of melanocytes is not connected with mitosis in the epidermis but probably occurs in the hair follicle bulge where the germ-line cells are located. Fig. 4 shows multiple contacts of MelanA⁺ and CD8⁺ cells in the affected skin of psoriasis patients which may be indicative of the immune interaction between these cells (Fig. 4).

However, it is not understood how psoriatic eruptions appear on the depigmented skin areas of patients with acquired leukoderma which do not have melanocytes. Also, pre-melanocytes (which are the predecessors of melanocytes) located in the hair follicle (bulb area) which may take part in the formation of eruptions in depigmented areas have not been studied to date.

We should describe more specifically two forms of psoriasis: guttate psoriasis and paradoxical psoriasis. It is related to the anormogenesis and importance of their study for understanding the disease as a whole. Guttate psoriasis is often the first stage of the disease, and the detection of a mechanism of its transformation into the chronic plaque form has an important prognostic significance. Paradoxical

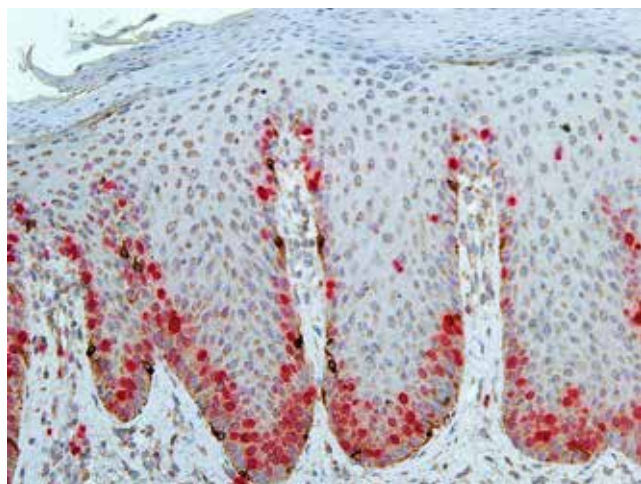


Fig. 2. Immunohistochemical study (dual detection system): neutral red staining — marker Ki-67, Bismarck brown staining — marker MelanA; magn: $\times 200$, $696 \times 507 \mu\text{m}$

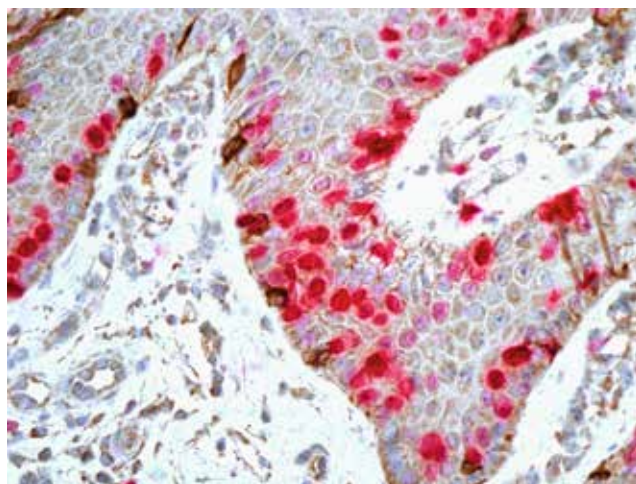


Fig. 3. Immunohistochemical study (dual detection system). Sporadic proliferating melanocyte (MelanA⁺-Ki67⁺-cell) in the epidermis of psoriasis patients (marked by an arrow); magn. $\times 400$, $348 \times 253 \mu\text{m}$

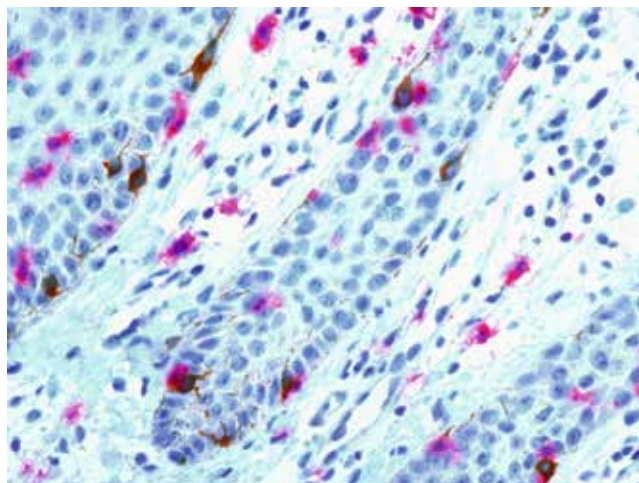


Fig. 4. Immunohistochemical study (dual detection system). The contacts of MelanA⁺ cells (Bismarck brown staining) and CD8⁺ cells (neutral red staining) in the epidermis (marked by arrows); magn. $\times 400$, $348 \times 253 \mu\text{m}$

psoriasis occurs at treatment with genetically engineered biologic drugs, and the explanation of this phenomenon can help to revise views towards key effect points at psoriasis treatment.

Guttate psoriasis development mechanism

This form is generally associated with the presence of focal infection in the form of chronic tonsillitis (CT). According to our information, 85.0% of GP patients have associated dermatosis development or recrudescence with CT recrudescences, while a similar relationship was observed only in 22.4% of cases with plaque psoriasis. Today, *Streptococcus pyogenes* is the key factor of guttate psoriasis pathogenesis; the infection's main reservoir is located in palatine tonsils.

The interaction of several factors that lead to the development of a specific clinical pattern of GP (tiny disseminated mildly-infiltrated papules which do not have a propensity to peripheral growth) is supposed. Firstly, the expression of a cutaneous lymphocyte antigen (CLA) molecule is induced under the influence of streptococcus superantigens on the surface of lymphocytes' CD4⁺ and CD8⁺ tonsils formed in T areas, which means that they are able to penetrate the skin [84]. Secondly, the antigen mimicry mechanism is triggered. In this case, T cells can interact not only with peptides of M6 streptococcal protein but also with homologous keratine sequences in the skin [85, 86]. Thirdly, blood monocytes uptake the destroyed sacculus components coming out of the inflammation focus (M-proteins, peptidoglycan), migrate to the skin, differentiate to immature DCs, and activate lymphocytes which infiltrate dermis (CLA⁺CD4⁺) and epidermis (CLA⁺CD8⁺) [87–89]. CD8⁺T-cells trigger the keratinocyte proliferation, and CD4⁺T-cells support immune inflammation [1]. It is important to recognize that over time, as a result of the cross-presentation of the released autoimmune antigens, it is possible to switch the immune response from the tonsil axis→skin, to the skin axis↔regional lymph nodes which will result in a decrease in the eruption relapse dependence from CT recrudescence and the transition of the process into a plaque form of dermatosis.

This hypothesis is based on the following scientific findings. Psoriasis patients have an increased number of CD4⁺ and CD8⁺ T-lymphocytes in palatine tonsils and peripheral blood which express the CLA targeted molecule on their surfaces. Moreover, a high level of receptor expression to interleukine-23 (IL) which plays a key role in their differentiation in Th₁₇ is found at psoriasis patients on CLA-positive T lymphocytes of tonsils [84]. These data clearly demonstrate the fact that pharyngeal lymphoid tissue ring (secondary lymphoid organ) is a source of effector T lymphocytes that migrate to the skin (resident dermal T lymphocytes) at psoriasis. The inflammatory process in the pharynx lymphoid tissue often caused by *Streptococcus pyogenes* only stimulates the intensive proliferation and differentiation of T cells, their release into the systemic circulation. The hematogenous spread of these lymphocytes can be inferred by the disseminated nature of eruptions with this psoriasis form.

Paradoxical psoriasis development mechanism

Psoriasis development mechanism during treatment with genetically engineered biologic drugs (GEBD) is not fully understood. Initially, some authors have considered psoriasiform eruptions as a delayed-type hypersensitivity reaction on the skin, but histological studies have demonstrated the identity of pathomorphological changes in patients with paradoxical and ordinary psoriasis [90].

The most possible is the hypothesis of the development of a disbalance between TNF- α and INF- α cytokines in patients who take genetically engineered biologic drugs. TNF- α inhibits activity and maturation of pDCs which are the main sources of INF- α . These cells appear in the dermis at the early stages of psoriatic papule formation, and it appears that they take part in the immune inflammation initiation. The secreted pDCs of INF- α lead to the increase of CXCR3 expression which causes the migration of Th₂ auto responsive cells. The transfer of the inflammatory process in the skin is accompanied by an increase of TNF- α concentration in psoriatic papules and INF- α synthesis depression. The application of TNF- α inhibitors may lead to activation of pDCs and excessive production of INF- α which triggers the psoriatic inflammation in the skin [91, 92].

The participation of TNF- α in the regulation of the interaction between T effector and T regulatory cells in the inflammatory process has been reviewed in experimental studies by Chen X. et al. (2007). They have demonstrated on cell cultures consisting of CD4⁺CD25⁻ T lymphocytes and T regulatory cells that the short term (<48 hours) exposure of TNF α leads to depression of T regulatory cells' suppressor effect upon the proliferation of T effectors. A longer-term presence of TNF α has been accompanied by the suppressor activity restoration in T regulatory cells, cytokine secretion suppression, and CD4⁺CD25⁻ T lymphocyte proliferation. The authors have assumed that the physiological implication of this phenomenon is in the suppression of immunosuppressive action of T regulatory cells in order to initiate the inflammatory process by T effectors with the subsequent immune response inhibition [93]. The TNF α has a direct effect on T cells through the TNFR11 receptor expressed on their surfaces. The application of anti-TNFR11 monoclonal antibodies leads to a decrease in the population of T regulatory cells in psoriatic eruptions [94]. From this point of view, we can try to explain the paradox when psoriasis has manifested in patients or psoriatic arthritis patients who have had psoriatic eruptions on the skin

during the treatment of rheumatoid arthritis with monoclonal antibodies to TNF α [95]. In these cases, the neutralization of the TNF α stimulatory effect must have been accompanied by the suppression of T regulatory cells that have led to the psoriatic inflammation initiation in the skin.

Conclusion

Since the last century, our visions of psoriasis pathogenesis have changed a lot. The concept of the immune system malfunctions has replaced the prevailing theory of the key role of a primary abnormality of keratinocyte differentiation. It is assumed that the balance change towards the increased synthesis of pro-inflammatory cytokines by immune-competent T cells leads to the development of psoriatic manifestations in the skin.

This review presents the main components of psoriasis pathogenesis based on the disease development immune theory. The immune system cells which participate in the formation of a psoriatic phenotype are described. Recent studies on the role of melanocytes, congenital lymphoid cells, and T cell memory in the disease development are highlighted. The emphasis is on the fact that the autoimmune inflammation is the guide link explaining the pathogenesis

of this dermatosis. At the same time, no autoreactive antibodies have been detected up to the present, and the autoimmune antigens proposed to researchers are either underexplored or are localized in other organs and tissues where the inflammation does not develop.

The necessity for a detailed study of a focal infection during guttate and plaque psoriasis is of special interest. Despite the fact that there is no large-scale study that proves the significance of the chronic infection foci in plaque psoriasis formation risk up to the present, most researchers have experimentally established a positive effect of indolent inflammatory disease sanitation in regression and a more favorable dermatosis course. However, it is not understood why the disease course becomes chronic in only a third of patients with guttate psoriasis and what factors contribute to it.

Today, the study of the molecular basis of the disease progression has led to the creation and introduction of a number of highly effective targeted drugs into clinical practice. Further developments related to the inhibition of resident memory cells, innate lymphoid cells, as well as the study of guttate psoriasis perpetuation will significantly increase the effectiveness of the therapy. ■

Литература/References

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377–385. doi: 10.1038/jid.2012.339
2. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):205–212. doi: 10.1111/jdv.13854
3. Boehncke WH, Schn MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983–994. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7
4. Tsoi LC, Spain SL, Knight J, Ellinghaus E, Stuart PE, Capon F, et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet.* 2012;44(12):1341–1348. doi: 10.1038/ng.2467
5. Tang H, Jin X, Li Y, Jiang H, Tang X, Yang X, et al. A large-scale screen for coding variants predisposing to psoriasis. *Nat Genet.* 2014;46(1):45–50. doi: 10.1038/ng.2827
6. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol Immunol.* 2015;64(2):313–323. doi: 10.1016/j.molimm.2014.12.014
7. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, Upmanyu R, Gulcher J, Stefansson K, Valdimarsson H. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol.* 2003;148(2):233–235. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05115.x
8. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NVC, Jenisch S, Weichenthal M, Abecasis GR, Lim HW, Christophers E, Voorhees JJ, Elder JT. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet.* 2006;78(5):827–851. doi: 10.1086/503821
9. Lonnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *Br J Dermatol.* 2013;169:412–416. doi: 10.1111/bjd.12375
10. Weigle N, McBane S. Psoriasis. *Am Fam Physician.* 2013;87(9):626–633.
11. Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, Gulliver W, Chevrier M, Fakhrazadeh S, et al. 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):137–147. doi: 10.1111/bjd.13013
12. Mendieta KL, Irfan M, Fernandez Faith E. Interferon-alpha induced psoriasis in a teenager. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(2):e136–137. doi: 10.1111/pde.13418
13. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol.* 1974;109(2):207–211.
14. Brandrup F, Hauge M, Henningsen K, Eriksen B. Psoriasis in an unselected series of twins. *Arch Dermatol.* 1978;114(6):874–878.
15. Mori N, Yoshikawa K, Ohno M. Psoriasis occurring in young monozygotic twins. *J Dermatol.* 1980;7(1):71–73. doi: 10.1111/j.1346-8138.1980.tb01945.x
16. Lonnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *Br J Dermatol.* 2013;169(2):412–416. doi: 10.1111/bjd.12375
17. Nestle FO. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(10):679–691. doi: 10.1038/nri2622
18. Albanesi C, Madonna S, Gisondi P, Girolomoni G. The Interplay Between Keratinocytes and Immune Cells in the Pathogenesis of Psoriasis. *Front Immunol.* 2018;9:1549. doi: 10.3389/fimmu.2018.01549
19. Arakawa A, Siewert K, Stöhr J, Besgen P, Kim SM, Rühl G, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med.* 2015;212(13):2203–2212. doi: 10.1084/jem.20151093
20. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun.* 2014;3(5):5621. doi: 10.1038/ncomms6621
21. Cheung KL, Jarrett R, Subramaniam S, Salimi M, Gutowska-Owsiak D, Chen YL, et al. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens

generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a. *J Exp Med*. 2016;213(11):2399–2412.

doi: 10.1084/jem.20160258

22. Fuentes-Duculan J, Bonifacio KM, Hawkes JE, Kunjraiva N, Cueto I, Li X, et al. Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes. *Exp Dermatol*. 2017;26(11):1075–1082.

doi: 10.1111/exd.13378

23. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Love TJ, Valdimarsson H. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8(+) T cells. *Clin Exp Immunol*. 2004;138(1):83–93.

doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.00600.x

24. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, Cao W, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007;449:564–569.

doi: 10.1038/nature06116

25. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *J Immunol*. 2013;191(10):4895–4901. doi: 10.4049/jimmunol.1302005

26. Lande R, Chamilos G, Ganguly D, Demaria O, Frasca L, Durr S, et al. Cationic antimicrobial peptides in psoriatic skin cooperate to break innate tolerance to self-DNA. *Eur J Immunol*. 2015;45(1):203–213.

doi: 10.1002/eji.201344277

27. Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, Kammerbauer C, Göss C Anz D, et al. Cytosolic DNA Triggers Inflammasome Activation in Keratinocytes in Psoriatic Lesions. *Sci Transl Med*. 2011;3(82):82ra38.

doi: 10.1126/scitranslmed.3002001

28. Paludan SR, Bowie AG. Immune sensing of DNA. *Immunity*. 2013;38:870–880. doi: 10.1016/j.immuni.2013.05.004

29. Chiliveru S, Rahbek SH, Jensen SK, Jørgensen SE, Nissen SK, Christiansen SH, et al. Inflammatory cytokines break down intrinsic immunological tolerance of human primary keratinocytes to cytosolic DNA. *J Immunol*. 2014;192(5):2395–2404. doi: 10.4049/jimmunol.1302120

30. Campanati A, Orciani M, Consales V, Lazzarini R, Ganzetti G, Di Benedetto G, et al. Characterization and profiling of immunomodulatory genes in resident mesenchymal stem cells reflect the Th1-Th17/Th2 imbalance of psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(10):915–920.

doi: 10.1007/s00403-014-1493-3

31. Wong K, Lew F, MacAry P, Kemeny D. CD40L-expressing CD8+ T cells prime CD8alpha+ DC for IL-12p70 production. *Eur J Immunol*. 2008;38:2251–2262. doi: 10.1002/eji.200838199

32. Chong SZ, Wong KL, Lin G, Yang CM, Wong SC, Angeli V, et al. Human CD8+ T cells drive Th1 responses through the differentiation of TNF/iNOS-producing dendritic cells. *Eur J Immunol*. 2011;41(6):1639–1651. doi: 10.1002/eji.201041022.

33. Fouser LA, Wright JF, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M. Th17 cytokines and their emerging roles in inflammation and autoimmunity. *Immunol Rev*. 2008;226:87–102. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00712.x

34. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, et al. A large-scale genetic association study confirms IL23R and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet*. 2007;80:273–290. doi: 10.1086/511051

35. Ellinghaus E, Ellinghaus D, Stuart P, Nair RP, Debrus S, Raelson JV, et al. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. *Nat Genet*. 2010;42:991–995. doi: 10.1038/ng.689

36. Tan JY, Li S, Yang K, Ma B, Chen W, Zha C, Zhang J, et al. Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: a meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2011;22(6):323–336. doi: 10.3109/09546634.2010.487890

37. Gordon KB, Leonardi CL, Lebwohl M, Blauvelt A, Cameron GS, Braun D, et al. A 52-week, open-label study of the efficacy and safety of ixekizumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1176–1182.

doi: 10.1016/j.jaad.2014.07.048

38. Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(2):127–133. doi: 10.1097/BOR.0000000000000147

39. Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, Jarrossay D, Gattorno M, Lanzavecchia A, et al. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol* 2007;8:639–646. doi: 10.1038/ni1467

40. Cosmi L, De Palma R, Santarlasci V, Maggi L, Capone M, Frosali F, et al. Human interleukin-17-producing cells originate from a CD161+ CD4+ T cell precursor. *J Exp Med* 2008;205:1903–1916.

doi: 10.1084/jem.20080397

41. Maggi L, Santarlasci V, Capone M, Peired A, Frosali F, Crome SQ, et al. CD161 is a marker of all human IL-17-producing T-cell subsets and is induced by RORC. *Eur J Immunol*. 2010;40(8):2174–2181.

doi: 10.1002/eji.200940257

42. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:763–776. doi: 10.1038/nrd3794

43. Zhu S, Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(11):487–511. doi: 10.1042/CS20110496

44. Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S, Annunziato F. Th17 and non-classic Th1 cells in chronic inflammatory disorders: two sides of the same coin. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(3):171–177.

doi: 10.1159/000363502

45. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, Diveu C, Wiekowski M, Abbondanzo S, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med* 2006;203:2577–2587. doi: 10.1084/jem.20060244

46. Zhu S, Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(11):487–511. doi: 10.1042/CS20110496

47. Hsu HC, Yang P, Wang J, Wu Q, Myers R, Chen J, et al. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nat Immunol*. 2008;9:166–175. doi: 10.1038/ni1552

48. Rangel-Moreno J, Carragher DM, Luz Garcia-Hernandez M, Hwang JY, Kusser K, Hartson L, et al. The development of inducible bronchus-associated lymphoid tissue depends on IL-17. *Nature Immunology* 2011;12:639–646. doi: 10.1038/ni.2053

49. Rogers PR, Dubey C, Swain SL. Qualitative changes accompany memory T cell generation: faster, more effective responses at lower doses of antigen. *J Immunol*. 2000;164(5):2338–2346.

doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2338.

50. Sallusto F, Geginat J, Lanzavecchia A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:745–763. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104702

51. Clark RA. Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med*. 2015;7(269):269rv1. doi: 10.1126/scitranslmed.3010641

52. Padovan E. Modulation of CD4+ T Helper Cell Memory Responses in the Human Skin. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;173(3):121–137.

doi: 10.1159/000477728

53. McLachlan JB, Catron DM, Moon JJ, Jenkins MK. Dendritic cell antigen presentation drives simultaneous cytokine production by effector and regulatory T cells in inflamed skin. *Immunity*. 2009 Feb 20;30(2):277–288.

doi:10.1016/j.immuni.2008.11.013

54. Elyaman W, KivisTakk P, Reddy J, Chitnis T, Raddassi K, Imitola J, Bradshaw E, Kuchroo VK, Yagita H, Sayegh MH, Khoury SJ. Distinct functions of autoreactive memory and effector CD4+ T cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Am J Pathol*. 2008 Aug;173(2):411–422. doi: 10.2353/ajpath.2008.080142

55. Gaide O. Skin memory: the clinical implications. *Rev Med Suisse*. 2016;12(512):631–634.

56. Mueller SN, Mackay LK. Tissue-resident memory T cells: local specialists in immune defence. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:79–89.

doi: 10.1038/nri.2015.3

57. Zaid A, Hor JL, Christo SN, Groom JR, Heath WR, Mackay LK, et al. Chemokine Receptor-Dependent Control of Skin Tissue-Resident Memory T Cell Formation. *J Immunol.* 2017;199(7):2451–2459. doi: 10.4049/jimmunol.1700571
58. Pan Y, Kupper TS. Metabolic Reprogramming and Longevity of Tissue-Resident Memory T Cells. *Front Immunol.* 2018;9:1347. doi: 10.3389/fimmu.2018.01347
59. Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, Nylén S, Talme T, Ståhle M, et al. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol.* 2014;192:3111. doi: 10.4049/jimmunol.1302313
60. Gallais S  r  zal I, Classon C, Cheuk S, Barrientos-Somarribas M, Wadman E, Martini E, et al. Resident T Cells in Resolved Psoriasis Steer Tissue Responses that Stratify Clinical Outcome. *J Invest Dermatol.* 2018;138(8):1754–1763. doi: 10.1016/j.jid.2018.02.030
61. Kurihara K, Fujiyama T, Phadungsaksawasdi P, Ito T, Tokura Y. Significance of IL-17A-producing CD8+CD103+ skin resident memory T cells in psoriasis lesion and their possible relationship to clinical course. *J Dermatol Sci.* 2019;95(1):21–27. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.06.002
62. Bhusan M, Bleiker TO, Ballsdon AE, Allen MH, Sopwith M, Robinson MK, et al. Anti-E-selectin is ineffective in the treatment of psoriasis: a randomized trial. *Br J Dermatol.* 2002;146(5):824–831. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04743.x
63. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Suter M, Nestle FO. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor- α . *J Exp Med.* 2004;199:731–736. doi: 10.1084/jem.20031482
64. Khairutdinov VR, Mikhailichenko AF, Belousova IE, Kuligina ES, Samtsov AV, Imyanitov EN. The role of intradermal proliferation of T-cells in the pathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2017;92(1):41–44. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175765
65. Tarcha EJ, Olsen CM, Probst P, Peckham D, Mu  oz-Eli  as EJ, Kruger JG, et al. Safety and pharmacodynamics of dalazatide, a Kv1.3 channel inhibitor, in the treatment of plaque psoriasis: A randomized phase 1b trial. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180762. doi: 10.1371/journal.pone.0180762
66. Bonefeld CM, Geisler C. The role of innate lymphoid cells in healthy and inflamed skin. *Immunol Lett.* 2016;179:25–28. doi: 10.1016/j.imlet.2016.01.005
67. Xiong T, Turner JE. Innate lymphoid cells in autoimmunity and chronic inflammatory diseases. *Semin Immunopathol.* 2018;40(4):393–406. doi: 10.1007/s00281-018-0670-4
68. Walker JA, Barlow JL, McKenzie AN. Innate lymphoid cells — how did we miss them? *Nat Rev Immunol.* 2013;13:75–87. doi: 10.1038/nri3349
69. Teunissen MBM, Munneke JM, Bernink JH, Spuls PI, Res PCM, Te Velde A, et al. Composition of Innate Lymphoid Cell Subsets in the Human Skin: Enrichment of NCR(+) ILC3 in Lesional Skin and Blood of Psoriasis Patients. *J Invest Dermatol.* 2014;134(9):2351–2360. doi: 10.1038/jid.2014.146
70. Spits H, Artis D, Colonna M. Innate lymphoid cells — a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(2):145–149. doi: 10.1038/nri3365
71. Br  ggen MC, Bauer WM, Reininger B, Clim E, Captarencu C, Steiner GE, et al. In Situ Mapping of Innate Lymphoid Cells in Human Skin: Evidence for Remarkable Differences between Normal and Inflamed Skin. *J Invest Dermatol.* 2016;136(12):2396–2405. doi: 10.1016/j.jid.2016.07.017
72. Quaresma JAS. Organization of the Skin Immune System and Compartmentalized Immune Responses in Infectious Diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(4):e00034-18. doi: 10.1128/CMR.00034-18
73. Pantelyushin S, Haak S, Ingold B, Kulig P, Heppner FL, Navarini AA, et al. Roryt+ innate lymphocytes and $\gamma\delta$ T cells initiate psoriasisiform plaque formation in mice. *J Clin Invest.* 2012;122(6):2252–2256. doi: 10.1172/JCI61862
74. Dyring-Andersen B, Geisler C, Agerbeck C, Lauritsen JPH, G  djonssdottir SD, Skov L, et al. Increased number and frequency of group 3 innate lymphoid cells in nonlesional psoriatic skin. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):609–616. doi: 10.1111/bjd.12658
75. Villanova F, Flutter B, Tosi I, Grys K, Sreeneebus H, Perera GK, et al. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC3 in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2014;134:984–991. doi: 10.1038/jid.2013.477
76. Keren A, Shemer A, Ginzburg A, Ullmann Y, Schrum AG, Paus R, et al. Innate lymphoid cells 3 induce psoriasis in xenotransplanted healthy human skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(1):305–308. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.015
77. Albanesi C, Scarponi C, Pallotta S, Daniele R, Bosisio D, Madonna S. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J Exp Med.* 2009;206(1):249–58. doi: 10.1084/jem.20080129
78. Berthier-Vergnes O, Bermond F, Flacher V, Massacrier C, Schmitt D, Peguet-Navarro J. TNF-alpha enhances phenotypic and functional maturation of human epidermal Langerhans cells and induces IL-12 p40 and IP-10/CXCL-10 production. *FEBS Lett.* 2005;579(17):3660–3668. doi: 10.1016/j.febslet.2005.04.087
79. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64 Suppl 2 (Suppl 2):ii30-6. doi:10.1136/ard.2004.031120
80. Chong SZ, Wong KL, Lin G, Yang CM, Wong SC, Angeli V, Macary PA, Kemeny DM. Human CD8 β c T cells drive Th1 responses through the differentiation of TNF/iNOS-producing dendritic cells. *Eur J Immunol.* 2011;41(6):1639–1651. doi:10.1002/eji.201041022
81. Wilsmann-Theis D, Koch S, Mindnich C, Bonness S, Schnautz S, von Bubnoff D, Bieber T. Generation and functional analysis of human TNF-0 \pm iNOS-producing dendritic cells (Tip-DC). *Allergy.* 2013;68(7):890–898. doi: 10.1111/all.12172
82. Lowes MA, Chamian F, Abello MV, Fuentes-Duculan J, Lin SL, Nussbaum R, Novitskaya I, et al. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(52):19057–19062. doi: 10.1073/pnas.0509736102
83. Wang CQF, Akalu YT, Suarez-Farinas M, Gonzalez J, Mitsui H, Lowes MA, Orlow SJ, Manga P, Krueger JG. IL-17 and TNF synergistically modulate cytokine expression while suppressing melanogenesis: potential relevance to psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(12):2741–2752. doi: 10.1038/jid.2013.237
84. Valdimarsson H, Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Gudjonsson JE, Johnston A. Psoriasis — as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunol.* 2009; 30:494–501. doi: 10.1016/j.it.2009.07.008
85. Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Sigurdsson MI, Petersen H, et al. Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. *J Immunol.* 2012;188:5160–5165. doi: 10.4049/jimmunol.1102834
86. Gudmundsdottir AS, Sigmundsdottir H, Sigurgeirsson B, Good MF, Valdimarsson H, Jonsdottir I. Is an epitope on keratin 17 a major target for autoreactive T lymphocytes in psoriasis? *Clin Exp Immunol.* 1999;117(3):580–586. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.01013.x
87. Baker BS, Laman JD, Powles A, van der Fits L, Voerman JS, Melief MJ, et al. Peptidoglycan and peptidoglycan-specific Th1 cells in psoriatic skin lesions. *J Pathol.* 2006;209(2):174–181. doi: 10.1002/path.1954
88. Qian L, Chen W, Sun W, Li M, Zheng R, Qian Q, et al. Antimicrobial peptide LL-37 along with peptidoglycan drive monocyte polarization toward CD14(high)CD16(+/-) subset and may play a crucial role in the pathogenesis of psoriasis guttata. *Am J Transl Res.* 2015;7(6):1081–1094
89. Baker BS, Powles A, Fry L. Peptidoglycan: a major aetiological factor for psoriasis? *Trends Immunol.* 2006;27(12):545–551. doi: 10.1016/j.it.2006.10.001

90. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, de Jong EM, van de Kerkhof PC, van Riel PL. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R666-76. doi: 10.1186/ar1724

91. Palucka AK, Blanck JP, Bennett L, Pascual V, Banchereau J. Cross-regulation of TNF and IFN-alpha in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(9):3372-3377. doi: 10.1073/pnas.0408506102.

92. Seneschal J, Milpied B, Vergier B, Lepreux S, Schaeffer T, Taïeb A. Cytokine imbalance with increased production of interferon-alpha in psoriasiform eruptions associated with antitumour necrosis factor-alpha treatments. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1081-1988. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09329.x

93. Chen X, Bäuml M, Männel DN, Howard OM, Oppenheim JJ. Interaction of TNF with TNF receptor type 2 promotes expansion and function of mouse CD4+CD25+ T regulatory cells. *J Immunol.* 2007;179(1):154-161. doi:10.4049/jimmunol.179.1.154

94. Ma HL, Napierata L, Stedman N, Benoit S, Collins M, Nickerson-Nutter C, Young DA. Tumor necrosis factor alpha blockade exacerbates murine psoriasis-like disease by enhancing Th17 function and decreasing expansion of Treg cells. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):430-440. doi: 10.1002/art.27203

95. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 2008;59(7):996-1001. doi: 10.1002/art.23835

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

Search and analytical work, writing a manuscript — Alexander S. Zhukov, Alexander V. Patrushev; justification of the manuscript and verification of critical intellectual content — Vladislav R. Khairutdinov, Evgeniy V. Kryukov; final approval for submission of the manuscript — Alexey V. Samtsov.

Information about the authors

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

Alexander V. Patrushev — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6989-9363>; eLibrary SPIN: 1367-5580; e-mail: alexpat2@yandex.ru

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

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

Evgeniy V. Kryukov — MD, Dr. (Sci.) Med, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; eLibrary SPIN: 3900-3441; e-mail: evgeniy.md@mail.ru

Submitted: 09.06.2022

Accepted: 05.07.2022

Published: 15.08.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1322>

Возраст пациента при первых клинических проявлениях псориаза как прогностический фактор сроков установления диагноза псориатического артрита

© Богданова Е.В.

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

Обоснование. Псориатический артрит представляет собой хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, развивающееся у 6–40% больных псориазом и оказывающее существенное влияние на качество жизни пациентов.

Цель исследования. Определить наличие зависимости между возрастом первых клинических проявлений псориаза и сроком установления диагноза псориатического артрита; оценить возможность прогнозирования сроков установления диагноза псориатического артрита в зависимости от возраста первых клинических проявлений псориаза.

Методы. Выполнен анализ данных пациентов, включенных в регистр пациентов с псориазом РОДВК. Критерии включения в анализ: возраст пациента 18 лет и старше; установленный диагноз псориаза и псориатического артрита. Критерии невключения: установление диагноза псориатического артрита до или одновременно с манифестацией кожных проявлений псориаза; возраст первых клинических проявлений (начала) псориаза старше 70 лет. В выборку был включен 771 пациент. Наличие корреляции между двумя переменными определяли посредством корреляционного анализа Спирмена.

Для прогнозирования продолжительности периода до установления диагноза псориатического артрита в зависимости от возраста пациента при первых клинических проявлениях псориаза использовали метод квантильного регрессионного анализа; в качестве независимой переменной был включен возраст первых клинических проявлений псориаза на коже, в качестве зависимой — продолжительность периода до установления диагноза псориатического артрита.

Результаты. Средний возраст при первых клинических проявлениях псориаза на коже (\pm стандартное отклонение) был равен $26,0 \pm 13,5$ года. Продолжительность периода времени от начала псориаза до установления диагноза псориатического артрита в среднем составляла $13,7 \pm 10,3$ года, ее медиана [межквартильный интервал] — 12 [6–19] лет.

По результатам корреляционного анализа Спирмена была выявлена умеренная (пограничная с сильной) отрицательная корреляция между исследуемыми переменными (коэффициент корреляции Спирмена = $-0,490$, $p < 0,0005$).

По результатам квантильного регрессионного анализа были получены линии 5, 25, 50, 75 и 95% квантилей и продемонстрировано наличие значимой зависимости продолжительности периода до установления диагноза псориатического артрита от возраста начала псориаза. На основании полученного уравнения для линий квантилей была составлена прогностическая таблица для оценки продолжительности периода времени от начала псориаза до установления диагноза псориатического артрита.

Заключение. Установлена статистически значимая обратная зависимость между возрастом начала псориаза и сроком установления диагноза псориатического артрита: более старший возраст при первых клинических проявлениях псориаза на коже связан с укорочением сроков установления диагноза псориатического артрита. На основании установленной зависимости, представленной в виде формулы, графика и таблицы, возможно прогнозирование продолжительности периода до установления диагноза псориатического артрита. Полученные результаты могут быть использованы врачами-дерматовенерологами в клинической практике.

Ключевые слова: псориаз, возраст начала псориаза, псориатический артрит.

Конфликт интересов: автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

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

Для цитирования: Богданова Е.В. Возраст пациента при первых клинических проявлениях псориаза как прогностический фактор сроков установления диагноза псориатического артрита. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(4):41–48. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1322>



The age at first cutaneous manifestation of psoriasis as a prognostic factor in the timing of psoriatic arthritis diagnosis

© Elena V. Bogdanova

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

Background. Psoriatic arthritis is a chronic inflammatory disease of joints, spine and entheses, which develops in 6–40% of patients with psoriasis and has a significant impact on the quality of life of patients.

Aims. To determine the relationship between age of cutaneous manifestation of psoriasis and the timing of psoriatic arthritis diagnosis; to examine the possibility of prediction of timing of psoriatic arthritis diagnosis depending on age of cutaneous manifestation of psoriasis.

Materials and methods. Data of patients aged 18 years and older with psoriatic arthritis included in the psoriasis patient register were analysed. Inclusion criteria were: patient age 18 years and older; established diagnosis of psoriasis and psoriatic arthritis. Exclusion criteria were: psoriatic arthritis diagnosed before or simultaneously with cutaneous manifestation of psoriasis; the age of the cutaneous manifestation of psoriasis older than 70 years. The sample included 771 patients.

Spearman's correlation analysis was used to assess the correlation between age of cutaneous manifestation of psoriasis and period from skin psoriasis onset to psoriatic arthritis diagnosis.

The possibility of prediction of the period till psoriatic arthritis was diagnosed depending on age at cutaneous manifestation of psoriasis was established by means of quantile regression analysis.

Results. Mean age at cutaneous manifestation of psoriasis (\pm SD) was 26.0 ± 13.5 years. The period from the onset of skin psoriasis to the diagnosis of psoriatic arthritis averaged 13.7 ± 10.3 years, its median [interquartile range] was 12 [6–19] years.

According to Spearman's correlation analysis, a moderate (close to strong) negative correlation between variables was revealed (Spearman's correlation coefficient = -0.490 , $p < 0.0005$).

In accordance to quantile regression analysis, lines of 5, 25, 50, 75 and 95% quantiles were obtained and the dependence of the period till the diagnosis of psoriatic arthritis on the age of onset of skin psoriasis was demonstrated. Based on the quantile equation obtained, a prognostic table for the period from the onset of skin psoriasis to the diagnosis of psoriatic arthritis was compiled.

Conclusions. Statistically significant inverse relationship between age of cutaneous manifestation of psoriasis and period till psoriatic arthritis diagnosis was established: older age at skin psoriasis onset is associated with shorter period till psoriatic arthritis diagnosis. Based on established relationship, presented as an equation, table and graphically, prediction of period till psoriatic arthritis diagnosis is possible. These results can be used in the clinical practice of dermatovenereologists.

Keywords: psoriasis, age of onset, psoriatic arthritis.

Conflict of interest: the author 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 author.

For citation: Bogdanova EV. The age at first cutaneous manifestation of psoriasis as a prognostic factor in the timing of psoriatic arthritis diagnosis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(4):41–48.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1322>



Обоснование

Псориатический артрит представляет собой хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое может наблюдаться у больных псориазом [1]. Заболевание оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов [2–5], приводит к значительным экономическим затратам, связанным с оказанием медицинской помощи [6–8]. Согласно данным литературы, псориатический артрит развивается у 6–40% пациентов с псориазом [9, 10].

Цель исследования: определить наличие зависимости между возрастом первых клинических проявлений псориаза и сроком установления диагноза псориатического артрита; оценить возможность прогнозирования сроков установления диагноза псориатического артрита в зависимости от возраста первых клинических проявлений псориаза.

Методы

Проведен анализ данных пациентов в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом псориатического артрита, включенных в регистр пациентов с псориазом Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК). Критериями включения в анализ были: возраст пациента 18 лет и старше; наличие установленного диагноза псориаза и псориатического артрита. Критерии невключения: установление диагноза псориатического артрита до или одновременно с манифестацией кожных проявлений псориаза (продолжительность периода до установления диагноза псориатического артрита <1 года); возраст первых клинических проявлений (начала) псориаза старше 70 лет. В анализируемую выборку был включен 771 пациент.

Под началом (первыми клиническими проявлениями) псориаза понимали манифестацию кожных проявлений псориаза. Под сроком (периодом до) установления диагноза псориатического артрита понимали продолжительность периода времени от первых клини-

ческих проявлений псориаза до установления диагноза псориатического артрита.

Дизайн регистра пациентов с псориазом РОДВК, критерии включения и клинико-демографические характеристики включенных в него пациентов были описаны ранее [11].

Наличие корреляции между двумя переменными определяли посредством корреляционного анализа Спирмена.

Для прогнозирования продолжительности периода до установления диагноза псориатического артрита в зависимости от возраста при первых клинических проявлениях псориаза использовали метод квантильного регрессионного анализа в качестве независимой переменной был включен возраст начала псориаза (первых клинических проявлений на коже), в качестве зависимой переменной — продолжительность периода до установления диагноза псориатического артрита.

На основании полученной по результатам квантильного регрессионного анализа формулы для расчета значений 5, 25, 50, 75 и 95% квантилей была сформирована прогнозическая таблица оценки продолжительности периода времени до установления диагноза псориатического артрита.

Статистическая обработка данных была осуществлена с помощью программного обеспечения R.

Результаты

Средний возраст (\pm стандартное отклонение) пациентов ($n = 771$) на момент включения в регистр составлял $48,6 \pm 12,7$ года. Средний возраст при первых клинических проявлениях псориаза на коже был равен $26,0 \pm 13,5$ года. Распределение числа пациентов в зависимости от возраста начала псориаза представлено на рис. 1. Продолжительность псориаза на момент включения в регистр в среднем составляла $22,6 \pm 12,4$ года.

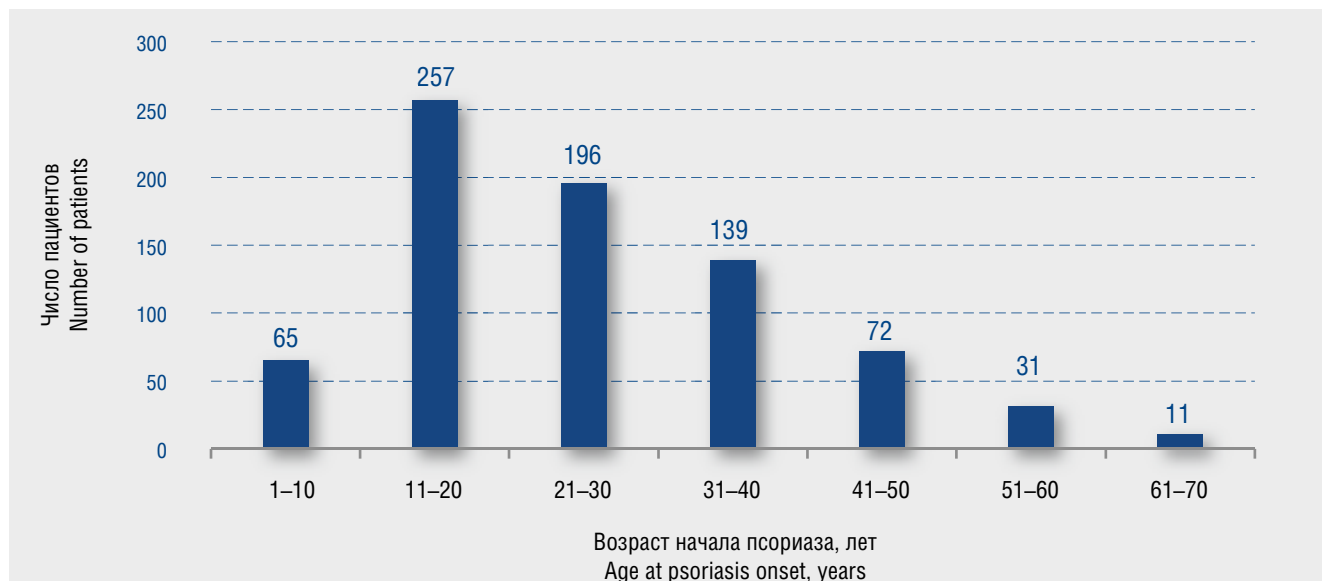
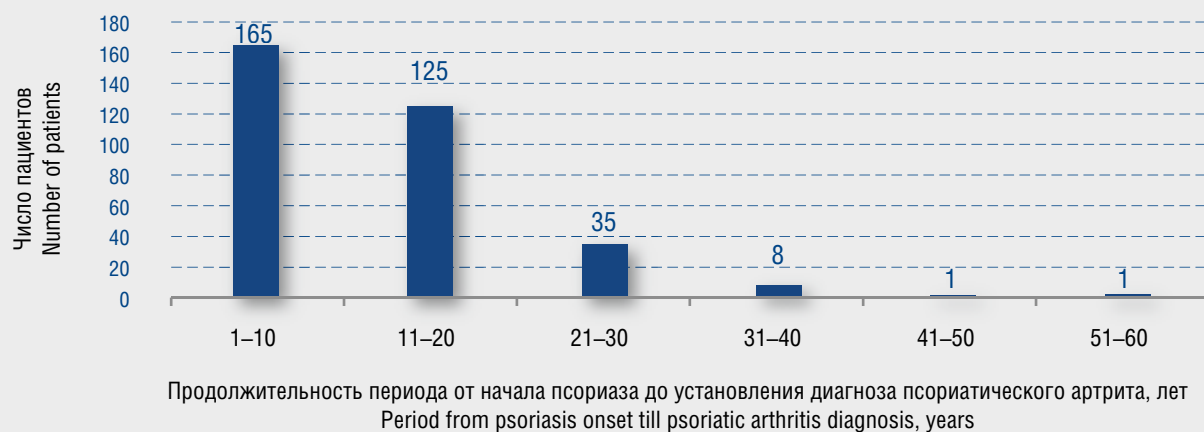


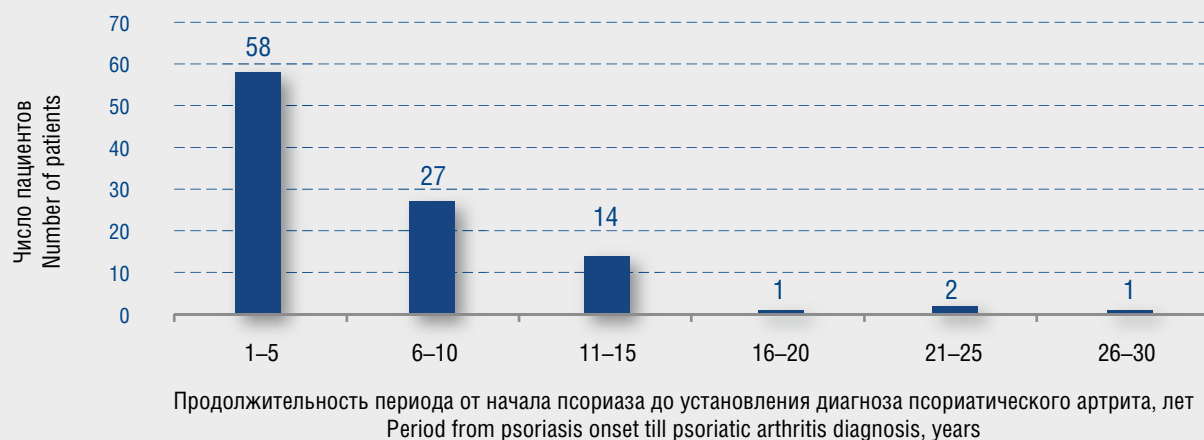
Рис. 1. Распределение числа пациентов ($n = 771$) по возрасту начала псориаза
 Fig. 1. Patient distribution ($n = 771$) by age at psoriasis onset



a — пациенты с первыми клиническими проявлениями псориаза в возрасте от 0 до 20 лет ($n = 322$)
a — cutaneous manifestation of psoriasis at the age of 0–20 years ($n = 322$)



b — пациенты с первыми клиническими проявлениями псориаза в возрасте от 21 до 40 лет ($n = 335$)
b — cutaneous manifestation of psoriasis at the age of 21–40 years ($n = 335$)



v — пациенты с первыми клиническими проявлениями псориаза в возрасте от 41 до 60 лет ($n = 103$)
c — cutaneous manifestation of psoriasis at the age of 41–60 years ($n = 103$)

Рис. 2. Распределение пациентов трех возрастных групп начала кожных проявлений псориаза (*a* — в возрасте 0–20 лет; *b* — в возрасте 21–40 лет; *v* — в возрасте 41–60 лет) в зависимости от продолжительности периода времени от начала псориаза до установления диагноза псориазического артрита

Fig. 2. Patient (of 3 groups of age at psoriasis onset: *a* — at age of 0–20 years; *b* — at age of 21–40 years; *c* — at age of 41–60 years) distribution by period from psoriasis onset to psoriatic arthritis diagnosis

Средний возраст при установлении диагноза псориатического артрита был равен $39,8 \pm 12,5$ года. Средняя продолжительность псориатического артрита на момент включения в регистр составила $8,8 \pm 7,9$ года.

Продолжительность периода времени от начала псориаза до установления диагноза псориатического артрита в среднем составляла $13,7 \pm 10,3$ года, ее медиана [межквартильный интервал] — 12 [6–19] лет.

Распределение числа пациентов в зависимости от продолжительности периода от начала псориаза до установления диагноза псориатического артрита в трех возрастных подгруппах начала псориаза (0–20, 21–40 и 41–60 лет) представлено на рис. 2. По представленным гистограммам видно, что во всех возрастных группах распределение не является нормальным и смещено влево, и наибольшему числу пациентов диагноз псориатического артрита был установлен в течение первых 10 лет после первых клинических проявлений псориаза на коже (в подгруппе начала псориаза в возрасте 0–20 лет — в течение первых 20 лет).

По результатам корреляционного анализа Спирмена была выявлена умеренная (пограничная с сильной) отрицательная корреляция между исследуемыми переменными (коэффициент корреляции Спирмена = $-0,490$, $p < 0,0005$).

По результатам квантильного регрессионного анализа были получены линии 5, 25, 50, 75 и 95% квантилей и продемонстрировано наличие статистически значимой зависимости продолжительности периода до установления диагноза псориатического артрита от возраста начала псориаза (рис. 3).

Полученные линии квантилей могут быть описаны следующим уравнением:

$$ПП = a + b \times \text{ВНП} + c \times \text{ВНП}^2,$$

где a, b, c — коэффициенты, ВНП — возраст начала (первых клинических проявлений) псориаза, ПП — продолжительность периода до установления диагноза псориатического артрита.

Все коэффициенты этого уравнения были получены при $p < 0,05$ (табл. 1).

На основании полученной формулы была составлена прогностическая таблица для оценки продолжительности периода времени от начала псориаза до установления диагноза псориатического артрита. В таблице представлены значения квантилей для средних каждой группы возраста начала псориаза (табл. 2).

Обсуждение

Прогнозирование риска и профилактика развития псориатического артрита у пациентов с псориазом являются нерешенными проблемами современной медицины. Выявлению предикторов и факторов риска развития псориатического артрита у пациентов с псориазом посвящены многие исследования [12–18].

Вместе с тем в случае отнесения пациента с псориазом к группе риска развития поражения суставов важными аспектами становятся быстрота возникновения этого поражения и прогнозирование сроков его развития.

По результатам поиска литературы нами найдены только две работы R. Queiro и соавт., в которых воз-

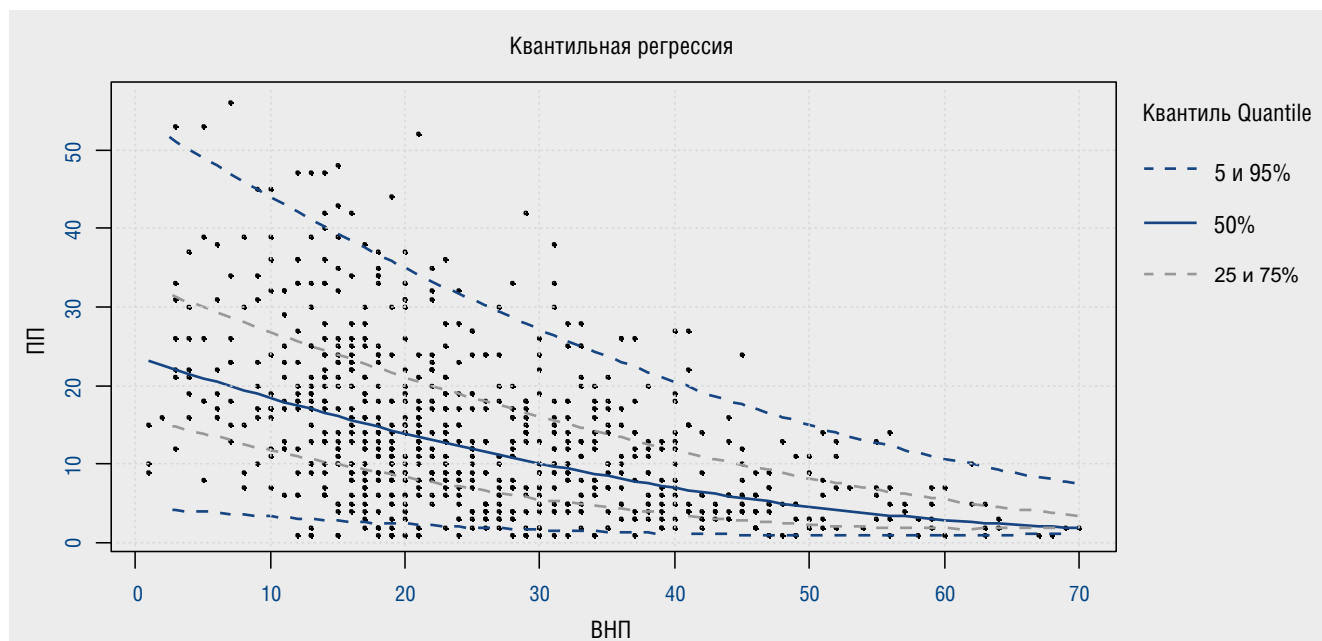


Рис. 3. График зависимости продолжительности периода с момента первых клинических проявлений псориаза на коже до установления диагноза псориатического артрита (ПП) от возраста пациента при первых клинических проявлениях псориаза (ВНП). На представленном графике линии квантилей показывают, через какой период времени диагноз псориатического артрита будет установлен 5, 25, 50, 75 и 95% пациентов с псориазом в зависимости от возраста начала псориаза

Fig. 3. Graph of the dependence of period from cutaneous manifestation of psoriasis to the psoriatic arthritis diagnosis (ПП) from the age at cutaneous manifestation of psoriasis (ВНП). The quantile lines show the period till psoriatic arthritis is diagnosed in 5, 25, 50, 75 and 95% of patients, depending on the age of psoriasis onset

Таблица 1. Коэффициенты уравнения зависимости продолжительности периода до установления диагноза псориатического артрита от возраста начала (первых клинических проявлений) псориаза
Table 1. Deflators of the equation for the dependence of period till psoriatic arthritis diagnosis from the age of cutaneous manifestation of psoriasis

| Уровень квантиля Quantile | Коэффициенты Deflators | | |
|------------------------------|---------------------------|----------|----------|
| | <i>a</i> | <i>b</i> | <i>c</i> |
| 5% | 4,5419 | -0,1316 | 0,00120 |
| 25% | 16,082 | -0,4614 | 0,00373 |
| 50% | 23,653 | -0,5577 | 0,00353 |
| 75% | 33,2761 | -0,6845 | 0,00368 |
| 95% | 54,2713 | -1,0838 | 0,00596 |

Таблица 2. Таблица оценки продолжительности периода времени (значений 5, 25, 50, 75 и 95% квантилей) от начала псориаза до установления диагноза псориатического артрита
Table 2. Table for estimates of period from the onset of psoriasis to the diagnosis of psoriatic arthritis (values of 5, 25, 50, 75 and 95% quantiles)

| Уровень квантиля продолжительности периода до установления диагноза псориатического артрита (лет) Quantile of period till psoriatic arthritis diagnosis (years) | Возраст начала (первых кожных проявлений) псориаза (лет) Age of skin psoriasis onset (cutaneous manifestation) (years) | | | | | | |
|--|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 1–10 | 11–20 | 21–30 | 31–40 | 41–50 | 51–60 | 61–70 |
| 5% | 3,9 | 2,8 | 2,0 | 1,4 | 1,0 | 0,9 | 1,0 |
| 25% | 13,9 | 10,0 | 6,9 | 4,5 | 2,9 | 2,0 | 1,9 |
| 50% | 21,0 | 16,1 | 11,9 | 8,5 | 5,7 | 3,7 | 2,3 |
| 75% | 30,0 | 23,8 | 18,5 | 13,8 | 9,9 | 6,8 | 4,4 |
| 95% | 49,0 | 39,4 | 30,9 | 23,6 | 17,6 | 12,7 | 9,0 |

раст начала псориаза был изучен как качественная переменная (псориаз с ранним или поздним началом). По результатам этих исследований было выявлено, что пациенты с ранним началом псориаза имеют более продолжительный латентный период до развития артрита ($9,9 \pm 6$ лет по сравнению с $3,8 \pm 4$ года у пациентов с поздним началом псориаза), а также установлена связь более длительного латентного периода с HLA-C*06 антигеном [19, 20].

По результатам проведенного нами анализа на выборке российских пациентов с установленным диагнозом псориатического артрита, включенных в регистр, продемонстрировано наличие значимой обратной близкой к сильной зависимости между возрастом первых клинических проявлений псориаза и продолжительностью периода до установления диагноза псориатического артрита: чем старше возраст начала псориаза, тем быстрее устанавливается диагноз псориатического артрита. Так, при возрасте начала псориаза 21–30 лет диагноз артрита 25% пациентов устанавливают через 6,9 года, 50% пациентов — через 11,9 года, 75% пациентов — через 18,5 года. Если же возраст начала псориаза приходится на период 61–70 лет, то диагноз псориатического артрита устанавливают значительно быстрее: 25% пациентов — через 1,9 года, 50% пациентов — через 2,3 года, 75% пациентов — через 4,4 года (табл. 2).

Интерес представляет и анализ 95% квантиля. При появлении первых клинических проявлений псориаза в возрасте 25 или 35 лет 95% пациентов диагноз псориатического артрита был установлен до возраста

56 и 59 лет соответственно. Вероятность установления диагноза псориатического артрита в более позднем возрасте в этих группах пациентов мала.

Важно отметить, что представленные гистограммы для трех возрастных групп начала псориаза (рис. 2) позволяют исключить вероятность влияния более короткого периода наблюдения в более старших возрастных группах на результаты исследования.

По результатам квантильного регрессионного анализа нами построена прогностическая модель, определяющая значения 5, 25, 50, 75 и 95% квантилей продолжительности периода от начала псориаза до установления диагноза псориатического артрита в зависимости от возраста начала псориаза. Составленная на основании полученной формулы зависимости прогностическая таблица наглядна и может быть использована в практической работе врачей-дерматовенерологов при ведении пациентов с псориазом, имеющих факторы риска развития псориатического артрита, для определения вероятных сроков развития псориатического артрита.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ограничения, свойственные регистровым исследованиям с наблюдательным дизайном [21]. Кроме того, согласно данным литературы, распространенность недиагностированного псориатического артрита среди пациентов с псориазом может достигать 10–15% [22, 23], что также может влиять на полученные нами результаты.

Заключение

По результатам проведенного анализа определено наличие обратной статистически значимой зависимости между возрастом начала псориаза и сроком установления диагноза псориатического артрита: более старший возраст при первых клинических проявлениях псориаза на коже связан с укорочением сроков уста-

новления диагноза псориатического артрита. На основании установленной зависимости, представленной в виде формулы, графика и таблицы, возможно прогнозирование продолжительности периода до постановки диагноза псориатического артрита. Полученные результаты могут быть использованы врачами-дерматовенерологами в клинической практике. ■

Литература/References

1. Псориаз артропатический. Псориатический артрит. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов и Ассоциации ревматологов России. 2021. Доступно: http://www.cr.minzdrav.gov.ru/schema/562_2. [Psoriasis arthropathic. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines of Russian society of dermatovenerologists and cosmetologists and Association of rheumatologists of Russia. 2021. Available from: http://www.cr.minzdrav.gov.ru/schema/562_2.]
2. Husni ME, Merola JF, Davin S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(3):351–360. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.05.010
3. Haugeberg G, Lund Nielsen TI, Kavanaugh A, Thomsen RS, Gulati AM, Hoff M. Physical and Psychosocial Burden of Psoriatic Arthritis: Longitudinal Data From a Population-Based Study in Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(1):138–145. doi: 10.1002/acr.24412
4. Haugeberg G, Michelsen B, Kavanaugh A. Impact of skin, musculoskeletal and psychosocial aspects on quality of life in psoriatic arthritis patients: A cross-sectional study of outpatient clinic patients in the biologic treatment era. *RMD Open.* 2020;6(1):e001223. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001223
5. Moraes FA, da Silva MRR, Dos Santos JBR, Acurcio FA, Almeida AM, Kakehasi AM, Alvares-Teodoro J. Health-Related Quality of Life in Psoriatic Arthritis: Findings and Implications. *Value Health Reg Issues.* 2021;26:135–141. doi: 10.1016/j.vhri.2021.06.003
6. 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. doi: 10.1016/j.ad.2016.04.018
7. Prince P, Skornicki M, Suruki R, Lee E, Louder A. Economic burden of joint analysis in psoriasis: US claims analysis. *Am J Manag Care.* 2021;27(12):e406–e412. doi: 10.37765/ajmc.2021.88768
8. McHugh N, Maguire Á, Handel I, Tillett W, Morris J, Hawkins N, et al. Evaluation of the Economic Burden of Psoriatic Arthritis and the Relationship Between Functional Status and Healthcare Costs. *J Rheumatol.* 2020;47(5):701–707. doi: 10.3899/jrheum.190083
9. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):251–265.e19. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027
10. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(4):545–568. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.001
11. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра). *Вестник дерматологии и венерологии.* 2022;98(1):33–41. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of psoriasis in the Russian Federation according to the patient registry. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2022;98(1):33–41 (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1268
12. Liu P, Kuang Y, Ye L, Peng C, Chen W, Shen M, et al. Predicting the Risk of Psoriatic Arthritis in Plaque Psoriasis Patients: Development and Assessment of a New Predictive Nomogram. *Front Immunol.* 2022;12:740968. doi: 10.3389/fimmu.2021.740968
13. Pennington SR, FitzGerald O. Early Origins of Psoriatic Arthritis: Clinical, Genetic and Molecular Biomarkers of Progression From Psoriasis to Psoriatic Arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:723944. doi: 10.3389/fmed.2021.723944
14. Xie W, Huang H, Deng X, Gao D, Zhang Z. Modifiable lifestyle and environmental factors associated with onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(3):701–711. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.060
15. Green A, Shaddick G, Charlton R, Snowball J, Nightingale A, Smith C, et al; PROMPT study group. Modifiable risk factors and the development of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):714–720. doi: 10.1111/bjd.18227
16. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1273–1277. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201299
17. Patrizi A, Venturi M, Scorzoni R, Pazzaglia M, Malavolta N, Bardazzi F. Nail dystrophies, scalp and intergluteal/perianal psoriatic lesions: risk factors for psoriatic arthritis in mild skin psoriasis? *G Ital Dermatol Venereol.* 2014;149(2):177–184.
18. Zabotti A, De Lucia O, Sakellariou G, Batticciotto A, Cincinelli G, Giovannini I, et al. Predictors, Risk Factors, and Incidence Rates of Psoriatic Arthritis Development in Psoriasis Patients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Rheumatol Ther.* 2021;8(4):1519–1534. doi: 10.1007/s40744-021-00378-w
19. Queiro R, Tejón P, Alonso S, Coto P. Age at disease onset: a key factor for understanding psoriatic disease. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(7):1178–1185. doi: 10.1093/rheumatology/ket363
20. Queiro R, Alperi M, Alonso-Castro S, Ballina J, Huergo-Zapico L, Fernández-Guizán A, et al. Patients with psoriatic arthritis may show differences in their clinical and genetic profiles depending on their age at psoriasis onset. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(4):476–480.
21. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Что такое регистры пациентов и зачем они нужны (на примере регистров пациентов с псориазом). *Вестник ПАМН.* 2021;76(2):177–186. [Kubanov AA, Bogdanova EV. What Are Patient Registries And Why Are They Needed (Through a Number of Examples of Psoriasis Registries). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(2):177–186 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10/15690/vramn1454>
22. Villani AP, Rouzard M, Sevrain M, Barnette T, Paul C, Richard MA, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(2):242–248. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.001
23. Spelman L, Su JC, Fernandez-Peñas P, Varigos GA, Cooper AJ, Baker CS, et al. Frequency of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients in Australian dermatology practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(11):2184–2191. doi: 10.1111/jdv.13210

Участие авторов: идея исследования, обработка и анализ данных, интерпретация результатов, написание текста статьи — Е.В. Богданова.

Authors' participation: idea, data processing and analysis, interpretation, text of the article writing — Elena V. Bogdanova.

Информация об авторе

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

Information about the author

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

Статья поступила в редакцию: 18.04.2022

Принята к публикации: 20.06.2022

Дата публикации: 15.08.2022

Submitted: 18.04.2022

Accepted: 20.06.2022

Published: 15.08.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1326>

Красный плоский лишай вульвы — клинический спектр (результаты поперечного неконтролируемого исследования)

© Парыгина О.В.^{1,2*}, Смирнова И.О.^{1,2,3}, Петунова Я.Г.^{1,2}, Кабушка Я.С.¹, Желонкин А.Р.^{1,2}

¹ Городской кожно-венерологический диспансер
192102, Россия, г. Санкт-Петербург, набережная реки Волковки, д. 3

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

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Обоснование. Красный плоский лишай (КПЛ) — хронический дерматоз, который в ряде случаев поражает вульву. В настоящее время особенности клинической картины КПЛ вульвы, а также оценка сочетанного поражения вульвы, слизистых оболочек полости рта (СОПР) и кожи у пациенток с разными формами КПЛ в литературе описаны недостаточно или отсутствуют.

Цель исследования. Изучить особенности клинической картины КПЛ вульвы.

Методы. Проведено поперечное (одномоментное) неконтролируемое исследование 46 пациенток с КПЛ вульвы. Оценивали структуру КПЛ вульвы, длительность и характер течения заболевания, локализацию высыпаний, вовлечение кожи и СОПР. Для оценки площади поражения при КПЛ вульвы использовали LichenSclerosus-Square.

Результаты. В структуре заболеваемости КПЛ вульвы доминировала эрозивная форма заболевания, которая была диагностирована в 73,9% случаев. При эрозивном и гипертрофическом КПЛ процесс был более распространенным, чем при типичной форме заболевания. Отличительными особенностями эрозивного КПЛ было вовлечение внутренней поверхности малых половых губ и преддверия влагалища (73,5 и 70,6%, $p < 0,001$). Для этого варианта КПЛ вульвы также характерно нарушение нормальной архитектоники (58,8%, $p = 0,007$).

При типичном клиническом варианте КПЛ вульвы заболевание затрагивало преимущественно большие (66,7%) и малые (33,4%) половые губы и в меньшей степени область задней спайки (16,7%).

При гипертрофической форме у всех обследуемых в процесс были вовлечены большие половые губы. Вовлечение паховых складок отличало этот вариант КПЛ от других форм дерматоза и наблюдалось у 33,4% пациенток. Поражение вульвы без вовлечения кожи и слизистых оболочек других локализаций было более характерным для женщин с эрозивным и гипертрофическим КПЛ (35,4 и 33,3%). Почти у половины наблюдаемых (47,0%) с эрозивным КПЛ вульвы были вовлечены СОПР, у 29,0% из них был диагностирован вульвовагинально-гингивальный синдром. В 14,7% случаев было обнаружено сочетание вульвовагинально-гингивального синдрома с поражением волосистой части головы (вульвовагинально-гингивально-пилярный синдром).

Заключение. Нами выявлены клинические признаки различных форм КПЛ вульвы, которые могут быть использованы для их дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: красный плоский лишай вульвы, эрозивная форма красного плоского лишая, вульвовагинально-гингивальный синдром.

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: Парыгина О.В., Смирнова И.О., Петунова Я.Г., Кабушка Я.С., Желонкин А.Р. Красный плоский лишай вульвы — клинический спектр (результаты поперечного неконтролируемого исследования). Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(4):49–57. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1326>



Vulvar lichen planus — clinical spectrum (results of a cross-sectional uncontrolled study)

© Olga V. Parygina^{1,2*}, Irina O. Smirnova^{1,2,3}, Yanina G. Petunova^{1,2}, Yana S. Kabushka¹, Anton R. Zhelonkin^{1,2}

¹ City Dermatovenereological Dispensary
Vollovka River Emb., 3, 192102, Saint Petersburg, Russia

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

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
Kirochnaya str., 41, 191015, Saint Petersburg, Russia

Background. Lichen planus (LP) is a chronic dermatosis, which can affect vulva. Currently, there are no sufficient data about clinical picture of vulvar LP and a valuation combined lesion on the vulva, oral mucous and smooth skin in patients with different forms of LP.

Aims. Is to study the features of the vulvar LP clinical picture.

Materials and methods. A cross-sectional (simultaneous) uncontrolled study of 46 patients with vulvar LP was performed. We assessed the structure of vulvar LP, the duration and the manifestation of disease, localization of lesions, the involvement of the skin and oral mucosa. LichenSclerosus-Square was used to assess the area of lesions in vulvar LP.

Results. The erosive form dominated in the structure of vulvar LP morbidity, which was diagnosed in 73,9% of cases. The process in erosive and hypertrophic form of LP was more common than in the typical form of LP. Distinctive features of the erosive form of the disease were the involvement of the inner surfaces of the labia minora and the vestibule (73,5% и 70,6%, $p < 0,001$). The erosive LP is also characterized by a damage of normal vulvar architectonics (58,8%, $p = 0,007$).

Lesions in typical LP affected labia majora (66,7%) and labia minora (33,4%), and to a lesser extent the commissure posterior (16,7%). The involvement of labia majora was found in all patients with hypertrophic form LP. The involvement of inguinal folds distinguished the hypertrophic form from other forms of LP and was observed in 33,4% of patients.

Vulva lesions without the involvement of the skin and mucous membranes of other localizations were more typical for patients with erosive and hypertrophic LP (35,4% и 33,3%). Almost half of the patients (47,0%) with erosive LP had the involvement of mucous membranes, 29,0% of them were diagnosed with vulvovaginal-gingival syndrome. In 14.7% of cases, vulvovaginal-gingival syndrome combined with lesions in the scalp (vulvovaginal-gingival-pillar syndrome).

Conclusions. We have identified clinical features of different forms of vulvar LP, which can be used for differential diagnosis.

Keywords: vulva, lichen planus, vulvar lichen planus, oral lichen planus, skin.

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

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

For citation: Parygina OV, Smirnova IO, Petunova YaG, Kabushka YaS, Zhelonkin AR. Vulvar lichen planus — clinical spectrum (results of a cross-sectional uncontrolled study). Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(4):49–57.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1326>



Обоснование

Красный плоский лишай (КПЛ) — хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, характеризующееся чрезвычайно разнообразием клинических проявлений. Дерматоз поражает кожу туловища, конечностей и волосистой части головы (ВЧГ), слизистые оболочки полости рта (СОПР), гениталий, реже — глаз и пищевода, а также ногтевые пластинки [1, 2]. При этом высыпания могут возникать одновременно на разных частях тела. Так, 40–60% пациентов с высыпаниями на коже имеют поражение СОПР, и наоборот, среди пациентов с высыпаниями на СОПР половина имеет кожные проявления. В целом поражение слизистых оболочек несколько чаще встречается у женщин, чем у мужчин [3].

Среди хронических неинфекционных воспалительных дерматозов, поражающих гениталии, КПЛ является одним из наиболее частых. Так, в структуре заболеваемости неинфекционными дерматозами у женщин КПЛ является третьим по частоте после склерозирующего и атрофического лишая и дерматита [4], а у мужчин — четвертым, после плазмноклеточного баланита, склерозирующего и атрофического лишая и псориаза [5]. Выделяют три формы заболевания на гениталиях — типичную (папулезную), эрозивную и гипертрофическую [6]. Сведения о соотношении различных форм КПЛ при поражении гениталий у женщин или мужчин односторонны. Мало изучены и особенности клинических проявлений заболевания на гениталиях, частота их сочетания с высыпаниями других локализаций. По данным некоторых авторов, вовлечение вульвы наблюдается у 50% пациенток с поражением кожи [7] и у 25–57% с поражением СОПР [8]. При этом особенности сочетанного поражения вульвы, СОПР и кожи у женщин с разными клиническими вариантами дерматоза в литературе отсутствуют.

Цель исследования: изучить особенности клинической картины КПЛ вульвы.

Методы

Дизайн исследования

Поперечное (одномоментное) неконтролируемое исследование клинических проявлений разных форм КПЛ вульвы.

Критерии соответствия

В исследование включали пациенток старше 18 лет с подтвержденным клиническим диагнозом КПЛ вульвы, подписавших информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были КПЛ без поражения вульвы, возраст до 18 лет, отказ от участия в исследовании.

Условия проведения

Исследование было проведено в Санкт-Петербургском ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер».

Продолжительность исследования

В статье представлены результаты исследования, полученные за период с 2017 по 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

Под нашим наблюдением находилось 46 пациенток с КПЛ вульвы. У 34 из них диагноз был подтвержден

гистологически, у остальных установлен на основании данных клинической картины с использованием диагностических критериев, предложенных R.C. Simpson в 2013 г.

Оценивали структуру КПЛ вульвы, длительность и характер течения заболевания, локализацию высыпаний, вовлечение кожи и СОПР. В связи с отсутствием стандартных шкал на момент проведения исследования для оценки распространенности процесса использовали модифицированный индекс для оценки площади поражения при склерозирующем и атрофическом лишаях вульвы (Lichen Sclerosus-Square, LS-S-индекс; Игнатовский А.В., 2019) [9]. Область вульвы делили на 4 квадранта (по двум сторонам — левая и правая и два верхних и два нижних) и, соответственно, 10 зон — область малых половых губ (слева и справа, вверху и внизу), область больших половых губ (слева и справа, вверху и внизу), область клитора и перианальная область. Поражение в каждой из этих зон оценивали в 1 балл. Индекс был дополнен оценкой поражения паховых складок и преддверия влагалища. Поражение правой паховой складки, левой паховой складки и преддверия влагалища оценивалось по 1 баллу соответственно. Таким образом, максимальное количество баллов равнялось 13.

Этическая экспертиза

Было получено разрешение локального этического комитета при СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер» на проведение исследования от 27.05.2021, выписка из протокола №2. Заключение комитета — одобрить проведение научно-исследовательской работы.

Статистический анализ

Для статистической обработки использовался язык программирования R версии 4.0.2 (2020-06-22) и среда разработки Rstudio версии 1.3.1073. Проверка количественных переменных на нормальность проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка и визуальной диагностики QQ-графиков. Сравнение количественных переменных для более чем двух независимых выборок проводилось с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Для анализа качественных переменных в независимых выборках использовался точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона. Оценку диагностической значимости верифицированных признаков осуществляли по четырехпольным таблицам сопряженности для признаков и показателей, для которых были получены статистически значимые различия.

Результаты

Основные результаты исследования

В структуре заболеваемости КПЛ вульвы доминировала эрозивная форма заболевания, которая была диагностирована в 73,9% случаев (рис. 1). Типичная и гипертрофическая формы дерматоза встречались значительно реже, в 13,0% случаев каждая. Возраст обследуемых варьировал от 25 лет до 81 года (в среднем составил $53,1 \pm 0,3$ года), а длительность заболевания — от 1 до 240 месяцев ($75,0 \pm 2,2$ месяца). Наблюдаемые с гипертрофическим КПЛ были несколько старше ($61,3 \pm 2,3$ года), и заболевание у них имело тенденцию к более продолжительному течению ($107,3 \pm 14,2$ месяца), однако значимых различий в возрасте и длительности

заболевания среди пациенток с разными клиническими разновидностями КПЛ обнаружено не было.

При эрозивной и гипертрофической форме КПЛ вульвы процесс был более распространенным, чем при типичном КПЛ. Так, при типичной форме дерматоза наиболее часто (50,0%) вовлекались две зоны вульвы, а при эрозивной и гипертрофической процесс захватывал не менее 4 зон вульвы (52,9 и 66,7% соответственно) (табл. 1).

Разные варианты дерматоза на вульве характеризовались различными клиническими проявлениями (табл. 2). Так, отличительными особенностями эрозивной формы заболевания было вовлечение внутренней поверхности малых половых губ и преддверия влагалища (73,5 и 70,6%, $p < 0,001$), а также формирование эрозий или трещин (52,9%). Кроме того, эта форма дерматоза характеризовалась выраженной тенденцией к нарушению архитектоники вульвы с частичной или полной резорбцией малых половых губ, их подпавиванием к большим, сращением малых половых губ и сужением половой щели (58,8%, $p = 0,007$). Несколько реже линейные трещины и/или эрозивные дефекты располагались в области задней спайки (32,3%). Вовлечение клитора было представлено в основном заращением его капюшона и/или полным погружением клитора в толщу тканей (38,2%, $p = 0,043$). Поражение больших половых губ было представлено в основном сращением больших и малых половых губ или их



частичной редукцией (38,2%, $p = 0,000023$). Только у 20,6% пациенток были обнаружены эрозивные дефекты в области больших половых губ, часто ограниченные сетью Уикхема (рис. 2).

Таблица 1. Оценка тяжести и распространенности процесса по индексу LS-S
Table 1. Assessment of the severity and prevalence of the process by LS-S index

| КПЛ, клинические формы | Эрозивная форма КПЛ | Типичная форма КПЛ | Гипертрофическая форма КПЛ |
|------------------------|---------------------|--------------------|----------------------------|
| LS-S индекс | 4,6 ± 0,1 | 2,1 ± 0,3 | 4,3 ± 0,5 |

Таблица 2. Локализация процесса при разных формах КПЛ вульвы
Table 2. Localization of process in different forms of vulvar lichen planus

| | | Эрозивная форма КПЛ (N = 34) | Типичная форма КПЛ (N = 6) | Гипертрофическая форма КПЛ (N = 6) |
|----------------------|-------------------------|---------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| БПГ | Наличие высыпаний | 7 (20,6%) | 4 (66,7%) | 6 (100%) |
| | Нарушение архитектоники | 19 (55,9%) 13 (38,2%) | 4 (66,7%) 0 | 6 (100%) 1 (16,7%) |
| МПГ | Наличие высыпаний | 18 (52,9%) | 2 (33,4%) | 2 (33,4%) |
| | Нарушение архитектоники | 25 (73,5%) 20 (58,8%) ^o | 2 (33,4%) 0 | 2 (33,4%) 1 (16,7%) |
| Клитор | Наличие высыпаний | 0 | 0 | 0 |
| | Нарушение архитектоники | 13 (38,2%) 13 (38,2%) | 0 | 0 |
| Задняя спайка | | 11 (32,3%) | 1 (16,7%) | 1 (16,7%) |
| Преддверие влагалища | | 24 (70,6%) * ^o | 0 | 0 |
| Перианальная область | | 1 (2,9%) | 0 | 1 (16,7%) |
| Паховые складки | | 0 | 0 | 2 (33,4%) |
| Лобок | | 0 | 0 | 1 (16,7%) |



Рис. 2. Вовлечение малых половых губ и преддверия влагалища, нарушение архитектуры вульвы и наличие сеточки Уикхема при эрозивной форме КПЛ вульвы
 Fig. 2. Erosive lichen planus - labia minora and vestibule involvement, changes in the normal vulvar architectonics, and Wickham striae presence



Рис. 3. Типичная форма КПЛ вульвы — сеточка Уикхема на больших и малых половых губах
 Fig. 3. Classic lichen planus — Wickham striae on the labia majora and minora

При типичном КПЛ вульвы заболевание затрагивало преимущественно большие (66,7%) и малые (33,4%) половые губы и в меньшей степени область задней спайки (16,7%). У всех больных процесс был представлен типичными папулами и белесоватого цвета очагами (сеточкой Уикхема). Нарушение архитектоники вульвы, вовлечение преддверия влагалища не было характерно (рис. 3).

При гипертрофическом КПЛ вульвы у всех пациенток в процесс были вовлечены большие половые губы. Реже отмечалось поражение малых половых губ и задней спайки, которое наблюдалось у 33,4 и 16,7% исследуемых соответственно и было представлено гипертрофическими папулами. Вовлечение паховых складок наблюдалось у 33,4% женщин, в отличие от других форм дерматоза. Однако результаты статистически не значимы ($p > 0,05$). Поражение перианальной области наблюдалось только у 1 пациентки, у которой, помимо этого, в процесс также были вовлечены паховые складки (рис. 4).

Изолированное поражение вульвы было более характерным для обследуемых с эрозивной и гипертрофической формами (35,4 и 33,3%), у остальных пациенток помимо вульвы высыпания, характерные для КПЛ, были выявлены также в одной или нескольких других локализациях (СОПР, гладкая кожа, ВЧГ, влагалище). При типичном варианте КПЛ изолированный процесс на вульве встречался лишь у 16,7% больных (табл. 3). У большинства женщин с гипертрофическим и типичным КПЛ были высыпания на коже (66,7%). Вовлечение кожи при эрозивной форме наблюдалось лишь у 17,6%.

Почти у половины пациенток (47,0%) с эрозивным КПЛ вульвы были вовлечены СОПР (рис. 5), причем у 29,0% из них был диагностирован вульвовагинально-



Рис. 4. Гипертрофическая форма КПЛ вульвы — вовлечение вульвы и паховых складок
 Fig. 4. Hypertrophic lichen planus — vulva and inguinal folds involvement

гингивальный синдром (табл. 4). Вовлечение кожи туловища без поражения СОПР и ВЧГ диагностировано в 8,9% случаев. Поражение ВЧГ было диагностировано у 23,4% (8 человек). У одной из пациенток поражение ВЧГ было представлено фронтальной фиброзирующей алопецией (ФФА), которая сочеталась с вульвовагинально-гингивальным синдромом и поражением гладкой кожи. У оставшихся 7 человек поражение ВЧГ было представлено классической формой лишая плоского фолликулярного (ЛПФ), причем у 8,9% пациенток было обнаружено сочетание ЛПФ с вульвовагинально-гингивальным синдромом (рис. 6).

Таблица 3. Сочетание процесса на вульве при красном плоском лишае
Table 3. Combination of the process on the vulva in patients with lichen planus

| | Эрозивная форма (N = 34) | Типичная форма (N = 6) | Гипертрофическая форма (N = 6) |
|--|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Изолированное поражение вульвы | 12 (35,4%) | 1 (16,7%) | 2 (33,3%) |
| Вовлечение СОПР | 5 (14,7%) | 1 (16,7%) | 0 |
| Вовлечение ВЧГ (lichen planopillaris) | 1 (2,9%) | 0 | 0 |
| Вовлечение гладкой кожи | 3 (8,9%) | 1 (16,7%) | 4 (66,7%) |
| Вовлечение СОПР и ВЧГ (lichen planopillaris) | 1 (2,9%) | 0 | 0 |
| Вовлечение СОПР и гладкой кожи | 0 | 2 (33,2%) | 0 |
| Вовлечение ВЧГ (lichen planopillaris) и гладкой кожи | 1 (2,9%) | 1 (16,7%) | 0 |
| Вовлечение влагилица | 11 (32,3%) | 0 | 0 |
| Всего | 34 | 6 | 6 |

Таблица 4. Сочетание вульво-вагинального поражения с процессом в других локализациях
Table 4. Combination of vulvovaginal erosive lichen planus with the process in other localizations

| | Вовлечение вульвы и влагилица (N = 11) | |
|---|--|-------|
| Вовлечение СОПР | 5 | 45,4% |
| Вовлечение ВЧГ (lichen planopillaris) | 1 | 9,1% |
| Вовлечение СОПР и ВЧГ (lichen planopillaris) | 3 | 27,3% |
| Вовлечение СОПР и гладкой кожи | 1 | 9,1% |
| Вовлечение СОПР, гладкой кожи и ВЧГ (фронтальная фиброзирующая алопеция) | 1 | 9,1% |



Рис. 5. Поражение СОПР при эрозивной форме КПЛ
Fig. 5. Oral mucosa involvement in erosive lichen planus



Рис. 6. Сочетание вульво-вагинально-гингивального синдрома и плоского фолликулярного лишая
 Fig. 6. Combination of vulvo-vagino-gingival syndrome and lichen planopilaris

При типичном КПЛ заболевания на вульве вовлечение СОПР было обнаружено у 49,9% пациенток, вовлечение гладкой кожи — у 66,7%, причем одновременное вовлечение кожи и СОПР наблюдалось в 33,2% случаев. У одной женщины был диагностирован ЛПФ.

В группе наблюдаемых с гипертрофической формой КПЛ вульвы 4 пациентки имели сочетанное поражение вульвы и гладкой кожи (66,7%), которое было представлено высыпаниями в области тыла кистей, внутренних поверхностей предплечий, паховых складок и бедер.

Обсуждение

Обсуждение основного результата исследования

КПЛ вульвы является одним из наиболее частых дерматозов гениталий у женщин, по данным литературы. Данные о сочетанном поражении и распределении клинических разновидностей заболевания на вульве немногочисленны и противоречивы. В ходе нашего исследования установлено, что в структуре заболеваемости КПЛ вульвы наиболее часто диагностируется эрозивная форма дерматоза (73,9%). Такие же данные о частоте эрозивного КПЛ вульвы — 74%, приводят S.M. Соопер и соавт. [10], а по данным M. Wu, G. Lee, G. Fischer эта форма диагностируется несколько реже, у 51%. Наиболее редкой разновидностью дерматоза считают гипертрофическую форму [11], она диагно-

стируется у 7%. По нашим данным, гипертрофический и типичный КПЛ диагностировались одинаково часто, что может быть следствием относительно небольшой выборки пациентов.

Нами установлено, что при эрозивной и гипертрофической формах заболевания процесс был наиболее распространенным и затрагивал в среднем не менее четырех анатомических зон вульвы в соответствии со схемой зонирования LS-S индекса, тогда как при типичной форме процесс был более ограниченным и в среднем поражал две условные зоны.

При эрозивном процессе на вульве излюбленными локализациями были преддверие влагалища и малые половые губы (70,6 и 73,5% соответственно), существенно реже поражались задняя спайка и перианальная область. Действительно, особенностью этого варианта заболевания является преимущественное поражение неороговевающего эпителия, по данным H.E. Lotery, R.P. Galask (2003), вовлечение преддверия влагалища наблюдается у 90% пациенток [12]. При этом формирование эрозии или эритемы с яркой красной поверхностью, подобной стеклу, в области преддверия влагалища является одним из основных диагностических критериев эрозивного КПЛ [13]. Еще одной особенностью этой формы дерматоза является нарушение архитектоники вульвы, которое включает

в себя резорбцию малых половых губ, заращение капюшона клитора, синехии между малыми и большими половыми губами, стеноз входа во влагалище [14, 15]. Поражение влагалища, слизистых полости рта отличает КПЛ от САЛ. Также дифференциальная диагностика проводилась на основании диагностических критериев эрозивного красного плоского лишая вульвы (R.C. Simpson, 2013) и на основании гистологического исследования.

При типичном и гипертрофическом КПЛ вульвы в большинстве случаев поражаются большие половые губы (66,7 и 100% соответственно). По данным литературы, поражение зон вульвы с ороговевающим эпителием является излюбленной локализацией при типичной форме КПЛ вульвы [16]. При гипертрофическом КПЛ вовлечение вульвы сочеталось с высыпаниями в паховых складках.

В литературе нет точных данных о частоте поражения вульвы при КПЛ. Так, F.M. Lewis и соавт. (1996) считают, что вовлечение вульвы — достаточно распространенное явление и может встречаться у 50% женщин с поражением кожи [7]. Однако данных о частоте вовлечения вульвы при разных формах КПЛ в настоящее время в литературе нет.

Нами установлено, что наиболее часто изолированное поражение вульвы наблюдается у пациенток с эрозивным и гипертрофическим КПЛ (35,4 и 33,3%). Сочетание процесса на вульве и гладкой коже также было характерно для большинства обследуемых с этими вариантами КПЛ (66,7 и 66,7%). А вовлечение гладкой кожи при эрозивной форме наблюдалось лишь у 17,6%.

Эрозивный КПЛ вульвы отличается наиболее разнообразными поражениями кожи и СОПР. Помимо изолированного вовлечения вульвы, нами были обнаружены вовлечение СОПР (47,0%), ВЧГ (23,4%) и влагалища (32,3%). Вульвовагинально-гингивальный синдром встречался у 29,4% женщин. Однако, по данным литературы, ВВГ — относительно редкий вариант КПЛ.

В 14,7% случаев нами было обнаружено сочетание ВВГ с поражением ВЧГ (вульвовагинально-гингивально-пилярный синдром). Причем поражение ВЧГ было представлено двумя вариантами — фронтальной фи-

брозирующей алопецией (у 1 человека) и классическим вариантом лишая плоского фолликулярного.

При типичном КПЛ вульвы доминирующим было вовлечение гладкой кожи (кожи груди, живота и подмышечных складок) — у 66,6% пациенток, вовлечение СОПР было обнаружено у 49,9%. В отличие от большого разнообразия вариантов сочетанного поражения при эрозивной форме, в том числе вовлечение в процесс ВЧГ, при типичном КПЛ вульвы вовлечение ВЧГ наблюдалось лишь у одного человека.

При гипертрофическом КПЛ нами было выявлено наименьшее количество вариантов сочетанного поражения, поражение вульвы при этой форме сочеталось только с поражением гладкой кожи (66,7%).

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является относительно небольшая выборка пациенток с КПЛ вульвы.

Заключение

В нашем неконтролируемом исследовании изучена структура красного плоского лишая вульвы, было продемонстрировано, что эрозивный КПЛ вульвы является наиболее распространенным и встречается в 73,9%, а гипертрофический КПЛ — наиболее редко встречаемый.

Также нами обнаружены особенности клинической картины форм красного плоского лишая вульвы, определены излюбленные локализации процесса для каждого из вариантов.

Помимо этого, было выявлено, что эрозивный КПЛ вульвы характеризуется наличием разнообразных вариантов сочетания процесса, в том числе вульвовагинально-гингивальный и вульво-вагинально-гингивально-пилярный синдромы, вовлечение в процесс СОПР, ВЧГ и гладкой кожи, тогда как при гипертрофическом клиническом варианте КПЛ процесс на вульве сочетается только с очагами на гладкой коже.

Однако для получения более достоверных и точных результатов необходимо расширение выборки.

Полученные в ходе нашего исследования данные могут быть использованы практикующими врачами для дифференциальной диагностики эрозивной, типичной и гипертрофических форм КПЛ вульвы. ■

Литература/References

- Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *ScientificWorldJournal*. 2014;1–22 doi: 10.1155/2014/742826
- Goettmann S, Zaraq I, Moulouquet I. Nail lichen planus: epidemiological, clinical, pathological, therapeutic and prognosis study of 67 cases. *J EADV*. 2011;26(10):1304–1309. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04288.x
- De Rossi SS, Ciarrocca K. Oral lichen planus and lichenoid mucositis. *Dent Clin North Am*. 2014;58(2):299–313. doi: 10.1016/j.cden.2014.01.001
- Ball SB, Wojnarowska F. Vulvar dermatoses: lichen sclerosus, lichen planus, and vulval dermatitis/lichen simplex chronicus. *1998;17(3):182–188* doi: 10.1016/s1085-5629(98)80012-6
- Buechner SA. Common skin disorders of the penis. *BJU Int*. 2002;90(5):498–506. doi:10.1046/j.1464-410x.2002.02962.x
- Edwards L. Vulvar lichen planus. *Arch Dermatol*. 1989;125(12):1677–1680.
- Lewis FM, Shah M, Harrington CI. Vulval involvement in lichen planus: a study of 37 women. *Br J Dermatol*. 1996;135(1):89–91.
- Belfiore P, Di Fede O, Cabibi D, Campisi G, Amaru GS, De Cantis S, et al. Prevalence of vulval lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus: an interdisciplinary study. *Br J Dermatol*. 2006;155(5):994–998. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07480.x

9. Игнатовский А.В. Склероатрофический лишай у женщин: совершенствование методов объективной оценки клинических проявлений и терапии. ФАРМАТЕКА. 2019;26(8):38–43 [Ignatovsky AV. Scleroatrophic lichen in women: improvement of methods for an objective assessment of clinical manifestations and therapy. FARMATEKA. 2019;26(8):38–43 (In Russ.)] doi: 10.18565/pharmateca.2019.8.33-38

10. Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. Arch Dermatol. 2006;142(3):289–294. doi: 10.1001/archderm.142.3.289

11. Wu M, Lee G, Fischer G. Forming diagnostic criteria for vulvar lichen planus. Australas J Dermatol. 2020;61(4):324–329. doi: 10.1111/ajd.13350

12. Lotery HE, Galask RP. Erosive lichen planus of the vulva and vagina. 2003;101(5):1121–1125. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02383-9

13. Day T, Wilkinson E, Rowan D, Scurry J. Clinicopathologic Diagnostic Criteria for Vulvar Lichen Planus. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(3):317–329. doi: 10.1097/LGT.0000000000000532

14. Bradford J, Fischer G. Management of vulvovaginal lichen planus: a new approach. J Low Genit Tract Dis. 2013;17(1):28–32. doi: 10.1097/LGT.0b013e318258bf5b

15. Simpson RC, Thomas KS, Leighton P, Murphy R. Diagnostic criteria for erosive lichen planus affecting the vulva: an international electronic-Delphi consensus exercise. Br J Dermatol. 2013;169(2):337–343. doi: 10.1111/bjd.12334

16. Day T, Weigner J, Scurry J. Classic and Hypertrophic Vulvar Lichen Planus. J Low Genit Tract Dis. 2018;22(4):387–395. doi: 10.1097/LGT.0000000000000419

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Поисково-аналитический анализ для написания обзора литературы — О.В. Парыгина, И.О. Смирнова, клиническое обследование пациентов — О.В. Парыгина, И.О. Смирнова, Я.Г. Петунова, статистический анализ данных — А.Р. Желонкин, дизайн данного исследования и критерии соответствия, написание текста — О.В. Парыгина, И.О. Смирнова, редактирование научной статьи перед направлением в редакцию — О.В. Парыгина, И.О. Смирнова, Я.Г. Петунова, Я.С. Кабушка.

Authors' participation: all authors are responsible for the structure and integrity of the article. Search and analytical analysis for writing a literature review was made by Olga V. Parygina, Irina O. Smirnova, clinical examination of patients was made by Olga V. Parygina, Irina O. Smirnova, Yanina G. Petunova, statistical data analysis was made by Anton R. Zhelonkin, design on this study and compliance criteria, text writing was made by Olga V. Parygina, Irina O. Smirnova, editing of a scientific article before sending it to the editorial office was made by Olga V. Parygina, Irina O. Smirnova, Yanina G. Petunova, Yana S. Kabushka.

Информация об авторе

***Парыгина Ольга Владимировна** — адрес: Санкт-Петербург, Россия, 192102, набережная реки Волковки, д. 3; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2056-9803>; eLibrary SPIN: 4637-4938; e-mail: olga.parygina@bk.ru

Смирнова Ирина Олеговна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8584-615X>; eLibrary SPIN: 5518-6453; e-mail: driosmirnova@yandex.ru

Петунова Янина Георгиевна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6489-4555>; eLibrary SPIN: 5853-9630; e-mail: yaninapetunova@yandex.ru

Кабушка Яна Станиславовна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9825-4038>; e-mail: gorkvd@zdrav.spb.ru

Желонкин Антон Романович — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9013-3197>; eLibrary SPIN: 3507-5623; e-mail: goodtony@yandex.ru

Information about the author

***Olga V. Parygina** — address: 3 Volkovka River Emb., 192102, Saint Petersburg, Russia, 3; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2056-9803>; eLibrary SPIN: 4637-4938; e-mail: olga.parygina@bk.ru

Irina O. Smirnova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8584-615X>; eLibrary SPIN: 5518-6453; e-mail: driosmirnova@yandex.ru

Yanina G. Petunova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6489-4555>; eLibrary SPIN: 5853-9630; e-mail: yaninapetunova@yandex.ru

Yana S. Kabushka — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9825-4038>; e-mail: gorkvd@zdrav.spb.ru

Anton R. Zhelonkin — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9013-3197>; eLibrary SPIN: 3507-5623; e-mail: goodtony@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 24.04.2022

Принята к публикации: 20.05.2022

Дата публикации: 15.08.2022

Submitted: 24.04.2022

Accepted: 20.05.2022

Published: 15.08.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1278>

Синдром Россолимо–Мелькерссона–Розенталя как проявление саркоидоза губ

© Перламуртов Ю.Н., Дробышев А.Ю., Ольховская К.Б.*, Митерев А.А., Плеханова Е.Н.

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

Пациентка 38 лет обратилась с жалобами на увеличение губ. С предварительным диагнозом синдром Россолимо–Мелькерссона–Розенталя (моносимптомная форма), хроническая трещина нижней губы больная была направлена на обследование с целью исключения опухолевой патологии и сосудистой мальформации. По результатам всестороннего клинико-лабораторного обследования установлено, что увеличение губ обусловлено формированием гранулем. Дополнительное наблюдение у пульмонолога подтвердило наличие саркоидоза легких с поражением лимфатических узлов средостения. Комплексное обследование позволило верифицировать диагноз мультисистемного саркоидоза у пациентки с макрохейлитом. В результате комплексной терапии с использованием хирургических методов и системных глюкокортикостероидов наблюдалась быстрая динамика клинических симптомов и была достигнута ремиссия. Данный клинический случай демонстрирует сочетание саркоидного поражения тканей лимфатических узлов средостения, паренхимы легких и губ. Именно наличие макрохейлита было основной причиной обращения к врачу-дерматовенерологу и послужило поводом для выбора последующей тактики обследования и лечения. В результате комплексной терапии с использованием хирургических методов лечения и системных глюкокортикостероидов, проведенной полностью в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, была достигнута стойкая ремиссия заболевания.

Ключевые слова: синдром Россолимо–Мелькерссона–Розенталя, саркоидоз губ, саркоидоз легких с поражением лимфатических узлов, комбинированная терапия.

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.

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

Для цитирования: Перламуртов Ю.Н., Дробышев А.Ю., Ольховская К.Б., Митерев А.А., Плеханова Е.Н. Синдром Россолимо–Мелькерссона–Розенталя как проявление саркоидоза губ. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(4):58–66. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1278>



Rossolimo–Melkersson–Rosenthal syndrome as a manifestation of lip sarcoidosis

© Yuri N. Perlamutrov, Alexey U. Drobyshev, Kira B. Olkhovskaya*, Andrey A. Miterev, Elena N. Plehanova

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

A 38-year-old female patient complained of lip augmentation. With a preliminary diagnosis of Rossolimo–Melkersson–Rosenthal syndrome (monosymptomatic form), chronic fissure of the lower lip, the patient was sent for examination in order to exclude tumor pathology and vascular malformation. According to the results of a comprehensive clinical and laboratory examination, it was found that lip enlargement is due to the formation of granulomas. Additional follow-up by a pulmonologist confirmed the presence of sarcoidosis of the lungs with involvement of the mediastinal lymph nodes. A comprehensive examination made it possible to verify the diagnosis of multisystem sarcoidosis in a patient with macrocheilitis. As a result of complex therapy using surgical methods and systemic glucocorticosteroids, a rapid dynamics of clinical symptoms was observed and remission was achieved. This clinical case demonstrates a combination of sarcoid lesions of the tissues of the mediastinal lymph nodes, lung parenchyma and lips. It was the presence of macrocheilitis that was the main reason for visiting a dermatovenereologist and was the reason for choosing the subsequent tactics of examination and treatment. As a result of complex therapy using surgical methods of treatment and systemic glucocorticosteroids, carried out entirely within the framework of the program of state guarantees of free medical care for citizens, a stable remission of the disease was achieved.

Keywords: Rossolimo–Melkersson–Rosenthal syndrome, pulmonary sarcoidosis, lymph node involvement, sarcoidosis, lip, combined modality therapy, case report.

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

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

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

For citation: Perlamutrov YuN, Drobyshev AU, Olkhovskaya KB, Miterev AA, Plehanova EN. Rossolimo–Melkersson–Rosenthal syndrome as a manifestation of lip sarcoidosis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(4):58–66. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1278>



Актуальность

Саркоидоз (болезнь Бенье–Бёка–Шаумана) — достаточно редкое заболевание, проявляющееся гранулематозом различных органов и тканей (приблизительно в 90% случаев поражаются легкие) [1].

Имеется большое количество публикаций об особенностях распространенности, расовой предрасположенности, семейной, географической, климатической и профессиональной систематизации различных видов саркоидоза [2]. Однако разнородный характер клинических свидетельств вкупе с широким спектром клинических проявлений болезни не позволяет выделить на сегодняшний день основные этиологические признаки и патофизиологические механизмы его развития.

В настоящее время саркоидоз является наиболее частой причиной интерстициального заболевания легких во многих западных странах. За последние полвека было проведено несколько крупных исследований на эту тему, где были установлены основные эпидемиологические тенденции [3].

Наиболее часто заболевание регистрируется в скандинавских странах с преобладанием заболеваемости среди женщин в возрасте от 20 до 40 лет. По остальным данным закономерностей не выявлено [4].

Поражение кожи наблюдается у каждого третьего больного саркоидозом легких и лимфатических узлов.

В России частота поражения кожи у больных легочным и системным саркоидозом составляет 22,5% случаев, а согласно статистическому анализу диагнозов, поставленных дерматологами, — 63,4%. Поражение кожи может быть поводом для обследования пациента с целью верификации саркоидоза внутренних органов [5].

На современном этапе саркоидоз рассматривают как мультисистемный гранулематоз неизвестной этиологии, характеризующийся скоплением активированных Т-лимфоцитов CD4 и мононуклеарных фагоцитов с образованием несекретирующих эпителиоидноклеточных неказеифицирующихся гранул в различных органах и тканях [6].

Причины развития заболевания до настоящего времени окончательно не изучены. Наиболее вероятной считается реакция на инфекционные агенты при наличии генетической предрасположенности [7].

В свою очередь, сообщалось о развитии системного саркоидоза и его проявлений на коже в ответ на применение лекарственных препаратов, например, индукторов интерферона или возникновение гранул после введения в кожу инъекционных косметологических препаратов (гиалуроновая кислота) [8, 9].

Регистрируемое в последние годы увеличение заболеваемости саркоидозом связывают с антропогенным загрязнением окружающей среды и контактом пациентов с поллютантами, чаще всего связанным с профессиональной деятельностью [10].

Клинические проявления саркоидоза напрямую зависят от пораженного органа. В подавляющем большинстве случаев саркоидоз легких и лимфатических узлов протекает длительно, торпидно и бессимптомно. Общие конституциональные симптомы встречаются довольно часто, но они неспецифичны: усталость, недомогание, потеря веса и лихорадка с ночным потоотделением. Почти у половины пациентов наблюдаются одышка и сухой кашель. В 95% случаев регистрируют-

ся рентгенологические признаки заболевания. На ранних стадиях заболевания наблюдается двусторонняя внутригрудная лимфаденопатия без поражения легких (стадия 1). Одностороннее увеличение лимфатических узлов встречается гораздо реже и требует обследования на туберкулез, лимфому или пневмонию грибковой этиологии. Может развиваться паренхиматозное поражение (стадия 2), а лимфаденопатия исчезает (стадия 3). Терминальная стадия поражения легких включает фиброз легких (стадия 4) [11].

Саркоидоз кожи и подкожно-жировой клетчатки относится к частым, но второстепенным поражениям после органов грудной клетки и регистрируется примерно у 25% пациентов с саркоидозом. Истинный (гранулематозный) кожный саркоидоз чрезвычайно разнообразен по внешнему виду. Lupus pernio (ознобленная волчанка Бенье–Теннессона) проявляется формированием болезненных, плотных, фиолетово-красного цвета, холодных на ощупь узлов и бляшек с гладкой напряженной подушкообразной поверхностью на коже век, щек, носа, ушных раковин, реже кистей и стоп.

Также саркоидоз кожи может проявляться папулами, пятнисто-папулезными поражениями, гиперили гипопигментированными бляшками и даже некротическим кожным васкулитом. Могут поражаться кожа вокруг глаз и конъюнктивы [5, 12].

Глюкокортикостероиды являются наиболее надежным и эффективным лекарственным средством, которое быстро подавляет гранулематозное воспаление. Однако в настоящее время очевидно, что они должны использоваться только для купирования острого течения заболевания и преимущественно при поражении органов грудной клетки.

При саркоидозе кожи препаратами первой линии являются противомаларийные средства, вместе с тем они неэффективны при поражении легких и лимфатических узлов.

Обсуждается вопрос эффективности моноклональных антител в отношении фактора некроза опухоли альфа и использования лазерных технологий в комплексном лечении саркоидоза [13].

Описание клинического случая

Больная М., 38 лет на момент первого осмотра, жительница г. Белгорода. Сфера деятельности больной — индивидуальное предпринимательство, работа связана с лакокрасочным производством.

Со слов больной, в 2012 г. прикусила нижнюю губу, после чего появилось образование, которое медленно увеличивалось в размерах, а через год пациентка начала отмечать отек и верхней губы.

В период 2012–2017 гг. лечение не проводилось.

В марте 2017 г. обратилась за консультацией к врачу-дерматовенерологу по месту жительства, диагноз не был поставлен. Была направлена на кафедру кожных и венерических болезней МГМСУ им А. И. Евдокимова, где в ходе осмотра был поставлен предварительный диагноз синдром Россолимо–Мелькерссона–Розенталя (моносимптомная форма), хроническая трещина нижней губы.

Для дальнейшего инструментального исследования с целью исключения опухолевой патологии и сосудистой мальформации больная была направлена в клинический центр челюстно-лицевой хирургии, пластической хирургии и стоматологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

В апреле 2017 г. больная была консультирована челюстно-лицевым хирургом. Были назначены дообследование в объеме МРТ головы и шеи (установлены признаки сосудистого образования верхней и нижней губы, лимфангиома (под вопросом), исследование показателей периферической крови (по результатам общего и биохимического анализа патологических изменений не выявлено), мультиспиральная компьютерная томография головы (патологических изменений костной ткани не выявлено), флюорография (патологии не обнаружено).

При визуальном осмотре больной отмечалось увеличение верхней губы, увеличение нижней губы, хроническая трещина нижней губы, проявления хейлита нижней и верхней губы (рис. 1).

Учитывая данные объективного обследования и рентгенографии, в апреле 2017 г. было принято решение о проведении вмешательства в объеме склерозирования верхней губы.

Кроме того, в мае 2017 г. больная была консультирована врачом — аллергологом-иммунологом, по результатам консультации был установлен предварительный диагноз: капиллярная лимфангиома верхней и нижней губ.

После выполнения общей анестезии под ультразвуковым контролем с использованием оснащенного опцией доплеровского анализа кровотока линейного датчика с частотой исследования 5–10 МГц было выполнено пунктирование введением пункционной иглы и продвижением ее до момента появления капли крови в пункционной игле. Затем, не меняя положение иглы, присоединили к ней шприц с предварительно подготовленной склерообразующей микропенной композицией и при выведении иглы заполняли пространство указанным составом. Склерообразующую микропенную композицию с воздухом [углекислым газом или смесью воздуха с углекислым газом] смешивали в соотношении от 1:3,5 до 1:4,5, в качестве склерозирующего препарата использовался 3% раствор «Лауромакрогол 400».

После проведенного вмешательства была назначена антибактериальная и противовоспалительная терапия, местно — депротеинизированный диализат из крови молочных телят дентальный для ускорения заживления хронической трещины нижней губы.

При наблюдении за больной через 1, 3, 8 недель отмечалась положительная динамика в виде уменьшения объема верхней губы (рис. 2).



Рис. 1. Больная М. 03.07.2017
Fig. 1. Patient M. 03.07.2017



Рис. 2. Больная М. 09.10.2017
Fig. 2. Patient M. 09.10.2017

Следующим этапом в июле 2017 г. было принято решение о проведении вмешательства в объеме склерозирования нижней губы в композиции микропены объемом 2 мл «Лауромакрогол 400».

После проведенного вмешательства была назначена антибактериальная и противовоспалительная терапия. При наблюдении за пациенткой через 1, 3, 8 недель отмечена положительная динамика в виде уменьшения объема нижней губы.

В октябре 2017 г. больной было проведено повторное склерозирование верхней и нижней губы в композиции микропены в объеме 4 мл «Лауромакрогол 400».

Пациентке после вмешательства была проведена только противовоспалительная терапия. При наблюдении за пациенткой через 1, 3 и 5 месяцев отмечалась положительная динамика в виде уменьшения объема верхней и нижней губы.

В мае 2018 г. больной было вновь проведено склерозирование верхней и нижней губы (рис. 3).

Через 1, 3, 4 месяца наблюдений отмечалась положительная динамика в виде уменьшения объема верхней и нижней губы (рис. 4).

Также в октябре 2018 г. было принято решение о пластическом устранении деформации верхней и нижней губы по типу *labium duplex*. Иссеченные фраг-

менты были отправлены на гистологическое исследование, по результатам которого был диагностирован саркоидоз (рис. 7).

Гистологическое заключение от 19.10.2018: множественные четко очерченные эпителиоидно-клеточные гранулемы саркоидного типа без центральных очагов некроза, окруженные лимфоцитами, с примесью плазматических клеток и обилием многоядерных гигантских клеток (рис. 9 а, б, в).

Дополнительно в октябре 2018 г. больной была проведена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, по результатам которой были выявлены признаки интерстициальных изменений легких, измененные лимфатические узлы паратрахеальной, бифуркационной и бронхопульмональных групп (может соответствовать лимфопролиферативному процессу, саркоидозу — клинично-лабораторное сопоставление) (рис. 8).

В связи с выявленными изменениями больной была назначена консультация и, при необходимости, наблюдение у врача-пульмонолога. В этой связи в ноябре 2018 г. больная находилась на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ФНКЦ ФМБА. Больной была проведена пульс-терапия системными глюкокортикостероидами (метилпреднизолон 500–250–250 мг



Рис. 3. Больная М. 07.05.2018
Fig. 3. Patient M. 07.05.2018



Рис. 4. Больная М. 08.10.2018
Fig. 4. Patient M. 08.10.2018



Рис. 5. Больная М. 24.10.2018
Fig. 5. Patient M. 24.10.2018



Рис. 6. Больная М. 11.02.2019
Fig. 6. Patient M. 11.02.2019



Рис. 7. Больная М. 09.10.2018. Нижняя губа (произведено иссечение слизистой по типу labium duplex)
Fig. 7. Patient M. 09.10.2018. Lower lip (excision of the mucosa was performed according to the labium duplex type)



Рис. 8. Больная М. 23.10.2018. МСКТ грудной клетки
Fig. 8. Patient M. 23.10.2018. MSCT of the chest

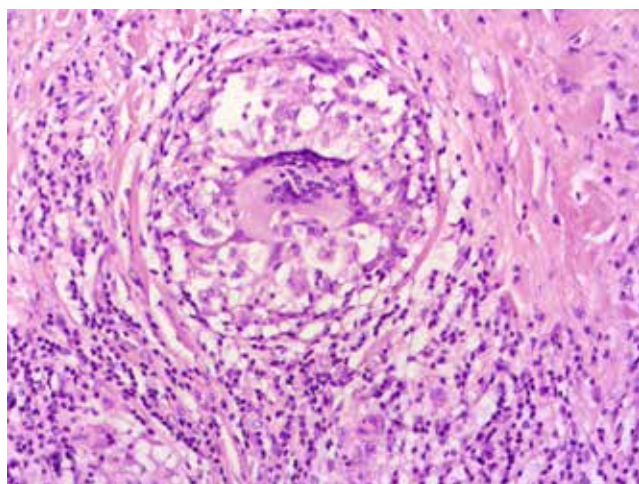
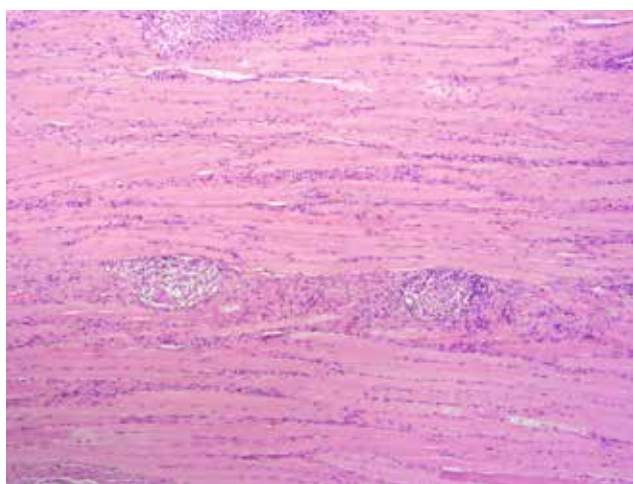
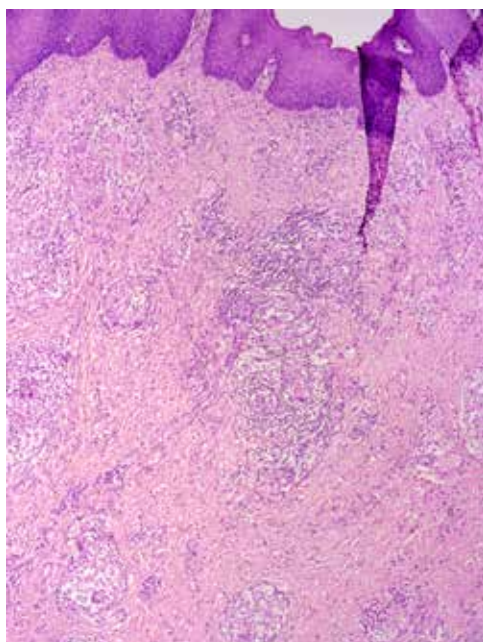
а (ув. $\times 50$)б (ув. $\times 100$)в (ув. $\times 100$)

Рис. 9 (а, б, в). Гистологическое исследование биоптата нижней губы, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 9 (a, b, c). Histological examination of the biopsy of the lower lip, stained with hematoxylin and eosin

с переходом на преднизолон 25 мг/сутки с последующим снижением до 20 мг/сутки) (см. рис. 5).

В январе 2019 г. по результатам контрольного осмотра врача-пульмонолога больной была проведена компьютерная томография легких, по результатам которой КТ-данных о наличии патологических изменений в паренхиме легких, средостении (в том числе данных об увеличении внутригрудных лимфатических узлов) не получено.

Одновременно врачом-пульмонологом было рекомендовано продолжить проводимое лечение системными глюкокортикостероидами, включая в том числе: 1) табл. преднизолон по 20 мг в сутки в теч. 4 месяцев; 2) табл. омепразол по 20 мг 2 раза в день на весь период приема таблеток преднизолон; 3) табл. магния аспарагинат по 1 табл. 3 раза в день в теч. 10 дней каждого месяца) (см. рис. 6).

В мае 2019 г. проведена контрольная компьютерная томография легких, по результатам которой патологических изменений, как и прежде, не было обнаружено. В этой связи врачом-пульмонологом было рекомендовано постепенное снижение дозы системного глюкокортикостероида (табл. преднизолон 20 мг в сутки в теч. 1 месяца с постепенным снижением дозы препарата по $\frac{1}{4}$ табл. 1 раз в 2 недели до 2,5 табл. (12,5 мг/сутки) 1 раз в день утром (после завтрака)).

Лечение было полностью завершено в августе 2020 г. с формированием стойкой ремиссии саркоидоза губ и органов грудной клетки.

Обсуждение

Синдром Россоломо–Мелькерссона–Розенталя — редкое кожно-нервное заболевание неизвестной этиологии.

Начало заболевания варьирует от раннего детства до позднего возраста, и диагноз базируется в основном на клиническом обнаружении триады симптомов, таких как отек губ, рецидивирующий паралич лицевого нерва и скротальный язык [14].

Тем не менее олигосимптоматические или моно-симптомные формы этого синдрома встречаются чаще, чем классическая триада.

Рецидивирующий отек губ, также называемый синдромом Мишера или гранулематозный хейлит Мишера, является наиболее частым моносимптомным проявлением, а гистологические характеристики включают лимфомоноцитарную инфильтрацию, неказеозные эпителиоидно-клеточные гранулемы, многоядерные гигантские клетки типа Лангерганса и фиброз [15].

Гистопатологические признаки макрохейлита при синдроме Россолимо–Мелькерссона–Розенталя соответствуют другим гранулематозным заболеваниям: болезнь Крона, саркоидоз, болезнь Вегенера и орофациальный гранулематоз. Некоторые авторы считают, что синдром Россолимо–Мелькерссона–Розенталя

может быть начальным проявлением болезни Крона или саркоидоза [16].

Данный клинический случай демонстрирует сочетание саркоидного поражения тканей лимфатических узлов средостения, паренхимы легких и губ. Именно наличие макрохейлита было основной причиной обращения к врачу-дерматовенерологу и послужило поводом для выбора последующей тактики обследования и лечения.

Заключение

Комплексное обследование больной с участием заинтересованных специалистов позволило верифицировать диагноз мультисистемного саркоидоза у пациентки с макрохейлитом. В результате комплексной терапии с использованием хирургических методов лечения и системных глюкокортикостероидов, проведенной полностью в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, была достигнута стойкая ремиссия заболевания. ■

Литература/References

1. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):45. doi: 10.1038/s41572-019-0096-x
2. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, Ryu JH, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of Sarcoidosis 1946–2013. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(2):183–188. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.024
3. Arkema EV, Cozier YC. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(11):227–240. doi: 10.1177/2040622318790197
4. Dumas O, Abramovitz L, Wiley AS, et al. Epidemiology of sarcoidosis in a prospective cohort study of U.S. women. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(1):67–71. doi: 10.1513/annalsats.201508-568bc
5. Кирдаков Д.Ф., Фомин В.В., Потехаев Н.Н. Саркоидоз кожи: клинические варианты и прогностическое значение. *Фарма-тека*. 2011;231(18):28–33 [Kirdakov DF, Fomin VV, Potekhaev NN. Skin Sarcoidosis: Clinical Variants And Prognostic Significance. *Farmateka*. 2011;231(18):28–33. (In Russ.)]
6. Chen ES, Moller DR. Etiologies of Sarcoidosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2015;49(1):6–18. doi: 10.1007/s12016-015-8481-z
7. Интерстициальные болезни легких. Под ред. Н.А. Мухина. М.: Литтерра. 2007; с. 120–144. [Interstitial'nye bolezni legkih. (Interstitial lung diseases.) Ed. by N.A. Muhin. Moscow: Litterra. 2007; 120–144. (In Russ.)]
8. Goldberg HJ, Fiedler D, Webb A, Jagirdar J, Hoyumpa AM, Peters J. Sarcoidosis after treatment with interferon-alpha: a case series and review of the literature. *Respir Med*. 2006;100(11):2063–2068. doi: 10.1016/j.rmed.2006.03.004
9. Sacco D Dal, Cozzani E, Parodi A, Rebori A. Scar sarcoidosis after hyaluronic acid injection. *Int J Dermatol*. 2005;44(5):411–412. doi: 10.1111/j.1365-4632.2005.01930.x
10. Chen ES, Moller DR. Etiology of Sarcoidosis. *Clin. Chest Med*. 2008;29(3):365–377. doi: 10.1016/j.ccm.2008.03.011
11. Mihailovic-Vucinic V, Jovanovic D. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008;29(3):459–473. doi: 10.1016/j.ccm.2008.03.002
12. Неведьева Ю.В., Шамгунова М.В., Иванова В.О., Кокшарова И.С. Клинический случай саркоидоза кожи. Трудный пациент. 2018;16(5):38–40. [Nefed'eva JuV, Shamgunova MV, Ivanova VO, Koksharova IS. Clinical case of skin sarcoidosis. *Trudnyj pacient*. 2018;16(5):38–40. (In Russ.)]
13. James WE, Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(7):677–687. doi: 10.1080/17512433.2018.1486706
14. Elias MK, Mateen FJ, Weiler CR. The Melkersson–Rosenthal syndrome: a retrospective study of biopsied cases. *J Neurol*. 2013;260(1):138–143. doi: 10.1007/s00415-012-6603-6
15. Critchlow WA, Chang D. Cheilitis Granulomatosa: A Review. *Head Neck Pathol*. 2014;8(2):209–213. doi: 10.1007/s12016-014-0547-9
16. Ozgursoy OB, Karatayli Ozgursoy S, Tulunay O, Kemal O, Akyol A, et al. Melkersson–Rosenthal syndrome revisited as a misdiagnosed disease. *Am J Otolaryngol*. 2009;30(1):33–37. doi: 10.1016/j.amjoto.2008.02.004

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи; концепция и дизайн исследования — Ю.Н. Перламутров, А.Ю. Дробышев; сбор и обработка материала — К.Б. Ольховская, А.А. Митерев, Е.Н. Плеханова; написание текста — К.Б. Ольховская, А.А. Митерев; редактирование — Ю.Н. Перламутров, А.Ю. Дробышев.

Authors' participation: 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 — Yuri N. Perlamutrov, Alexey U. Drobyshev; collection and processing of material — Kira B. Olkhovskaya, Andrey A. Miterev, Elena N. Plehanova. Text writing — Kira B. Olkhovskaya, Andrey A. Miterev; editing — Yuri N. Perlamutrov, Alexey U. Drobyshev.

Информация об авторах

***Ольховская Кира Брониславовна** — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4920-5288>; eLibrary SPIN: 9455-9482; e-mail: olhovskaya_kira@mail.ru

Перламутров Юрий Николаевич — д.м.н., профессор, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4837-8489>; eLibrary SPIN: 2330-2758; e-mail: y.perlamutrov@mail.ru

Дробышев Алексей Юрьевич — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1710-6923>; eLibrary SPIN: 6683-8226; e-mail: dr.drobyshev@gmail.com

Митерев Андрей Александрович — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3735-7022>; eLibrary SPIN: 3308-1606; e-mail: dr.miterev@mail.ru

Плеханова Елена Николаевна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8667-9960>; e-mail: etsmokalyk@mail.ru

Information about the authors

***Kira B. Olhovskaya** — MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor; address: 20/1Delegatskaya str, 127473, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4920-5288>; eLibrary SPIN: 9455-9482; e-mail: olhovskaya_kira@mail.ru

Yuri N. Perlamutrov — MD, Dr. Sci. (Med), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4837-8489>; eLibrary SPIN: 2330-2758; e-mail: y.perlamutrov@mail.ru

Alexey U. Drobyshev — MD, Dr. Sci. (Med), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1710-6923>; eLibrary SPIN: 6683-8226; e-mail: dr.drobyshev@gmail.com

Andrey A. Miterev — MD, Cand. Sci. (Med); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3735-7022>; eLibrary SPIN: 3308-1606; e-mail: dr.miterev@mail.ru

Elena N. Plehanova — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8667-9960>; e-mail: etsmokalyk@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 16.06.2022

Принята к публикации: 08.07.2022

Дата публикации: 15.08.2022

Submitted: 16.06.2022

Accepted: 08.07.2022

Published: 15.08.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1329>

Применение мочевины для коррекции нарушений кожного барьера

© Альбанова В.И.¹, Калинина О.В.^{2,3}, Петрова С.Ю.^{4,5*}

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

² Смоленский государственный медицинский университет
214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

³ Смоленский кожно-венерологический диспансер
214031, Россия, г. Смоленск, ул. Рыленкова, д. 16а

⁴ АО «Ретиноиды»
143983, Россия, г. Балашиха, ул. Свободы, д. 1а

⁵ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова
105064, Россия, г. Москва, Малый Казённый пер., д. 5а

В обзоре обобщена информация о причинах и патогенезе сухости кожи как одного из состояний, свидетельствующего о нарушении эпидермального барьера. Сухость кожи является клиническим признаком снижения в роговом слое эпидермиса количества и/или качества липидов и/или гидрофильных веществ. Современный подход к лечению дерматозов, сопровождающихся нарушениями эпидермального барьера, включает базовые увлажняющие средства. Мочевина не только увлажняет кожу, она участвует в регулировании барьерной функции и противомикробной защите. Она является низкомолекулярным регулятором синтеза белков в кератиноцитах, таких как филаггрин, лорикрин, инволюкрин и трансглутаминаза 1, кателицидин, бета-дефензин-2, белков — переносчиков воды и мочевины в клетку, а также белков, способствующих синтезу липидов межклеточного матрикса. Основные дерматотропные фармакологические эффекты мочевины (увлажнение эпидермиса, усиление барьерной функции кожи, кератолитическое действие, усиление проникновения лекарственных средств в кожу) используют в дерматологической практике для лечения кожных болезней, сопровождающихся сухостью и избыточным ороговением, коррекции деформации ногтевых пластин различного генеза, облегчения местного проникновения лекарственных препаратов. Использование топических средств УрокрЭМ5, УрокрЭМ10, мази Уродерм, содержащих 5, 10 и 30% мочевины соответственно, эффективно и безопасно.

Ключевые слова: мочевина, увлажняющие кремы, ксероз кожи, укрепление барьера кожи, натуральный увлажняющий фактор.

Конфликт интересов: В.И. Альбанова получала гонорары и являлась консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды». С.Ю. Петрова официально работает в АО «Ретиноиды» и является консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды».

Источник финансирования: поисково-аналитическая работа поддержана Фармацевтическим научно-производственным предприятием АО «Ретиноиды».

Для цитирования: Альбанова В.И., Калинина О.В., Петрова С.Ю. Применение мочевины для коррекции нарушений кожного барьера. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(4):67–75.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1329>



The use of urea for skin barrier correction

© Vera I. Albanova¹, Olesya V. Kalinina^{2,3}, Stanislava Yu. Petrova^{4,5*}

¹ Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after MF Vladimirovsky
61/2, bldg 1 Shepkina str, 129110, Moscow, Russia

² Smolensk State Medical University
28 Krupskaya str., 214019, Smolensk, Russia

³ Skin and Venereal Diseases Dispensary
16a Rylenkova str., 214031, Smolensk, Russia

⁴ Joint-stock company Pharmaceutical enterprise "Retinoids"
1a Svobody str., 143983, Balashikha, Russia

⁵ Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera,
5a Maly Kazenny Pereulok, 105064, Moscow, Russia

The review summarizes information about the main causes and pathogenesis of xerosis cutis as one of the conditions indicating a violation of the epidermal barrier. Xerosis cutis is a clinical sign of a decrease in the amount and/or quality of lipids and/or hydrophilic substances in the stratum corneum of the epidermis. The modern approach to the treatment of dermatoses accompanied by violations of the epidermal barrier includes basic moisturizers. Urea not only moisturizes the skin. It is involved in the regulation of barrier function and antimicrobial protection. It is a low-molecular regulator of protein synthesis in keratinocytes, such as filaggrin, loricrin, involucrin and transglutaminase 1, cathelicidin, beta-defensin-2, water and urea carrier proteins into the cell, as well as proteins that promote the synthesis of intercellular matrix lipids. The main dermatotropic pharmacological effects of urea (hydration of the epidermis, strengthening of the barrier function of the skin, keratolytic effect, increased penetration of drugs into the skin) have been used in dermatological practice for many years. External agents with urea are used to treat skin diseases accompanied by dryness and excessive keratinization, to correct the deformation of nail plates of various genesis, to facilitate the local penetration of medicines. The use of topical UrocrEM5, UrocrEM10, Uroderm ointments containing 5%, 10% and 30% urea, respectively, is effective and safe.

Keywords: urea, moisturizing creams, xerosis cutis, skin barrier enhancing, natural moisturizing factor.

Conflict of interest: Vera I. Albanova received fees and appeared as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by "Retinoids" JSC. Stanislava Yu. Petrova officially works at "Retinoids" JSC and is as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by "Retinoids" JSC.

Source of funding: prospecting and analytical work supported by the Pharmaceutical Research and Production Enterprise "Retinoids" JSC.

For citation: Albanova VI, Kalinina OV, Petrova SYu. The use of urea for skin barrier correction. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(4):67–75. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1329>



Введение

Существуют средства, проверенные временем, которые останутся в дерматологии навсегда. Они могут иметь простую формулу и не очень благозвучное название. К таким средствам относится мочевины. Эта небольшая молекула не только доказала свою пользу в коррекции нарушений гидратации кожи, но и по мере ее изучения открывает все большие свои возможности.

Мочевина — это эндогенный метаболит, конечный продукт азотистого обмена. Она содержится во всех биологических жидкостях человека. За сутки выделяется около 30 г мочевины, и количество ее изменяется в зависимости от содержания белков в пище. Показатели мочевины в крови и в моче могут повышаться при некоторых патологических состояниях. Впервые мочевины были обнаружены в моче французским химиком Hilaire Rouelle в 1773 г. В 1828 г. немецкий химик F. Wöhler синтезировал ее из неорганических предшественников [1, 2].

Наружные средства с мочевиной используются в дерматологической практике уже более 150 лет. Однако изучение их действия при различных кожных заболеваниях продолжается до сих пор. Первые наблюдения терапевтического эффекта таких средств описаны Н. Rattner еще в 40-е гг. прошлого столетия у пациентов с экземой кистей. С середины прошлого века препараты, содержащие мочевины, стали одними из самых распространенных увлажняющих и кератолитических средств, доказавших свою эффективность в наружной терапии ксероза, атопического дерматита, ихтиоза, кератодермий и псориаза [1–4].

Сухость кожи

Сухость (в дерматологии ее часто обозначают термином ксероз) — состояние кожи, которое характеризуется снижением в ней количества и/или качества липидов и/или гидрофильных веществ (последние называются натуральным увлажняющим фактором). Ксероз кожи является одним из часто встречающихся состояний в дерматологической практике. Клинические проявления ксероза — сухость, шелушение, грубость и бледный цвет с сероватым оттенком. Кроме того, для него характерно снижение эластичности. Из-за повышенной раздражимости на коже часто появляется эритема. Снижение механической прочности рогового слоя эпидермиса клинически может проявляться трещинами [1, 5, 6]. Субъективные симптомы ксероза включают чувство стянутости и зуд, который может восприниматься некоторыми пациентами как боль или жжение. Хотя в целом могут быть поражены любые участки тела, чаще это участки с меньшим количеством сальных желез, такие как голени, предплечья, кисти и стопы. Ксероз, особенно

в сочетании с зудом, приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов [5–7].

Сухость кожи является одним из признаков нарушения эпидермального барьера. Повышенная проницаемость кожи для микроорганизмов, чужеродных белков и раздражающих веществ может способствовать развитию дерматозов, таких как атопический дерматит, контактный дерматит, бактериальные, вирусные и грибковые поражения кожи. У пожилых людей с сухой кожей, нуждающихся в уходе, снижена защита от внешних факторов и повышен риск развития пролежней [6, 8–11].

Сухость кожи может быть заболеванием, а может быть симптомом. Продолжаются споры в профессиональных кругах, стоит ли называть термином «ксероз» отдельное заболевание, а проявление сухости кожи как симптома другого заболевания — термином «сухость». С филологической точки зрения, да и по основным проявлениям — это одно и то же, так как ксероз происходит от греческого слова Ξέρωσις (сухость), звучащего как «ксероз».

С другой стороны, важно отличать заболевание от симптома, так как это помогает во многих случаях понять причину проявления сухости и правильно назначить лечение. Диагноз ксероза кожи (МКБ 10: L85.3), по-видимому, следует устанавливать, если его проявления вызваны экзогенными факторами (табл. 1), при условии, что нет воспалительных явлений на коже (острого или хронического простого контактного дерматита) и других признаков какого-либо дерматоза. Кроме этого, существуют еще конституциональный ксероз (наследственно обусловленная сухость кожи) и физиологический ксероз, связанный с определенными возрастными периодами развития и старения кожи [5, 6, 8, 11].

При многих кожных и соматических заболеваниях сухость является одним из симптомов. К таким кожным заболеваниям относят атопический дерматит, псориаз, различные типы ихтиоза, а к системным — сахарный диабет, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, заболевания почек, желчевыводящих путей и кишечника. Сухость кожи может быть вызвана рядом лекарственных препаратов, таких как ретиноиды, цинк-содержащие и спиртосодержащие наружные препараты, местные кортикостероиды (длительное применение), диуретические, гиплипидемические средства, антагонисты кальция, бета-блокаторы, противоревматические препараты, цитостатические средства. В этих случаях сухость кожи является побочным эффектом лечения [5, 6, 8, 11].

Основы патогенеза сухости кожи

В последние годы получены новые знания о структуре и функции кожного барьера. Поверхностный слой кожи выполняет барьерную функцию и защищает

Таблица 1. Примеры внешних причин ксероза кожи [5, 6]
Table 1. Examples of external causes of xerosis cutis [5, 6]

| | |
|--------------------------------|---|
| Физические факторы | Холодный, влажный воздух; низкая влажность / сухое тепло в помещении; интенсивное воздействие солнечных лучей |
| Очищение кожи | Частое длительное принятие горячего или холодного душа/ванны; использование щелочных моющих средств |
| Профессиональные факторы/хобби | Контакт с раздражающими профессиональными веществами (например, у парикмахеров, строителей, слесарей, медперсонала); домашнее хозяйство |

организм от проникновения инфекций, высыхания, химических и физических воздействий. При этом роговой слой эпидермиса несет на себе данную нагрузку прежде всего, отвечая за контроль трансэпидермальной потери воды и избирательное поглощение кожей химических соединений. Сложная иерархическая структура рогового слоя выполняет две основные функции: 1) корнеоциты и корнеодесмосомы в основном способствуют механическому и химическому сопротивлению слоя; 2) межклеточные липиды участвуют в барьерной функции, предотвращая потерю воды и попадание чужеродных веществ [12–14]. Дополнительным химическим и антимикробным барьером кожи служит водно-липидная мантия. Она представляет собой тонкий гидролипидный слой, состоящий из липидов, вырабатываемых сальными железами, пота и остатков отшелушившихся корнеоцитов. Водно-липидная мантия препятствует пересушиванию кожи, поддерживает постоянный слабощелочной pH (4,5–5,5), подавляет размножение бактерий, грибов и вирусов, является одним из путей выведения некоторых продуктов обмена, лекарственных и токсических веществ [14].

Определенный уровень увлажненности является непременным условием нормального функционирования клеток. В норме содержание воды в роговом слое эпидермиса составляет от 10 до 30% по сравнению с базальным слоем, где ее содержится от 75 до 85%. Вода присутствует в эпидермисе в двух формах — динамичной (трансэпидермальной) и статичной. Динамичная вода движется из дермы по межклеточным промежуткам эпидермиса, принося к кератиноцитам кислород и питательные вещества. Далее в роговом слое она продолжает свой путь по извилистым узким гидрофильным слоям липидного матрикса и впоследствии испаряется с поверхности кожи. Эта вода содержит продукты жизнедеятельности кератиноцитов и многочисленные ферментативные молекулы. Часть ее задерживается в липидном матриксе между кератиноцитами, создавая упругую среду, как бы разглаживающую роговой слой. Нарушение состава или уменьшение содержания компонентов липидного матрикса эпидермиса, а также их упорядоченной организации прямо сказывается на барьерной функции кожи и повышает трансэпидермальную потерю воды [15–17].

Статичная вода связана с кератинами и с компонентами натурального увлажняющего фактора (NMF — Natural Moisturizing Factor), на долю которого приходится до 10% массы рогового слоя [13, 15, 18]. В корнеоците кератин и NMF удерживают воду в цитоскелете, придавая чешуйке необходимую механическую подвижность и упругость. В условиях низкой относительной влажности роговой слой является хрупким и ломким, становясь более эластичным по мере ее увеличения. В состав NMF входят мочевины, глицерин, аминокислоты, пирролидонкарбоновая кислота, молочная кислота и другие вещества. Компоненты NMF поступают в роговой слой тремя путями: 1) из нижних слоев эпидермиса с динамичной водой; 2) образуются непосредственно в роговом слое (в корнеоците при распаде белка филагрина); 3) из водно-липидной мантии, как результат деятельности потовых и сальных желез [12, 16, 17, 19, 20].

Для сохранения нормального значения pH и оптимальной концентрации воды важную роль играет процесс распада структурного белка филагрина, происходящий в корнеоците. Снижение содержания

или функциональных свойств данного белка, связанное как с генетической предрасположенностью, так и с действием провоспалительных цитокинов, приводит к уменьшению содержания NMF [8, 21]. Менее известной причиной снижения гидратации кожи является уменьшение распределения глицерина в эпидермисе, вызванное уменьшением содержания аквапоринов 3-го типа в базальном слое эпидермиса [5]. При снижении увлажнения кожи нарушаются процессы десквамации чешуек за счет изменения активности гидролитических ферментов и скорости реакций разрушения связей между корнеоцитами. Возникает шелушение и изменяется проницаемость кожи [1, 22].

Изменения в работе генов, кодирующих структурные белки и ферменты эпидермиса, могут приводить к нарушениям дифференцировки и пролиферации кератиноцитов, десмолизу, десквамации корнеоцитов и тем самым к повышению трансэпидермальной потери воды, что приводит к появлению сухости, шелушения и зуда [5, 21, 23].

Сухости кожи могут также способствовать недостаточная выработка кожного сала сальными железами и снижение секреции потовых желез [6, 21].

Недавно было отмечено, что микробиом кожи оказывает влияние на состояние кожи, ее текстуру и развитие кожных заболеваний, хотя точный патогенетический механизм еще полностью не выяснен. Считается, что индивидуальный состав и разнообразие микробиома играют роль в физиологических функциях и защите кожи [24]. Участки кожи с большим количеством сальных желез, такие как спина и лицо, как правило, колонизируются большим количеством пропионибактерий. Эти бактерии расщепляют триглицериды кожного сала на свободные жирные кислоты и, таким образом, способствуют восполнению липидов кожи, а также поддержанию защитной кислотной мантии [5, 20].

Таким образом, снижение содержания воды в коже обусловлено многими как эндогенными (в том числе и генетическими), так и экзогенными факторами, приводящими к изменению состава межклеточного липидного матрикса и водно-липидной мантии, нарушению дифференцировки кератиноцитов или десмолизу, снижению содержания NMF, изменению микробиома кожи.

Увлажняющие средства

Увлажняющие и смягчающие средства являются важной частью ежедневного ухода за кожей и стратегией современного подхода к лечению дерматозов, сопровождающихся нарушениями эпидермального барьера. Они улучшают защитные свойства кожи за счет восстановления ее целостности, замещения липидов и восполнения влаги, придают ей гладкость и мягкость [14].

Увлажняющие средства в зависимости от механизма действия разделяют на несколько групп: окклюзивы, увлажнители (хумектанты), эмоленты. Действие окклюзивных средств направлено на создание барьера, который предотвращает испарение влаги. Это позволяет восполнить содержание воды в роговом слое за счет ее перераспределения из более глубоких слоев эпидермиса и дермы [25, 26]. К окклюзивам относят вазелин, пчелиный воск, минеральные и силиконовые масла, ланолин, животные и твердые растительные жиры. Увлажнители — соединения, которые притягивают вла-

гу в роговой слой из более глубоких слоев эпидермиса и дермы или с поверхности кожи. К ним относят мочевины, глицерин, гиалуроновую кислоту, аллантоин, молочную кислоту. Смягчающие средства (эмоленты) распределяются между роговыми чешуйками, восполняя компоненты липидного матрикса. К ним принадлежат керамиды, холестерин, сквален, жирные кислоты. В составе большинства увлажняющих средств содержатся все три группы веществ с различными механизмами действия для достижения максимального результата [5, 21, 25, 26].

Мочевина — компонент натурального увлажняющего фактора эпидермиса

Являясь одним из компонентов NMF эпидермиса, мочевина выполняет важную физиологическую функцию в поддержании гидратации и целостности кожи. Кроме того, она снижает чувствительность кожи больных и делает ее менее восприимчивой к раздражающему действию моющих средств, содержащих лаурилсульфат натрия [15–17, 20, 27]. Мочевина поступает в эпидермис с секретом потовых желез [20, 28], но может поступать и непосредственно из дермы. В кератиноцитах экспрессируются мембранные транспортные белки (UTA1 и UTA2) — специфические переносчики мочевины [29]. Исследования, проведенные Grether-Beck и соавт. (2012) с ингибиторами UTA, доказывают, что кератиноциты эпидермиса человека, по-видимому, поглощают мочевины с помощью специфических транспортных механизмов, связанных с данными переносчиками. Кроме того, ее внутрь клетки переносят некоторые транспортеры воды (аквапорины 3-го и 9-го типов) [30].

Благодаря своим малым размерам, полярным свойствам и наличию транспортных механизмов доставки в клетку мочевина при нанесении на кожу в составе косметических или лекарственных средств может глубоко проникать в эпидермис, достигая его базального слоя, и попадать внутрь кератиноцитов и корнеоцитов [1, 28, 29, 31].

Основные дерматотропные фармакологические эффекты мочевины — увеличение увлажнения эпидермиса, усиление барьерной функции кожи, кератолитическое действие, уменьшение толщины эпидермиса, усиление проникновения лекарственных средств в кожу [1].

Увлажняющее действие мочевины

Увлажняющее действие мочевины обусловлено гигроскопичностью ее молекулы. Одна ее молекула может удерживать около себя до семи молекул воды. Это немного, если учитывать, что другие хумектанты, такие как глицерин или гиалуроновая кислота, могут удерживать от 10 до 500 молекул воды соответственно. Мочевина привлекает воду в эпидермис из дермы, уменьшает ее трансэпидермальную потерю, повышает устойчивость клеток рогового слоя к осмотическому стрессу, гидратирует не только роговой слой, но и нижележащие слои эпидермиса, а также непосредственно кератиноциты, что клинически выражается смягчением и повышением эластичности кожи [5, 29]. В исследованиях S. Björklund и соавт. (2013), F. O. Costa-Balogh и соавт. (2006), A. Nowacka и соавт. (2006) доказано, что осмолиты, такие как глицерин и мочевина, могут стабилизировать жидкокристаллическую структуру ли-

пидного матрикса рогового слоя эпидермиса при низкой относительной влажности воздуха и сохранять ее стабильную проницаемость для веществ, нанесенных на кожу [31].

Усиление барьерной функции кожи

Современные научные исследования дают основания полагать, что при наружном нанесении мочевины является высокоактивным низкомолекулярным регулятором генов, которые влияют на дифференцировку кератиноцитов (филаггрина, инволюкрина, лорикрина и трансглутаминазы 1), синтез липидов и выработку антимикробных пептидов (кателицидина, β -дефензина 2), что приводит к улучшению барьерной функции кожи [1, 2, 29, 30].

В 2012 г. S. Grether-Beck и соавт. провели исследование на здоровых добровольцах ($n = 21$), которым наносили на симметричные участки кожи либо крем с мочевиной 10%, либо увлажняющий крем того же состава без мочевины. Длительность наблюдения составила 4 недели. По данным иммуногистохимического анализа на тех участках, куда наносили крем с мочевиной, было получено достоверное повышение содержания белков терминальной дифференцировки кератиноцитов (филаггрина, лорикрина, инволюкрина и трансглутаминазы 1), липидов и антимикробных пептидов [30]. Трансглутаминаза 1 катализирует образование изопептидных межбелковых сшивок, позволяя построить механически устойчивую оболочку, состоящую из таких белков, как инволюкрин и лорикрин, которая окружает корнеоциты. Трансглутаминаза 1, инволюкрин, лорикрин и филаггрин необходимы для формирования рогового конверта корнеоцита. Кроме того, филаггрин необходим для формирования компонентов NMF.

Доказана способность мочевины регулировать экспрессию ее транспортеров (UTA1 и UTA2) и аквапоринов в кератиноцитах [29], что безусловно повышает осмотическую устойчивость кератиноцитов.

Ранние исследования доказали, что мочевина может вызывать конформационные изменения в белках, способствуя их разворачиванию, повышению растворимости и при определенных концентрациях — денатурации [4]. Хотя сигнальные пути, участвующие в индуцированных мочевиной изменениях экспрессии генов, в настоящее время неизвестны, регуляция генов не является результатом осмотического стресса, поскольку она происходит в нормальных осмотических условиях. Известно, что мочевина участвует в метаболизме и транспортировке белков, электролитов и воды, и с этим, возможно, связано ее регулирующее влияние на синтез белков в кератиноцитах. [27, 30]. Выраженная экспрессия некоторых генов, кодирующих синтез лорикрина, инволюкрина, филаггрина, LL-37 и β -дефензина 2, может наблюдаться только через 48–72 часа после воздействия мочевины, что указывает на косвенный механизм ее влияния [30].

Таким образом, вышеизложенное характеризует мочевины как вещество, которое не только увлажняет кожу, но может участвовать в процессах, формирующих NMF, стабилизирует водосохраняющую способность липидного матрикса, увеличивает механическую и химическую прочность рогового слоя, поддерживает гидратацию и осмотическую устойчивость кератиноцитов.

Уменьшение толщины эпидермиса

В экспериментах на животных при нанесении мочевины в высокой концентрации (30%) на кожу установлено, что данная композиция способствует снижению интенсивности пролиферации кератиноцитов и уменьшению толщины эпидермиса. Наружные средства, содержащие высокие концентрации мочевины (30%), замедляют гиперпролиферацию кератиноцитов, индуцируют их дифференцировку, снижая проявления гиперпара при псориазе [28]. В исследованиях с меньшей концентрацией мочевины (10%) были получены противоречивые результаты, либо не было уменьшения толщины эпидермиса [30], либо данный эффект присутствовал [32].

Кератолитическое действие

Предполагают, что в основе кератолитического действия мочевины, как, возможно, и в снижении пролиферации, лежит ее способность к денатурации белка. Мочевина разрывает водородные связи белков рогового слоя кожи, в частности, участвующих в формировании межклеточных соединений. В результате сцепление между роговыми чешуйками ослабевает, и они легко отшелушиваются. Этим обусловлена высокая клиническая эффективность препаратов, содержащих мочевину в высокой концентрации (30–50%), при заболевании с выраженным гиперкератозом [4, 28, 33, 34].

Влияние на проницаемость

Как и другие кератолитические средства, мочевина способна облегчать проникновение веществ в кожу и таким образом усиливать их фармакологические эффекты. Установлено, что она повышает проницаемость эпидермиса не только для кортикостероидов, но и для противогрибковых препаратов [3, 17]. Мази, содержащие мочевину, находят применение в лечении ониомикозов в сочетании с противогрибковыми средствами. Установлено, что мочевина также гидратирует и растворяет межклеточный матрикс ногтевых пластинок, что клинически выражается их размягчением. Это свойство может применяться при лечении дистрофии ногтей, ониомикоза, псориаза и вросшего ногтя [1, 4, 28, 30].

Имеются ограниченные сведения о том, что местное применение мочевины может снижать зуд [4, 28].

Это соединение не вызывает системных и локальных побочных эффектов, в частности, аллергических реакций, о чем свидетельствует практический опыт применения содержащих ее лекарственных и косметических средств [5, 29].

Таким образом, мочевина используется в дерматологии благодаря своим многообразным дерматотропным эффектам, которые напрямую зависят от концентрации данного вещества в эпидермисе. В концентрации 2–10% она регулирует гидратацию эпидермиса. Топические препараты, в которых концентрация мочевины превышает 10%, обладают не только увлажняющим действием на кожу, но и проявляют кератолитическое действие (табл. 2) [3, 27]. Применение кремов, содержащих мочевину, самостоятельно или в сочетании с противовоспалительными лекарственными средствами, способствует уменьшению тяжести и продолжительности обострения атопического дерматита, продлению периода ремиссии. Поддерживающее лечение топическими средствами, содержащими около 5% мочевины, снижает риск возникновения рецидива экземы примерно на треть [27, 35, 36].

Отечественные средства, содержащие мочевину

Основываясь на дерматотропных эффектах мочевины, на отечественном фармацевтическом предприятии (АО «Ретиноиды») разработаны увлажняющие кремы двух концентраций — УрокрЭМ®5 и УрокрЭМ®10, содержащие 5 и 10% мочевины соответственно. Сочетание в составе кремов глицерина и мочевины обеспечивает длительный увлажняющий эффект, а также усиливает отшелушивание чешуек рогового слоя [37].

Увлажняющий крем УрокрЭМ®5 разработан для базового увлажняющего ухода у больных с аллергодерматозами, для улучшения барьерной функции и гидратации кожи при ее сухости. Он подходит для лечения детей и взрослых. Крем можно использовать при всех видах сухости кожи как в дерматологии, так и в косметологии. В международной практике кремы с 5% мочевиной применяют также для профилактики радиационно-индуцированного дерматита, ксеродермии при химиотерапии и зуде беременных [5, 29]. Учитывая, что мочевина вызывает жжение у детей в возрасте до двух лет [5, 29], ее рекомендуется применять у детей старше этого возраста в концентрации

Таблица 2. Основные эффекты и показания к назначению средств с мочевиной в зависимости от концентрации [3–5, 28, 29]
Table 2. The main effects and indications for the appointment of drugs with urea, depending on the concentration [3–5, 28, 29]

| Концентрация | Эффект | Показания | Возрастные ограничения |
|---------------------|---|--|------------------------|
| Низкая (2–10%) | Гидратация | Базовая терапия при аллергодерматозах и ксерозе кожи (лицо, тело) | До 2 лет |
| | | Профилактика радиационно-индуцированного дерматита | |
| | | Наследственные болезни ороговения (ихтиозы) | До 1 года |
| | | Наследственные болезни ороговения (кератодермии; кератозы); зуд кожи при беременности | Без ограничений |
| Средняя (10–30%) | Гидратация Кератолитический Усиление местного действия лекарственных средств | Базовая терапия при аллергодерматозах и ксерозе кожи (тело); себорейный дерматит, ихтиоз, псориаз | До 5 лет |
| Высокая (30–50%) | Кератолитический Усиление местного действия лекарственных средств | Устранение гиперкератоза (псориаз, ихтиозы, кератодермии, кератозы, мозоли и омозолелости); бородавки (обработка перед удалением); вросший ноготь (обработка перед подрезанием); ониомикоз | До 5 лет |

до 5%. У младенцев и детей до двух лет кремы с 5% мочевиной можно применять на ограниченные очаги гиперкератоза, что чаще встречается в этом возрасте при наследственных болезнях ороговения и очень редко при псориазе [34]. При этом следует помнить, что у детей, страдающих ихтиозом, до 1 года мочевины не применяют, а со 2-го года жизни кремы и мази с мочевиной 4–5% наносят на отдельные небольшие участки 1 раз в день. С двухлетнего возраста 5% крем с мочевиной применяют без ограничений [38].

Крем УрокрЭМ®10 обладает увлажняющим, мягким кератолитическим действием и может способствовать усилению местного действия лекарств. Эффект увлажнения при данной концентрации мочевины выражен более сильно. Крем необходим для устранения сухости кожи туловища и конечностей любого генеза. Он может быть рекомендован для ухода за кожей больных псориазом, ихтиозом и другими наследственными болезнями ороговения у детей с пяти лет и у взрослых с целью смягчения, увлажнения и легкого отшелушивающего эффекта. Более высокие концентрации мочевины (обычно $\geq 10\%$) могут быть связаны с неприятным ощущением жжения даже при легком раздражении кожи или воспалении, поэтому в начале лечения слегка раздраженной кожи рекомендуется использовать крем с мочевиной в концентрации не более 5% [5, 27, 37].

Кремы обладают легкой текстурой, быстро распределяются по поверхности кожи и хорошо впитываются, их наносят на проблемные участки кожи до полного впитывания 1–2 раза в день. УрокрЭМ®5 и УрокрЭМ®10 и наружные лекарственные средства при нанесении на кожу не смешивают. На пораженные участки кожи вначале наносят данные кремы с мочевиной и только через 15 минут наружные лекарственные средства. После такролимуса УрокрЭМ®5 и УрокрЭМ®10 наносят через 2 ч, после пимекролимуса — сразу. После водных процедур УрокрЭМ®5 и УрокрЭМ®10 применяют перед нанесением ингибиторов кальциневрина [21].

При необходимости воздействия на плотные очаги гиперкератоза назначают кремы и мази с высоким содержанием мочевины (30–50%). Отечественный лекарственный препарат для наружного применения Уродерм® в течение многих лет широко применяется в практике врачей-дерматологов и зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство. Мазь

содержит 30% мочевины, обладает кератолитическим действием, смягчает и увлажняет кожу. Результаты ее применения демонстрируют высокую эффективность в комплексном лечении пациентов с заболеваниями кожи, сопровождающимися избыточным ороговением, такими как ихтиозы, ихтиозиформные дерматозы, кератодермии, хроническая экзема, болезнь Девержи, фолликулярный кератоз, гиперкератотические изменения ногтей, гиперкератотические формы микозов. Применение препарата Уродерм® в качестве наружного средства в комплексной терапии заболеваний с избыточным ороговением кожи и ногтей характеризуется хорошим профилем безопасности [4, 28, 33, 39, 40].

Заключение

Проигрывая большинству хумектантов в прямом увлажняющем действии на кожу, мочевина благодаря своим дерматотропным эффектам уже признана «золотым стандартом» увлажнения среди дерматологов Германии [5], и это экспертное мнение в силу своих убедительных доказательств поддерживают и авторы данной статьи; оно постепенно распространяется среди дерматологов в других странах [39]. Дерматотропные эффекты наружного применения мочевины разнообразны и зависят от ее концентрации. Данное вещество не только увлажняет кожу, но также играет важную роль в регуляции пролиферации эпидермиса, его барьерной функции и противомикробной защите кожи. Эти свойства используются в лечении различных дерматозов. В концентрации 5 и 10% кремы с мочевиной эффективны как базовая наружная терапия при ксерозе кожи и аллергодерматозах; для профилактики радиационно-индуцированного дерматита; при зуде беременных; при лечении наследственных болезней ороговения, псориаза и себорейного дерматита с целью смягчения, увлажнения и легкого отшелушивающего эффекта. В концентрации 30% наружные препараты с мочевиной применяются для устранения гиперкератоза при псориазе, ихтиозах, кератодермиях, кератозах, мозолях и оmozолелостях; обработки бородавок перед удалением; размягчения ногтевой пластины при онихомикозах, ониходистрофиях и вросшем ногте. Использование средств с мочевиной является эффективным и безопасным методом топической терапии и профилактики заболеваний кожи. ■

Литература/References

1. Friedman AJ, von Grote EC, Meckfessel MH. Urea: a clinically oriented overview from bench to bedside. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(5):633–639.
2. Verzi AE, Musumeci ML, Lacarrubba F, Micali G. History of urea as a dermatological agent in clinical practice. *Int J Clin Pract.* 2020;74(187):e13621. doi: 10.1111/ijcp.13621
3. Celleno L. Topical urea in skincare: a review. *Dermatol Ther.* 2018;31(6):e12690. doi: 10.1111/dth.12690
4. Pan M, Heinecke G, Bernardo S, Tsui C, Levitt J. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. *Dermatol Online J.* 2013;19(11):20392.
5. Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, Kerscher M, Itschert G, Dippel M, Staubach P. Diagnosis and treatment of xerosis cutis — a position paper. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(7):3–33. doi: 10.1111/ddg.13906
6. Garibyan L, Chiou AS, Elmariah SB. Advanced aging skin and itch: addressing an unmet need. *Dermatologic Therapy.* 2013;26(2):92–103. doi: 10.1111/dth.12029
7. Ständer S, Augustin M, Reich A, Blome C, Ebata T, Phan NQ, Szepletowski JC. International forum for the study of itch special interest group scoring itch in clinical trials. Pruritus assessment in clinical trials: consensus recommendations from the International Forum for the study of itch (IFSI) special interest group scoring itch in clinical trials. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:509–514. doi: 10.2340/00015555-1620

8. Thyssen JP, Johansen JD, Zachariae C, Menné T, Linneberg A. Xerosis is associated with atopic dermatitis, hand eczema and contact sensitization independent of filaggrin gene mutations. *Acta Derm Venereol.* 2013;6;93(4):406–411. doi: 10.2340/00015555-1539
9. Augustin M, Kirsten N, Körber A, Wilsmann-Theis D, Itschert G, Staubach-Renz P, Maul JT, Zander N. Prevalence, Predictors and comorbidity of dry skin in the general population. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(1):147–150. doi: 10.1111/jdv.15157
10. Keller BP, Wille J, van Ramshorst B, van der Werken C. Pressure ulcers in intensive care patients: a review of risks and prevention. *Intensive Care Med.* 2002;28(10):1379–1388. doi: 10.1007/s00134-002-1487
11. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol.* 2021;21(11):739–751. doi: 10.1038/s41577-021-00538-7
12. Évora AS, Adams MJ, Johnson SA, Zhang Z. Corneocytes: Relationship between structural and biomechanical properties. *Skin Pharmacol Physiol.* 2021;34(3):146–161. doi: 10.1159/000513054
13. Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д., Молочков А.В. Липиды человеческого эпидермиса (фундаментальные сведения и клиническая имплементация). М: МОНИКИ; 2015. С. 4–56 [Hlebnikova AN, Petrunin DD, Molochkov AV. Lipids of the human epidermis (fundamental information and clinical implementation). Moscow: MONIKI; 2015:4–56 (In Russ.)].
14. Альбанова В.И., Пампура А.Н. Атопический дерматит. М: ГЭОТАР-Медиа; 2020. С. 5–16 [Albanova VI, Pampura AN. Atopic dermatitis. Moscow: GEOTAR-Media; 2020: 5–16 (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-5640-8-АТТИ-2020-1-144
15. Loden M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(11):771–788. doi: 10.2165/00128071-200304110-00005
16. Buraczewska I, Berne B, Lindberg M, Törmä H, Lodén M. Changes in skin barrier function following long-term treatment with moisturizers, a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007;156(3):492–498. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07685.x.3
17. Scheinfeld NS. Urea: a review of scientific and clinical data. *Skinmed.* 2010;8(2):102–6.
18. Eberting CL, Coman G, Blickenstaff N. Repairing a compromised skin barrier in dermatitis: leveraging the skin's ability to heal itself. *J Allergy Ther.* 2014;5:187. doi:10.4172/2155-6121.1000187
19. Jokura Y, Ishikawa S, Tokuda H, Imokawa G. Molecular analysis of elastic properties of the stratum corneum by solid-state ¹³C-nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Invest Dermatol.* 1995;104(5):806–812. doi: 10.1111/1523-1747.ep12607005
20. Lefèvre-Utile A, Braun C, Haftek M, Aubin F. Five functional aspects of the epidermal barrier. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11676. doi: 10.3390/ijms222111676
21. Альбанова В.И., Петрова С.Ю. Атопический дерматит: Учебное пособие для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. с. 133–142 [Albanova VI, Petrova SYu. Atopic dermatitis. Moscow: GEOTAR-Media; 2022:133–142 (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-6852-4-АТД-2022-1-168
22. Loden M. The clinical benefit of moisturizers. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2005;19:672–88. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01326.x
23. Аничков Н.М., Сыдилов А.А., Чупров И.Н., Заславский Д.В., Насыров Р.А. Роль межклеточных щелевидных контактов (коннексинов) в патогенезе эритродермий. *Архив патологии.* 2018;80(4):61–64 [Anichkov NM, Sydikov AA, Chuprov IN, Zaslavskiy DV, Nasyrov RA. Role of intercellular slit-like contacts (connexins) in the pathogenesis of erythroderma. *Arkhiv Patologii.* 2018;80(4):61–64. (In Russ.)]. doi: 10.17116/patol201880461
24. Grice EA. The skin microbiome: potential for novel diagnostic and therapeutic approaches to cutaneous disease. *Seminars in cutaneous medicine and surgery.* 2014;33(2):98–103. doi: 10.12788/j.sder.0087
25. Kraft N, Lynde CW. Moisturizers: what they are and a practical approach to product selection. *Skin Therapy Lett.* 2005;10:1–8.
26. Sethi A, Kaur T, Malhotra SK, Gambhir ML. Moisturizers: the slippery road. *Indian J Dermatol.* 2016;61(3):279–287. doi: 10.4103/0019-5154.182427
27. Voegeli D. Urea creams in skin conditions: composition and outcomes. *Dermatology in practice.* 2012;18(3):13–5.
28. Белоусова Т.А., Гузев К.С., Лаврик О.И., Ноздрин В.И. «Уродерм» (мазь с мочевиной 30%). М.: АО «Ретиноиды»; 2015. С. 1–184 [Belousova TA, Guzev KS, Lavrik OI, Nozdrin VI. "Uroderm" (ointment with urea 30%). Moscow: "Retinoids"; 2015:1–184 (In Russ.)].
29. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullàs C, Jesús-Silva A, Krutmann J. Urea in dermatology: a review of its emollient, moisturizing, keratolytic, skin barrier enhancing and antimicrobial properties. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11:1905–1915. doi: 10.1007/s13555-021-00611-y
30. Grether-Beck S, Felsner I, Brenden H, Kohne Z, Majora M, Marini A, Jaenicke T, Rodriguez-Martin M, Trullas C, Hupe M, Elias PM, Krutmann J. Urea uptake enhances barrier function and antimicrobial defense in humans by regulating epidermal gene expression. *J Invest Dermatol.* 2012;132(6):1561–1572. doi: 10.1038/jid.2012.42
31. Björklund S, Engblom J, Thuresson K, Sparr E. Glycerol and urea can be used to increase skin permeability in reduced hydration conditions. *Eur J Pharm Sci.* 2013;50(5):638–645. doi: 10.1016/j.ejps.2013.04.022
32. Berardesca E, Cameli N. Non-invasive assessment of urea efficacy: A review. *Int J Clin Pract.* 2020;74(187):e13603. doi: 10.1111/ijcp.13603
33. Starace M, Alessandrini A, Piraccini BM. Clinical evidences of urea at high concentration on skin and annexes. *Int J Clin Pract.* 2020;74(187):e 13740. doi: 10.1111/ijcp.13740
34. Hutchens TW, Li CM, Besch PK. Urea-induced transformation of native estrogen receptor and evidence for separate DNA-and ATP-binding sites. *Biochem Biophys Res Commun.* 1986;139(3):1250–1255. doi: 10.1016/s0006-291x(86)80312
35. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Arents BWM. Emollients and moisturizers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1256–1271. doi: 10.1111/bjd. 15602
36. Lindh JD, Bradley M. Clinical effectiveness of moisturizers in atopic dermatitis and related disorders: a systematic review. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(5):341–359. doi: 10.1007/s40257-015-0146-4
37. Benintende C, Boscaglia S, Dinotta F, Lacarrubba F, Micali G. Treatment of ichthyosis vulgaris with a urea-based emulsion: videodermoscopy and confocal microscopy evaluation. *G Ital Dermatol Venereol.* 2017;152(6):555–559. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05743-1
38. Клинические рекомендации. Ихтиоз. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». 2020. (03 Мая 2022) [Klinicheskie rekomendacii. Ihtioz. RODVK. 2020. (In Russ.)] https://cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/Ихтиоз%2008.10.2020.docx (03 May 2022)
39. Охлопков В.А., Комаровский И.В., Скальский С.В. Мочевина — «золотой стандарт» терапии ксероза кожи. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020;19(1):93–100 [Okhlopov VA, Komarovskiy IV, Skalskiy SV. Urea — the gold standard for skin xerosis therapy. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2020;19(1):93–100. (In Russ.)]. doi: 10.17116/klinderma20201901193
40. Dirschka T. Mode of action of urea. *Int J Clin Pract.* 2020;74(187):e13569. doi: 10.1111/ijcp.13569

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — В.И. Альбанова, О.В. Калинина, С.Ю. Петрова; сбор и обработка материала — О.В. Калинина, С.Ю. Петрова; написание текста — О.В. Калинина, С.Ю. Петрова; редактирование — В.И. Альбанова, О.В. Калинина.

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 — Vera I. Albanova, Olesya V. Kalinina, Stanislava Yu. Petrova; collection and processing of material — Olesya V. Kalinina, Stanislava Yu. Petrova; text writing — Olesya V. Kalinina, Stanislava Yu. Petrova; editing — Vera I. Albanova, Olesya V. Kalinina.

Информация об авторах

***Петрова Станислава Юрьевна** — к.м.н., адрес: Россия, 111123, г. Москва, улица Плеханова, д. 2/46, строение 5; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>; eLibrary SPIN: 7268-6944; e-mail: petrovastanislava@yandex.ru

Альбанова Вера Игоревна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: albanova@rambler.ru

Калинина Олеся Владимировна — к.м.н., ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1051-4385>; eLibrary SPIN: 7783-5990; e-mail: olesya.kalinina577@yandex.ru

Information about the authors

***Stanislava Yu. Petrova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 2/46 bldg 5 Plekhanova street, 111123 Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>; eLibrary SPIN: 7268-6944; e-mail: petrovastanislava@yandex.ru

Vera I. Albanova — MD, Dr. Sci. (Med.); Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: albanova@rambler.ru

Olesya V. Kalinina — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1051-4385>; eLibrary SPIN: 7783-5990; e-mail: olesya.kalinina577@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 13.05.2022

Принята к публикации: 23.07.2022

Дата публикации: 15.08.2022

Submitted: 13.05.2022

Accepted: 23.07.2022

Published: 15.08.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1325>

Плоскоклеточный рак у пациентки с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта

© Кубанов А.А.¹, Свищенко С.И.¹, Донцова Е.В.^{2*}, Михина В.А.¹

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

² Воронежский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Каляева, д. 19

Красный плоский лишай относится к дерматозам с частым, нередко изолированным поражением слизистой оболочки полости рта. При наличии высыпаний только на слизистой оболочке полости рта диагностика отличается сложностью. При этом наибольшие дифференциально-диагностические трудности представляют эрозивно-язвенные формы заболевания. Особенно должны настораживать врача длительно не заживающие и не поддающиеся лечению случаи в связи с опасностью озлокачествления.

В статье описан редкий клинический случай плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта у пациентки 52 лет с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая полости рта, отличающейся хроническим длительным течением, торпидностью к терапии и одновременным поражением слизистой оболочки гениталий. Представленный случай подчеркивает важность тщательного клинического осмотра с проведением гистологического исследования биоптата с целью контроля за изменениями очагов поражения.

Ключевые слова: красный плоский лишай, красный плоский лишай слизистой полости рта, плоскоклеточный рак, поражение слизистой оболочки полости рта, клинический случай.

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.

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

Для цитирования: Кубанов А.А., Свищенко С.И., Донцова Е.В., Михина В.А. Плоскоклеточный рак у пациентки с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(4):76–84. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1325>



Squamous cell carcinoma in a patient with lichen planus of the oral mucosa

© Alexey A. Kubanov¹, Svetlana I. Svishchenko¹, Elena V. Dontsova^{2*}, Victoria A. Mikhina¹

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

² Voronezh regional clinical center for specialized types of medical care
Kalyaeva str., 19, 394036, Voronezh, Russia

Lichen planus refers to dermatoses with frequent, often isolated, lesions of the oral mucosa. In the presence of rashes only on the oral mucosa, the diagnosis is difficult. At the same time, erosive-ulcerative forms of the disease present the greatest differential diagnostic difficulties. Cases that do not heal for a long time and are not amenable to treatment should be especially alert to the doctor due to the risk of malignancy.

The article describes a rare clinical case of squamous cell carcinoma of the oral mucosa in a 52-year-old patient with an erosive-ulcerative form of lichen planus of the oral cavity, characterized by a chronic long-term course, torpidity to therapy and simultaneous damage to the genital mucosa. The presented case emphasizes the importance of a thorough clinical examination, with a histological examination of the biopsy in order to monitor changes in the lesions.

Keywords: lichen planus, lichen planus of the oral mucosa, squamous cell carcinoma, lesions of the oral mucosa, clinical case.

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.

Consent of the patient: the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an anonymized form.

For citation: Kubanov AA, Svishchenko SI, Dontsova EV, Mikhina VA. Squamous cell carcinoma in a patient with lichen planus of the oral mucosa. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(4):76–84.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1325>



Актуальность

Красный плоский лишай (КПЛ) — хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, типичными элементами которого являются папулы. Заболеваемость КПЛ в Российской Федерации среди лиц в возрасте 18 лет и старше в 2014 г. составила 12,7 случая на 100 000 населения. На сегодняшний день причины возникновения КПЛ не выяснены [1]. Существуют нейрогенная, вирусная и токсико-аллергическая теории возникновения данного заболевания. Наиболее прогрессивным взглядом на механизм возникновения заболевания считается иммуно-аллергическая гипотеза, рассматривающая его как многофакторную патологию, в основе которой имеет место нарушение процессов иммунной регуляции.

Поражения слизистых оболочек полости рта встречаются у 15–25% пациентов с КПЛ [2] и могут быть единственным проявлением в 20–30% случаев. Тем не менее поражения кожи при КПЛ рта наблюдались у 15% пациентов [3–7]. Распространенность КПЛ с поражением слизистой полости рта колеблется от 0,5 до 4% общей численности населения и чаще встречается у женщин. Впервые поражение слизистой оболочки полости рта при КПЛ описал Wilson (1869) [8]. Ф.И. Гринфельд (1924) обратил внимание на нередкое изолированное поражение слизистой оболочки полости рта [8].

К возникновению поражений слизистой полости рта при КПЛ может приводить травматизация слизистой рта, контакт со стоматологическими восстановительными материалами, использование протезов из разнородных металлов, провоцирующих появление гальванических токов, изменяющих работу ряда ферментов слюны [3, 4, 6, 9].

Изменения слизистой оболочки полости рта при КПЛ чаще всего протекают в виде типичной формы. Реже наблюдаются гиперкератотическая, экссудативно-гиперемическая, буллезная, атипичная формы. Тяжелой и трудно поддающейся лечению является эрозивно-язвенная форма, диагностируемая у 23% пациентов, а наличие при этом высыпаний в области уретры, влагалища, вульвы приводят к форме КПЛ, которая была выделена в «вульвовагинит — десневой синдром» (vulvovaginal-gingival syndrome) [7]. В отличие от красного плоского лишая кожи, красный плоский лишай с поражением слизистой оболочки полости рта характеризуется хроническим длительным упорным течением и торпидностью к терапии.

Главным инструментом диагностики красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта является биопсия с дальнейшим гистологическим исследованием полученного материала. Морфологическими признаками данного заболевания служат следующие изменения в тканях слизистой оболочки полости рта: акантоз, гиперкератоз, паракератоз, гранулез, размытие границ базального слоя, инфильтрат, состоящий преимущественно из лимфоцитов [10, 11].

Большое значение имеют данные о возможности трансформации КПЛ слизистой оболочки полости рта в плоскоклеточный рак (ПКР) [12, 13]. Приведены результаты многолетних исследований, в которых подтверждается потенциальный риск КПЛ слизистой оболочки полости рта к перерождению [8, 14–19]. Ряд авторов отмечает ключевую роль в развитии плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта пре-

допухловых заболеваний, среди которых выделяют и красный плоский лишай [20]. По данным Н.В. Тиуновой и соавт. (2009), по частоте встречаемости предопухловых заболеваний слизистой оболочки полости рта эрозивно-язвенная и гиперкератотическая формы КПЛ слизистой полости рта составляют 64,5%, причем в 62% случаев указанное заболевание было диагностировано у пациентов в возрасте от 50 до 70 лет [21]. В то же время другие авторы подвергают сомнениям случаи трансформации красного плоского лишая в раковую опухоль [22]. На их взгляд, развитие плоскоклеточного рака при КПЛ происходит только в очень старых атрофически-рубцовых поражениях, но это бывает очень редко. При этом авторы отмечают, что в случаях с КПЛ слизистой полости рта необходимы онкологическая настороженность, регулярный осмотр и контроль изменений очагов поражения [23, 24].

Описание случая

Пациентка Н. 52 лет, жительница г. Воронежа, находилась в отделении клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с 30.09.2021 по 19.10.2021. Диагноз при поступлении: красный плоский лишай, эрозивно-язвенная форма. Новообразование неопределенного или неизвестного характера других и неуточненных локализаций? Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия I степени, ожирение II степени.

Жалобы при поступлении на высыпания в области красной каймы губ, на слизистой оболочке полости рта, сопровождавшиеся болезненностью при приеме пищи, а также на высыпания в области гениталий.

Из анамнеза известно, что пациентка болеет с 2004 г., когда впервые отметила «покраснение» в области гениталий, в связи с чем обратилась в БУЗ ВО «ГКБ №7» г. Воронежа (по месту жительства), где был установлен диагноз: вульвовагинит. Неоднократно проводилось амбулаторное лечение у гинеколога (указать препараты затрудняется) с временным положительным эффектом. Летом 2009 г. был поставлен диагноз крауроз вульвы, в связи с чем получала курсы лечения (вагинальные свечи) с незначительным эффектом. В начале 2011 г. наряду с поражением области гениталий пациентка отметила появление высыпаний на слизистой оболочке полости рта, по поводу которых в августе 2011 г. госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» в отделение гинекологической эндокринологии, где был поставлен диагноз: красный плоский лишай вульвы и ротовой полости, эрозивно-язвенная форма. Выполнено гистологическое исследование биоптата вульвы. Заключение: биоптат вульвы представлен соединительной тканью с интенсивной лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией, эпителиальный компонент отсутствует. Проведено лечение эстрогенными препаратами (овестин), топическими глюкокортикостероидными средствами (дермовейт) с кратковременным эффектом. В декабре 2015 г., в связи с увеличением количества высыпаний в полости рта, обратилась на кафедру стоматологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, где был подтвержден диагноз: красный плоский лишай, эрозивно-язвенная форма и назначено лечение: дексаметазон 2 мг в сутки перорально и плаквенил 200 мг в сутки, которое прервала в связи с непереносимостью препаратов (появление крапив-

ницы). С 2016 по сентябрь 2017 г. находилась под наблюдением гинеколога и дерматовенеролога по месту жительства. Со слов пациентки, в мае 2019 г. впервые отметила нарушение глотания (при приеме таблетки кардиомагнила), дискомфорт при глотании твердой и жидкой пищи сохранялся и на момент поступления в стационар ГНЦДК. С 2020 г. отмечала усиление болезненности и дискомфорта в полости рта и гениталий, в связи с чем в мае 2020 г. находилась на стационарном лечении в БУЗ ВО «ВОКБ №1» с диагнозом: склероатрофический лишень, где проводилось лечение без выраженного эффекта. В июне 2021 г. пациентка была консультирована врачом-онкологом по месту жительства, где на основании данных осмотра был поставлен диагноз: доброкачественное новообразование других неуточненных частей рта (D10.3). Лечение не проводилось. В августе 2021 г. консультирована врачом-ревматологом в Центре ревматологии БУЗ ВО «ВОКБ №1», где на основании жалоб и физикального обследования был поставлен диагноз: болезнь Бехчета? и проведено следующее дообследование: (dsDNA — отр.; NUC (к нуклеосомам) — отр.; SS-A — отр.; SS-B — отр.; RNP/Sm — отр.; Scl 70 — отр.; Jo 1 — отр.; CENP-B — отр.; антитела к ДНК нативной — 4,3 МЕ/мл; антитела к ДНК денатурированной — 3,77 МЕ/мл; С-реактивный белок 16,5 мг/л; антинуклеарный фактор — < 1:160). В сентябре 2021 г. решением врачебной комиссии БУЗ ВО «ВОКБ №1» пациентка была направлена на консультацию в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с целью верификации диагноза и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения, куда и была госпитализирована 30.09.2021.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Патологический процесс локализовался в области красной каймы губ, слизистой оболочки полости рта и гениталий. В области красной каймы губ наблюдались плотно прилегающие геморрагические корки. На слизистой оболочке полости рта, на верхнем небе слева, отмечалось образование розового цвета с бугристой поверхностью размером около 2 × 3 см, при пальпации мягкой консистенции, безболезненное, при надавливании шпателем кровоточило (рис. 1). На слизистой оболочке щек имелись единичные эрозии розового цвета, некоторые с фибриновым налетом. На слизистой оболочке губ с внутренней стороны отмечался белесоватый налет. При осмотре на гинекологическом кресле отмечена атрофия малых и больших половых губ, полная атрофия клитора (рис. 2). Осмотр в зеркалах был невозможен в связи с сужением влагалища. В области преддверия влагалища имелись единичные эрозии ярко-красного цвета.

При микроскопическом исследовании слизистой оболочки десен были идентифицированы споры и мицелий *Candida albicans*.

При цитологическом исследовании мазка-отпечатка со дна эрозий на слизистой оболочке щек акантолитические клетки обнаружены не были.

При проведении гистологического исследования биоптата с очага поражения в области влагалища — «эпидермис частично эрозирован, в сохраненной части незначительно утолщен с умеренным гиперкератозом, зернистый слой хорошо выражен. На одном из участков эпидермис отслоен от подлежащей дермы с формированием небольшого субэпидермального пузыря,

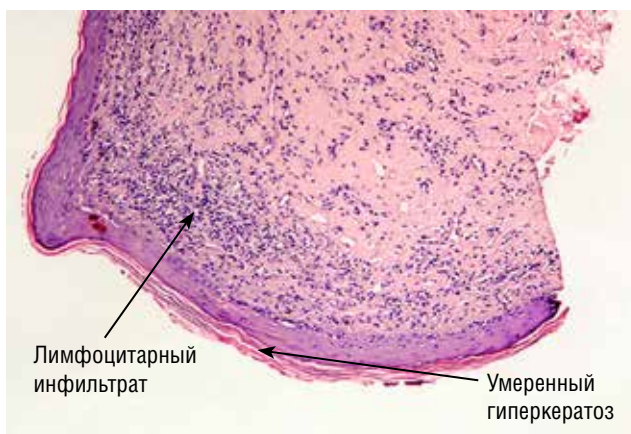


Рис. 1. Пациентка Н. 52 лет. Красный плоский лишай, эрозивно-язвенная форма. Плоскоклеточный неороговевающий рак слизистой оболочки твердого неба
Fig. 1. Patient N., 52 years old. Lichen planus, erosive-ulcerative form. Squamous cell nonkeratinizing cancer of the mucous membrane of the hard palate



Рис. 2. Пациентка Н. 52 лет. Красный плоский лишай, эрозивно-язвенная форма

Fig. 2. Patient N., 52 years old. Lichen planus, erosive-ulcerative form



Лимфоцитарный
инфильтрат

Умеренный
гиперкератоз

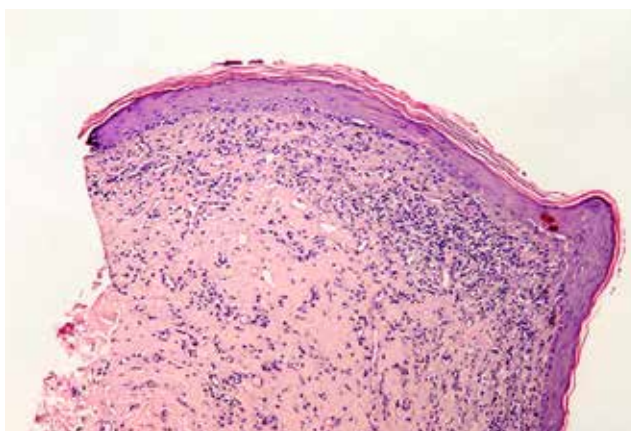
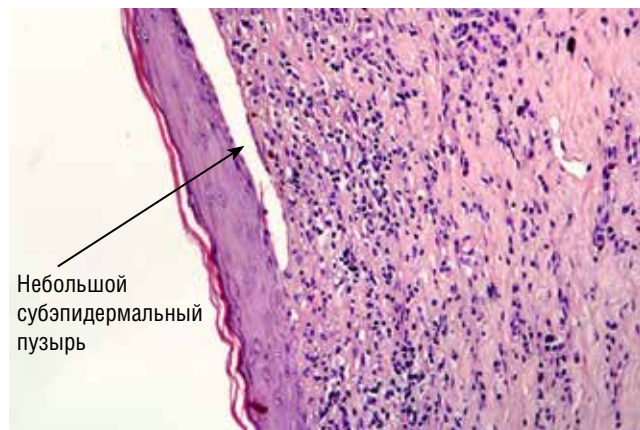


Рис. 3. Гистологическое исследование биоптата с вульвы. Лимфоцитарный инфильтрат, умеренный гиперкератоз

Fig. 3. Histological examination of a biopsy from the vulva. Lymphocytic infiltrate, moderate hyperkeratosis

в этой зоне со стороны дермы отмечается умеренный фиброз, ниже которого расположен довольно выраженный полосовидный лимфоцитарный инфильтрат. В других участках инфильтрат имеет рассеянный диффузный характер, состоит преимущественно из лимфоцитов». Заключение: выявленные изменения с учетом клинических данных необходимо дифференцировать между рубцующим пемфигоидом и эрозивной формой красного плоского лишая, для уточнения диагноза рекомендуется РИФ (рис. 3, 4).



Небольшой
субэпидермальный
пузырь

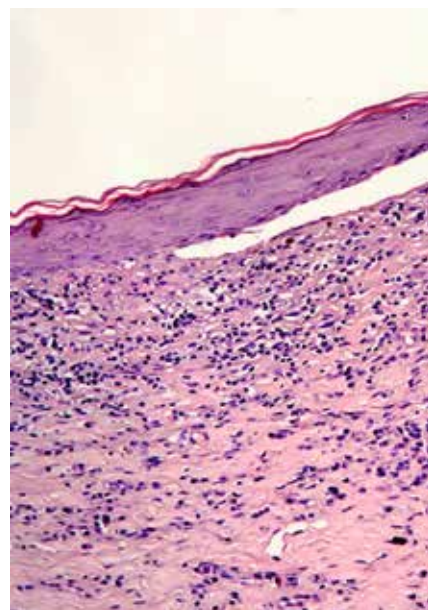


Рис. 4. Гистологическое исследование биоптата с вульвы. Небольшой субэпидермальный пузырь

Fig. 4. examination of a biopsy from the vulva. Small subepidermal bladder

В результате исследования биоптата кожи, полученного на участке видимо непораженной кожи, методом непрямой иммунофлюоресценции с антителами к IgG, IgA, IgM выявлена выраженная размытая фиксация депозитов IgG во всех слоях эпидермиса по контуру мембран кератиноцитов без формирования «сетки». На границе сосочкового и сетчатого слоев дермы отмечается фиксация единичных цитоидных телец IgM и IgA (соответствует неспецифической воспалительной реакции). Выявленные иммунофлюоресцентные признаки выражены слабо, преобладают признаки неспецифической воспалительной реакции (могут наблюдаться при поверхностных (интерфейс) дерматитах, в том числе при красном плоском лишае). Достоверных признаков буллезных дерматозов не обнаружено (рис. 5).

Была проведена телемедицинская консультация с НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой с целью исключения болезни Бехчета. Заключение врача-ревматолога: на основании данных анамнеза и настоящего обследования диагноз болезни Бехчета маловероятен. Дифференциальную диагностику необходимо проводить дерматологам в первую очередь между красным плоским лишаем и рубцующим пемфигоидом.

На основании данных анамнеза, клинической картины и результатов лабораторных исследований был установлен диагноз: красный плоский лишай, эрозивно-язвенная форма. Новообразование неопределенного или неизвестного характера других и неуточненных локализаций? За период дообследования пациентке была проведена антибактериальная, противогрибковая, наружная терапия и рекомендована консультация и дообследование врача-онколога с целью проведения биопсии образования в области верхнего неба с последующим гистологическим исследованием биоптата для исключения злокачественного новообразования.

Результаты онкологического обследования

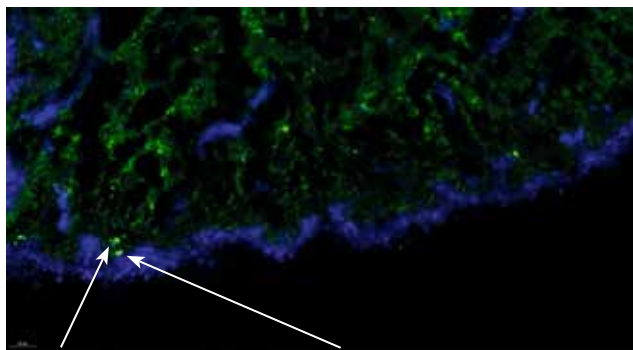
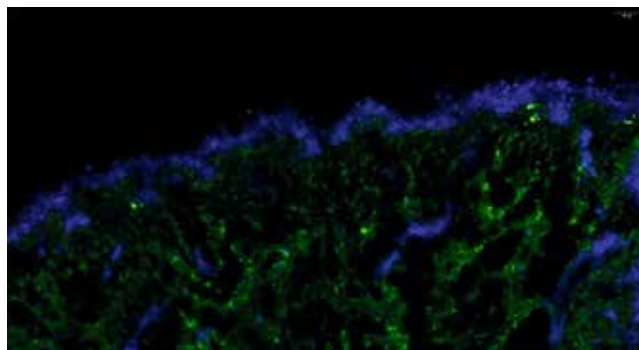
По месту жительства БУЗ ВО «ВОКБ № 1» 23.11.2021 проведено прижизненное патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала (БУЗ ВО «Воронежское областное патологоанатомическое бюро»).

Заключение: умеренно дифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак.

Пациентка была направлена в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», где проведено дообследование. Прижизненное патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) от 09.12.2021.

Микроскопическое описание: в готовых препаратах фрагменты слизистой оболочки твердого неба с признаками плоскоклеточного неороговевающего рака. Достоверно высказаться о наличии инвазивного компонента по данному материалу затруднительно. Заключение: плоскоклеточный неороговевающий рак слизистой оболочки твердого неба. Ларингоскопия (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Отделение эндоскопическое) от 17.12.2021. Протокол: при осмотре полости рта почти вся левая половина твердого неба занята опухолевым инфильтратом розово-красного цвета с бугристой поверхностью. Заключение: злокачественная опухоль твердого неба. УЗИ мягких тканей, лимфатических узлов (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Отделение лучевой диагностики) от 17.12.2021. Околоушные, подчелюстные, подбородочные, яремные, задние шейные, надключичные лимфатические узлы не увеличены, без явных признаков метастазов (МТС). Магнитно-резонансная томография (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) от 20.12.2021. Исследование лицевого скелета придаточных пазух, орбит и основания черепа. Определяется изменение МР-сигнала слизистой левой половины твердого неба на участке (по фронтальной проекции) от 1,7 × 0,9 см, при этом объемного увеличения или изъязвления слизистой достоверно не отмечено. Видимых патологических изменений в веществе головного мозга (полушариях, подкорковых ядрах, структурах ствола мозга и мозжечке), отделах, вошедших в зону исследования, не обнаружено. Деструктивных изменений костей основания черепа не определяется. Исследование мягких тканей шеи и органов шейного отдела от 20.12.2021. Заключение: МР-картина не противоречит поражению слизистой левой половины твердого неба, лимфатические узлы в мягких тканях шеи не имеют признаков метастатического поражения.

Учитывая вышеперечисленное, пациентке был поставлен диагноз: плоскоклеточный неороговевающий



Единичные цитоидные тельца IgM и IgA

Фиксация депозитов IgG

Рис. 5. Реакция прямой иммунофлюоресценции. Единичные цитоидные тельца IgM и IgA, фиксация депозитов IgG

Fig. 5. Direct immunofluorescence reaction. Single cytotid bodies IgM and IgA, fixed IgG deposits

рак слизистой оболочки твердого неба слева рТ1N0M0 I степени, и пациентка была госпитализирована в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где 20.01.2022 было проведено оперативное лечение — резекция левой верхней челюсти, шейная лимфэктомия слева, закрытие сосудисто-нервного пучка (СНП) мышечным лоскутом. При выписке было рекомендовано проведение послеоперационной лучевой терапии на область первичной опухоли, разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 66 Гр, и на область левой половины шеи РОД 2 Гр, СОД 50 Гр, которую пациентка получает в настоящее время в БУЗ ВО «ВОКОД».

Обсуждение

Данный клинический случай представляет интерес с точки зрения возникновения плоскоклеточного рака у пациентки с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и гениталий, имеющей хроническое длительное течение с отсутствием должного лечения, рекомендованного для терапии КПЛ.

Заболевание у пациентки протекало тяжело, о чем свидетельствуют развитие поражений не только полости рта, но и слизистой оболочки гениталий, формирование атрофических проявлений, а впоследствии и возникновение злокачественного процесса в области слизистой полости рта. В соответствии с современными представлениями для обозначения формы КПЛ с поражением слизистой оболочки полости рта и гениталий предложен термин «вульвовагинит — десневой синдром» [7]. Он характеризуется самым тяжелым и трудно поддающимся лечению течением. У большинства больных эрозии держатся длительно, сохраняясь в течение многих лет.

Пациентка длительное время наблюдалась у гинекологов с диагнозами: вульвовагинит, крауроз вульвы, склероатрофический лишай, что подтверждает тот факт, что проявления КПЛ разнообразны, дифференциальная диагностика является весьма затруднительной и зачастую для постановки окончательного

диагноза требуется неоднократное обследование. Появление язвенных поражений, болезненности, рубцевания обусловило дифференциальную диагностику с заболеваниями, сопровождающимися язвенными и рубцующимися дефектами, такими как болезнь Бехчета и рубцующий пемфигоид, с привлечением специалистов по ревматологии и гинекологии, но проведенную без оценки морфологической картины.

Прогрессированию КПЛ слизистой полости рта и развитию плоскоклеточного рака полости рта у пациентки способствовали недооценка стоматологического статуса, отсутствие должного гистологического контроля, в том числе при проведении консультации врача-онколога без морфологического исследования. Все эти перечисленные факты сыграли роль в несвоевременной диагностике злокачественного процесса у пациентки. В соответствии с современными подходами в стоматологической практике красный плоский лишай относят к предопухольным заболеваниям слизистой оболочки полости рта. Признаками начинающегося озлакачествления КПЛ являются образование уплотнения в основании поражения и внезапное бурное усиление ороговения [8].

Заключение

Представленный клинический случай свидетельствует о том, что несвоевременная диагностика у пациентки с КПЛ слизистой оболочки полости рта злокачественного процесса привела к тяжелой форме рака, потребовавшего значительного объема оперативного вмешательства с резекцией верхней челюсти и закрытием СНП мышечным лоскутом. Отсутствие настойчивости специалистов привело к недооценке клинической картины, к течению заболевания по неблагоприятному прогнозу, что демонстрирует необходимость информированности врачей-дерматовенерологов, стоматологов, гинекологов о клинических проявлениях и течении КПЛ слизистой оболочки полости рта и гениталий, междисциплинарном подходе к диагностике и ведению таких пациентов. ■

Литература/References

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Москва: Деловой экспресс, 2016. 768 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Dermatovenerologija 2015: Bolezni kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem. Moscow: Delovoj jekspress, 2016. P. 768. (In Russ.)]
2. Юсупова Л.А., Ильясова Э.И. Красный плоский лишай: современные патогенетические аспекты и методы терапии. Практическая медицина. 2013;1–4(73):13–17. [Yusupova LA, Ilyasova EL. Lichen acuminatus: modern aspects of pathogenesis and therapy methods. Prakticheskaya medicina. 2013;1–4(73):13–17. (In Russ.)]
3. Заболотный А.И. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта (клиника, диагностика, лечение) /А.И. Заболотный, Е.Н. Силантьева. Казань: 2012, 86 с. [Zabolotnyj AI. Krasnyj ploskij lishaj slizistoj obolochki polosti rta (klinika, diagnostika, lechenie) /AI Zabolotnyj, EN Silant'eva. Kazan', 2012, p. 86 (In Russ.)]
4. Фазылова Ю.В., Мушарапова С.И. Красный плоский лишай: проявления в полости рта. Современные принципы диагностики и ле-

- чения. Учебное пособие. Казань: «Конверс», 2014. С. 5–12, 40–45. [Fazylova JuV, Musharapova SI. Krasnyj ploskij lishaj: projavlenija v polosti rta. Sovremennye principy diagnostiki i lechenija. Uchebnoe posobie. Kazan': «Konvers», 2014. Pp. 5–12, 40–45. (In Russ.)]
5. Фазылова Ю.В., Фатихова Р.Р., Блашкова С.Л. Современные принципы лечения проявлений красного плоского лишая на слизистой оболочке рта. Молодой ученый. 2018;24(210):289–293. Доступно: <https://moluch.ru/archive/210/51445/> [Fazylova YUV, Fatihova RR, Blashkova SL. Sovremennye principy lechenija proyavlenij krasnogo ploskogo lishaya na slizistoj obolochke rta. Molodoy uchenyj. 2018;24(210):289–293. Available from: <https://moluch.ru/archive/210/51445/> (In Russ.)]
6. Гилева О.С., Кошкин С.В., Либик Т.В., Городилова Е.А., Халыгина И.Н. Пародонтологические аспекты заболеваний слизистой оболочки полости рта: красный плоский лишай. Пародонтология. 2017;22(3):9–14. [Gileva OS, Koskin SV, Libik TV, Gorodilova EA, Khalygina IN. Periodontal aspects of oral mucosal diseases: lichen planus. Parodontologiya. 2017;22(3):9–14 (In Russ.)]

7. Nico MMS, Fernandes JD, Lourenço SV. Líquen plano oral. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [online]. 2011;86(4):633–643 [Accessed 4.08.2022]. Available from: <https://www.scielo.br/j/abd/a/c7J9XFzKp4HqKq8Wzd5YgZb/?lang=en>. doi: 10.1590/S0365-05962011000400002

8. Боровский Е.В., Машкилейсон А.Л., Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. Москва: Медицина, 1984. 400 с. [Borovskij EV, Mashkilejson AL. *Zabolevaniya slizistoj obolochki polosti rta i gub*. Moscow: Medicina, 1984. P. 400. (In Russ.)].

9. Ханова С.А., Сирак С.В., Копылова И.А., Сирак А.Г. Лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (практические рекомендации). *Современные проблемы науки и образования*. 2013;3:177. Доступно: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=9589> (дата обращения: 03.03.2022). [Hanova SA, Sirak SV, Kopylova IA, Sirak AG. *Lechenie krasnogo ploskogo lishaya slizistoj obolochki polosti rta (prakticheskie rekomendacii)*. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;3:177. Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=9589> (Accessed: 03.03.2022) (In Russ.)].

10. Оскольский Г.И., Загородняя Е.Б., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Загородний А.С., Щеглов А.В. Морфологический анализ красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. *Фундаментальные исследования*. 2011;11:82–85. [Oskolsky GI, Zagorodnyaya EB, Lushnikova EL, Nepomnyashchikh LM, Zagorodny AS, Shcheglov AV. *Morphological analysis of oral lichen planus*. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011;11:82–85 (In Russ.)].

11. Оскольский Г.И., Загородняя Е.Б. Аспекты морфологической диагностики красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2011;18:110–115. [Oskol'skij GI, Zagorodnjaja EB. *Aspekty morfologicheskoi diagnostiki krasnogo ploskogo lishaya slizistoj obolochki polosti rta*. *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii*. 2011;18:110–115. (In Russ.)]

12. Кочурова Е.В., Муханов А.А., Кудасова Е.О., Утюж А.С., Юмашев А.В. Особенности стоматологического статуса у пациентов с плоскоклеточным раком органов полости рта. *Российский стоматологический журнал*. 2017;21(2):117–120. [Kochurova EV, Mukhanov AA, Kudasova EO, Utyuzh AS, Yumashev AV. *The specificity of the dental status in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity*. *Rossijskij stomatologicheskij zhurnal*. 2017;21(2):117–120 (In Russ.)]

13. Ивина А.А. Современные представления о плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта. *Архивпатологии*. 2020;82(3):55–60. [Ivina AA. *Modern perspectives of oral squamous cell carcinoma*. *Arkh Patol*. 2020;82(3):55–60. (In Russ.)]. doi: 10.17116/patol20208203155

14. Ma L, Wang H, Yao H, Zhu L, Liu W, Zhou Z. Bmi1 expression in oral lichen planus and the risk of progression to oral

squamous cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol*. 2013;17(4):327–330. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2013.03.002

15. Mares S, Ben Slama L, Gruffaz F, Goudot P, Bertolus C. Caractère potentiellement malin du lichen plan buccal et des lésions lichénoïdes [Potentially malignant character of oral lichen planus and lichenoid lesions]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale*. 2013;114(5):293–298. (In French). doi: 10.1016/j.revsto.2013.05.007

16. Otero-Rey EM, Suarez-Alen F, Peñamaria-Mallon M, Lopez-Lopez J, Blanco-Carrion A. Malignant transformation of oral lichen planus by a chronic inflammatory process. Use of topical corticosteroids to prevent this progression? *Acta Odontol Scand*. 2014;72(8):570–577. doi: 10.3109/00016357.2014.914570

17. Al-Nasser L, El-Metwally A. Oral lichen planus in Arab countries: a review. *J Oral Pathol Med*. 2014;43(10):723–727. doi: 10.1111/jop.12136

18. Vučićević Boras V, Savage NW, Brailo V, Škrinjar I, Valter K, Alajbeg I, et al. The significance of oral and systemic factors in Australian and Croatian patients with oral lichen planus. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2014;22(2):97–102.

19. Gao Y. [Controversies over the potential malignant nature of oral lichen planus: a pathological view]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2015;50(10):577–580. (In Chinese).

20. Cao J, Jin JQ, Deng DJ, Liu HW. [Determination of human papillomavirus in oral leukoplakia, oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2016;48(1):84–88. (In Chinese).

21. Тиунова Н.В., Янова Н.А. Клинико-эпидемиологическая оценка предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ в крупном промышленном городе на примере Нижнего Новгорода. *Клиническая стоматология*. 2009;3(51):32–34. [Tiunova NV, Janova NA. *Kliniko-jepidemiologicheskaja ocenka predrakovyh zabolevanij slizistoj obolochki polosti rta i krasnoj kajmy gub v krupnom promyshlennom gorode na primere Nizhnego Novgoroda*. *Klinicheskaja stomatologija*. 2009;3(51):32–34 (In Russ.)].

22. Braun KA, Massa L. Oral lichen planus with malignant transformation to invasive squamous cell carcinoma. *Cutis*. 2015;96(3):E12–4.

23. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *J Am Dent Assoc*. 2014;145(1):45–56. doi: 10.14219/jada.2013.10

24. Agha-Hosseini F, Sheykhbahaei N, SadrZadeh-Afshar MS. Evaluation of Potential Risk Factors that contribute to Malignant Transformation of Oral Lichen Planus: A Literature Review. *J Contemp Dent Pract*. 2016;17(8):692–701. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1914

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы, подготовку и написание статьи. Концепция и дизайн статьи, одобрение окончательной версии статьи — А.А. Кубанов; анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — Е.В. Донцова; концепция, дизайн, подготовка текста статьи — С.И. Свищенко; сбор и обработка материала, написание текста статьи — В.А. Михина.

Authors' participation: all authors made a significant contribution to the search and analytical work, preparation and writing of the article. Concept and design, final approving the article — Alexey A. Kubanov, literature analysis, collection and processing of material, writing the text of the article — Elena V. Dontsova, concept, design, preparation of article text — Svetlana I. Svishchenko, collection and processing of material, writing the text of the article — Victoria A. Mikhina.

Информация об авторах

***Донцова Елена Владимировна** — д.м.н., доцент, адрес: Россия, 394036, г. Воронеж, ул. Каляева, д. 19; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-6119-2120>; eLibrary SPIN: 5227-3284; e-mail: Ledn89@mail.ru

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

Свищенко Светлана Игорьевна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8821-7903>; eLibrary SPIN: 5240-0869; e-mail: svischenko@cnikvi.ru

Михина Виктория Алексеевна — врач-дерматовенеролог; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1709-124X>; eLibrary SPIN: 9844-2170; e-mail: docvika1990@mail.ru

Information about the authors

***Elena V. Dontsova** — MD, Dr. Sci. (Med.), assistant professor; address: 19 Kalyaeva street, 394036, Voronezh, Russia; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-6119-2120>; eLibrary SPIN: 5227-3284; e-mail: Ledn89@mail.ru

Alexey A. Kubanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Svetlana I. Svishchenko — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8821-7903>; eLibrary SPIN: 5240-0869; e-mail: svischenko@cnikvi.ru

Victoria A. Mikhina — MD, dermatovenerologist; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1709-124X>; eLibrary SPIN: 9844-2170; e-mail: docvika1990@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 21.04.2022

Принята к публикации: 20.06.2022

Дата публикации: 15.08.2022

Submitted: 21.04.2022

Accepted: 20.06.2022

Published: 15.08.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1338>

Кольцевидная эластолитическая гигантоклеточная гранулема у пациентки с синдромом Элерса–Данлоса

© Гайдина Т.А.^{1,2*}, Пацап О.И.², Таирова Р.Т.^{1,2}

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

² Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства России 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10

В статье представлен клинический случай кольцевидной эластолитической гигантоклеточной гранулемы (КЭГГ) у молодой пациентки с сосудистым типом синдрома Элерса–Данлоса. Первые клинические проявления КЭГГ у пациентки появились на коже в области правой подъягодичной складки около двух лет назад. В последующем появлялись новые высыпания на коже верхних и нижних конечностей в количестве до четырех новых очагов за год. При обращении в поликлинику по месту жительства пациентке проводилась терапия: раствор кальция глюконата 10% 5,0 мл № 10 в/в через день; раствор хлоропирамина гидрохлорид 1,0 мл № 10 в/м через день; наружно на пораженные участки кожи мазь бетаметазон + салициловая кислота наносить 2 раза в сутки 2 недели. На фоне проведенного лечения высыпания не регрессировали. В дальнейшем проводилась наружная терапия такролимусом, 0,1% мазь 2 раза в сутки в виде аппликаций в течение 24 недель без эффекта. Самостоятельно пациентка начала принимать внутрь биологически активную добавку, содержащую в 1 таблетке 400 мг коллагена; 3 типа аминокислот 20 мг; витамины В2 1,1 мг; В6 1,5 мг; кальций пантотенат 5 мг по 2 таблетки в день во время приема пищи. Через месяц после начала применения пациентка отметила незначительное побледнение высыпаний. В настоящий момент пациентка находится под динамическим наблюдением.

Ключевые слова: гранулема кольцевидная, кольцевидная эластолитическая гигантоклеточная гранулема, синдром Элерса–Данлоса, дерматоскопия, микроангиопатия, дефект гена *COL3A1*, наследственные заболевания соединительной ткани, клинический случай.

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

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

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

Для цитирования: Гайдина Т.А., Пацап О.И., Таирова Р.Т. Кольцевидная эластолитическая гигантоклеточная гранулема у пациентки с синдромом Элерса–Данлоса. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(4):85–94. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1338>



Annular elastolytic giant cell granuloma in a patient with Ehlers–Danlos syndrome

© Tatiana A. Gaydina^{1,2*}, Olga I. Patsap², Raisa T. Tairova^{1,2}

¹ Pirogov Russian Scientific Research Medical University
Ostrovityanova str., 1, 117997, Moscow, Russia

² Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of FMBA of Russia
Ostrovityanova str., 1, bldg 10, 117513, Moscow, Russia

The article presents a clinical case of annular elastolytic giant cell granuloma (AEGCG) in a young patient with a vascular type of Ehlers–Danlos syndrome. The first clinical manifestations of AEGCG appeared on the skin in the right subclavian area about two years ago. Subsequently, new rashes appeared on the skin of the upper and lower extremities up to four new foci per year. The patient underwent ambulatory therapy as a solution of calcium gluconate 10% 5.0 ml No 10 i/v in every other day; a solution of chloropyramine hydrochloride 1.0 ml No 10 i/m every other day; betamethasone + salicylic acid ointment applied to the affected areas of the skin 2 times a day for 2 weeks. The treatment was ineffective, the rashes did not regress. External therapy with tacrolimus was carried out next, 0.1% ointment 2 times a day in the form of applications for 24 weeks but also without effect. The patient by herself started to take a dietary supplement containing 400 mg of collagen in 1 tablet; 3 types of amino acids 20 mg; vitamins B2 1.1 mg; B6 1.5 mg; calcium pantothenate 5 mg 2 tablets a day during meals. A month after the start of the application, she noticed a slight paling of the rashes. At the moment, the patient is under follow up.

Keywords: annular granuloma, annular elastolytic giant cell granuloma, Ehlers–Danlos syndrome, dermatoscopy, microangiopathy, *COL3A1* gene defect, hereditary connective tissue diseases, clinical case.

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

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

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

For citation: Gaydina TA, Patsap OI, Tairova RT. Annular elastolytic giant cell granuloma in a patient with Ehlers–Danlos syndrome. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(4):85–94. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1338>



Актуальность

Наблюдение редкого клинического случая развития кольцевидной эластолитической гигантоклеточной гранулемы (КЭГГ) у пациентки с мутацией в гене *COL3A1*, кодирующем коллаген III, показывает сложность дифференциальной диагностики кожных высыпаний на фоне измененной структуры кожи. В отечественной и зарубежной литературе не встречается описания развития КЭГГ на фоне синдрома Элерса–Данлоса (СЭД).

КЭГГ относится к группе эластолитических гранулем, для которых характерны общие патоморфологические характеристики: гранулематозный инфильтрат, отсутствие муцина и очагов некробиоза, эластолиз, эластофагоцитоз [1]. КЭГГ является малоизученным дерматозом, и вопрос нозологической классификации окончательно не определен. В научном сообществе дискутируются влияние инсоляции на развитие КЭГГ [2], роль в патогенезе заболевания хронической инфекции, саркоидоза, эндокринных нарушений, сахарного диабета, длительного приема лекарственных средств [1, 3]. Определенная роль в патогенезе КЭГГ может принадлежать микроангиопатии, приводящей к деградации соединительной ткани. Кроме того, возможны первичный дегенеративный процесс в соединительной ткани с ответной гранулематозной реакцией, а также лимфоцитарно-опосредованная иммунная реакция, активизирующая макрофаги [4].

Синдром Элерса–Данлоса (СЭД) (син. «гиперэластичность кожи», “*Cutis hyperelastica*”, несовершенный десмогенез Русакова, синдром Черногубова–Элерса–Данлоса) — это наследственная мезенхимальная дисплазия, гетерогенная группа наследственных заболеваний с проявлениями со стороны кожи, опорно-двигательного аппарата и других органов [5, 6]. Болезнь развивается в связи с дефектами молекулярной структуры коллагена, поражая соединительную ткань организма. Одним из наиболее распространенных типов СЭД, для которых расшифрован генетический дефект, является сосудистый тип (*Vascular*) СЭД, вызванный дефектом гена *COL3A1*, участвующего в синтезе коллагена III типа [7]. Люди с сосудистым типом СЭД имеют очень тонкую кожу с просвечивающейся кровеносной сетью. Сосудистый тип СЭД считается опасным из-за риска профузных кровотечений из внутренних органов или разрывов кровеносных сосудов.

Описание случая

В ФБГУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства к дерматовенерологу обратилась пациентка Р. 2003 г. рождения с жалобами на высыпания на коже верхних и нижних конечностей.

Anamnesis morbi: высыпания появились два года назад. Обращалась в поликлинику по месту жительства, где был поставлен диагноз псориаз. Назначено лечение: раствор кальция глюконата 10% 5,0 мл № 10 в/в через день; раствор хлоропирамина гидрохлорид 1,0 мл № 10 в/м через день; наружно на пораженные участки кожи мазь бетаметазон + салициловая кислота наносить 2 раза в сутки 2 недели. На фоне назначенного лечения высыпания не регрессировали. Было принято решение взять биопсию с очага на правой руке. Заключение: патогистологические изменения носят характер слабо выраженного поверхностного дерматита с умеренной гиперпролиферацией эпидермиса, наиболее соответ-

ствуют простому лихену Видаля. Признаков псориаза, кольцевидной гранулемы в пределах доставленного материала не обнаружено. Пациентке было назначено: наружно такролимус, 0,1% мазь 2 раза в сутки в виде аппликаций в течение 24 недель. В течение трех месяцев терапия без эффекта. Самостоятельно начала принимать внутрь биологически активную добавку (БАД), содержащую в 1 таблетке 400 мг коллагена; 3 типа аминокислот 20 мг; витамины В2 1,1 мг; В6 1,5 мг; кальция пантотенат 5 мг по 2 таблетки в день во время приема пищи. Через месяц после начала применения отметила побледнение высыпаний. В настоящий момент продолжает принимать БАД (с октября 2020 г.).

Anamnesis vitae: родилась в срок от физиологически протекающей беременности. Родила и развивалась по возрасту. В настоящий момент учится в институте. Наличие у родственников кожных заболеваний — отрицает. У родственников по отцу сахарный диабет второго типа. Наличие в анамнезе туберкулеза, вирусного гепатита, венерических заболеваний отрицает. Прививки по возрасту. Травмы, операции отрицает. Избыточную инсоляцию отрицает. В десятилетнем возрасте при проведении диагностической гастроскопии произошло кровоизлияние в глаз. Перенесенные заболевания: ОРВИ, ветряная оспа. Аллергологический анамнез не отягощен.

Status praesens: общее состояние больной удовлетворительное. Вес: 46 кг. Рост: 151 см. Кожный покров тонкий, полупрозрачный с выраженным сосудистым рисунком. Акрогерия (рис. 1). В области подмышечных



Рис. 1. Тонкая кожа с просвечивающейся кровеносной сетью, акрогерия. Руки пациентки прижимают марлевые тампоны в местах взятия биопсии

Fig. 1. Thin skin with translucent blood network, acrogeria. The patient's hands pressed the biopsy sites with gauze swabs

впадин кожа гиперпигментирована и незначительно утолщена. Видимые слизистые оболочки нормальной окраски. На коже пациентки присутствуют распространенные кольцевидные высыпания. Со слов пациентки, вначале на коже появлялись пятна, которые постепенно в течение нескольких месяцев увеличивались до 3–5 см. Затем в центральной части очага кожа постепенно становилась нормальной, а периферическая часть сохранялась в виде колец, приподнятых над кожей. Субъективных ощущений, зуда высыпания не вызывали, пациентка жаловалась только на эстетический дискомфорт.

Status localis: патологический кожный процесс носит распространенный характер. Всего на коже пациентки около 10 кольцеобразных очагов поражения размером от 1 до 5 см в диаметре. Высыпания в основном локализованы на коже конечностей, располагаются относительно симметрично. Высыпания представлены мелкими, до 0,3 см в диаметре, соприкасающимися, плотными, полушаровидными, слегка уплощенными блестящими дермальными папулами красного цвета, расположенными кольцевидно на коже предплечий и голени, на коже над суставами, три очага расположены в паховой области. Внутри колец кожа не изменена (рис. 2). Прослеживается динамика изменения очагов поражения в паховой области за 5 месяцев без применения наружной терапии.

Предварительный диагноз: L92.0 — Гранулема кольцевидная.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Результат нейрогенетического обследования: обнаружена патогенетическая гетерозиготная мутация: *COL3A1*, с. 3500 G > T, р. (G1167V), коллаген типа III альфа 1, интенсивность 62. Данная специфическая мутация присутствует у пациентов с СЭД, тип IV, аутосомно-доминантный.

Консультация ревматолога: СЭД, IV тип (сосудистый), аутосомно-доминантный тип наследования (гетерозиготная мутация в гене *COL3A1*). Гипермобильный синдром (9 баллов по шкале Бейтона). Лакунарные очаговые изменения глиозного характера в лобных и теменных областях головного мозга. Симптоматическая фокальная эпилепсия (состоявшийся эпилептический приступ 06.11.2021). Миопия слабой степени, астигматизм. Гиперменорея.

Данных за системные заболевания соединительной ткани в настоящее время нет, иммуноблот на антинуклеарные антитела отрицательный. Поражение ЦНС обусловлено основным заболеванием (СЭД).

Консультация невролога: МКБ-10 G40.8. Структурная фокальная эпилепсия с билатеральным тонико-клоническим приступом и фокальным приступом без нарушения осознанности. СЭД, тип IV (аутосомно-доминантный).

МРТ головного мозга от 04.08.2021: картина многочисленных очагов измененного сигнала в перивентрикулярном и глубоком белом веществе лобных и теменных долей глиозного характера (сосудистые проявления СЭД). По данным МРТ от 2012 г. перенесенный инсульт в скорлупе справа неизвестной давности.

Видео-ЭЭГ-мониторирование: 4 часа от 04.08.2021 эпилептиформная активность не зарегистрирована.



Рис. 2. Фотография сделана 04.09.2021. На коже в области правой подъягодичной складки видны кольцевидные высыпания, образованные мелкими, соприкасающимися, плотными, полушаровидными, слегка уплощенными блестящими дермальными папулами красного цвета
Fig. 2. The photo was taken on 04.09.2021. There are ring-shaped rashes on the skin in right area under the buttocks, formed by small, contiguous, dense, hemispherical, slightly flattened shiny red dermal papules

В настоящее время принимает ламотриджин 100 мг в сутки с конца августа 2021 г., на этом фоне приступов не отмечалось.

Лабораторные и инструментальные исследования: УЗИ лимфатических сосудов, эхокардиография, электрокардиография, копрологическое исследование, общий анализ мочи, анализ крови и мочи на медь без патологии. Иммунохемилюминесцентный анализ крови на маркеры аутоиммунных заболеваний: аутоантитела класса IgG к высокоочищенным ядерным антигенам не обнаружены. Лекарственный мониторинг на ламотриджин (ламиктал): нет токсического эффекта. Бактериологическое исследование на патогенные грибы из очагов поражения на коже: роста нет, при микроскопии элементы гриба не обнаружены.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований, выходящие за границы референсных значений, отражены в табл. 1.

Прижизненное патологоанатомическое исследование биопсийного материала: для верификации диагноза высыпаний на коже были проведены две панч-биопсии из разных очагов, биоптат брался на границе здоровой и пораженной кожи.

Макроскопическое описание: биоптат № 1 — округлый фрагмент ткани светло-серого цвета, диаметром

Таблица 1. Результаты лабораторных и инструментальных исследований, выходящие за границы референсных значений
Table 1. Results of laboratory and instrumental studies that go beyond the limits of reference values

| Лабораторные и инструментальные исследования | Результаты |
|---|--|
| УЗИ органов брюшной полости, почек | Реактивные изменения паренхимы поджелудочной железы, признаки перенесенного спленита |
| Исследование на <i>Helicobacter pylori</i> | <i>Helicobacter pylori</i> , 13С-уреазный тест: 16,17% (считается положительным при >4,5) |
| Иммунохимические исследования на <i>Helicobacter pylori</i> | АТ к <i>H. Pylori</i> >5,79 U/ml, положительный (референсные значения 0,00–0,89) |
| Общий (клинический) анализ крови | RDW-CV коэф. вариации ширины распредел. эритроцитов <11,4% (норма 11,5–14,5); PLT тромбоциты <132*10 ⁹ /л (норма 150–450) |
| Биохимический анализ крови | Билирубин общий 67,5 мкмоль/л (норма 3,4–17,1) |
| Диагностика иммунопатологии | Иммуноглобулин Е 274,0 МЕ/мл (норма 0–100 МЕ/мл) |

0,2 см. Биоптат № 2 — округлый фрагмент ткани светло-серого цвета, диаметром 0,2 см.

Микроскопическое описание: биоптат № 1 (правая нога) — фрагмент кожи с очаговым гиперкератозом, субэпителиально — пролиферация мелких сосудов капиллярного типа, лимфогистиоцитарный инфильтрат с наличием многоядерных гигантских клеток, без видимого некробиоза. При окраске по Маллори субэпителиально в дерме были обнаружены фрагментированные эластические волокна, несколько утолщенные коллагеновые волокна, а также фагоцитирующие гигантские многоядерные клетки. При окраске PAS не было выяв-

лено отложений муцина (рис. 3–5). Биоптат № 2 (левая нога) — фрагмент кожи с очаговым гиперкератозом, субэпителиально — пролиферация мелких сосудов капиллярного типа. При окраске по Маллори субэпителиально в дерме были обнаружены фрагментированные эластические волокна, несколько утолщенные коллагеновые волокна, а также фагоцитирующие гигантские многоядерные клетки. При окраске PAS не было выявлено отложений муцина (рис. 6–9). Заключение прижизненного патологоанатомического исследования: гистоморфологическая картина соответствует кольцевидной эластолитической гигантоклеточной гранулеме.



Рис. 3. А — кольцеобразный очаг на правой голени размером 3 см в диаметре, стрелкой 1 указано место взятия биоптата. В — дерматоскопическая картина высыпаний на границе со здоровой кожей

Fig. 3. A — an annular focus on the right shin measuring 3 cm in diameter, arrow 1 indicates the location of the biopsy. B — dermoscopic picture of rashes on the border with healthy skin

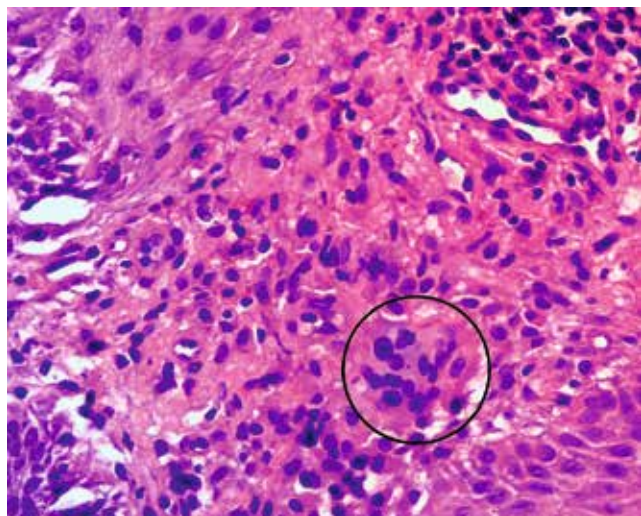


Рис. 4. Фрагмент дермы с наличием рассеянного лимфоцитарного инфильтрата, гигантской многоядерной клетки (внутри черной линии). Отмечается отложение гранул гемосидерина, полнокровные сосуды капиллярного типа, участки акантолиза, деградированные эластические волокна. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 4. A fragment of the dermis with the presence of a scattered lymphocytic infiltrate, a giant multinucleated cell (circled with a black line). There is deposition of hemosiderin granules, fullness of capillary vessels, acantholysis sites, degraded elastic fibers. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$

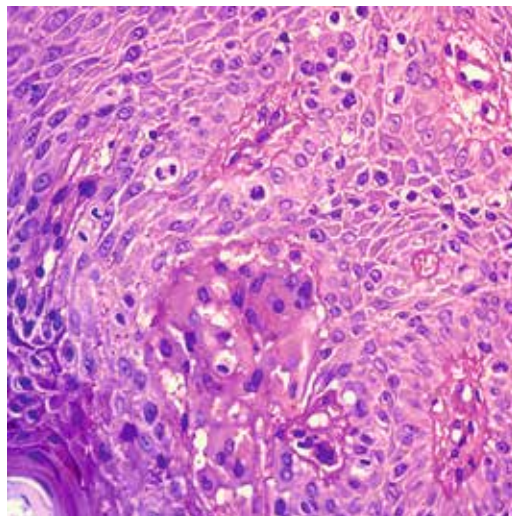


Рис. 5. Дистрофические и реактивные изменения эпидермиса, выраженная митотическая активность. В дерме отсутствует отложение муцина. Окраска PAS, $\times 400$

Fig. 5. Dystrophic and reactive changes of the epidermis, pronounced mitotic activity. There is no mucin deposition in the dermis. PAS stain, $\times 400$



Рис. 6. А — четыре кольцеобразных очага на левой голени, максимальный очаг размером 2,5 см в диаметре, стрелкой 1 указано место взятия биоптата. В — дерматоскопическая картина высыпаний на границе со здоровой кожей

Fig. 6. А — four ring-shaped foci on the left shin, the maximum focus is 2.5 cm in diameter, arrow 1 indicates the location of the biopsy. В — dermatoscopic picture of rashes on the border with healthy skin

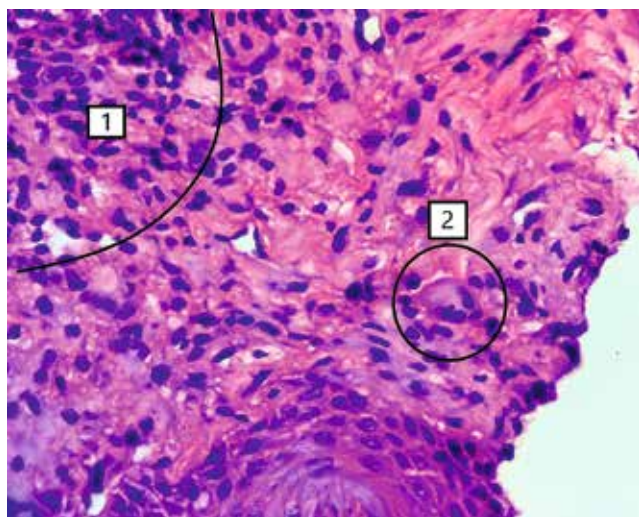


Рис. 7. В дерме фрагменты коллагеновых и эластических волокон с деформацией и фрагментацией, лимфоцитарный инфильтрат (область 1), гигантская многоядерная клетка (область 2). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 7. In the dermis, fragments of collagen and elastic fibers with deformation and fragmentation, lymphocytic infiltrate (region 1), giant multinucleated cell (region 2). Staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$

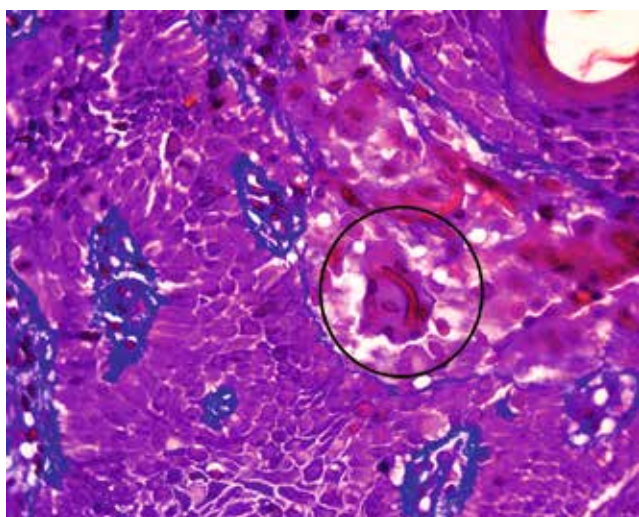


Рис. 8. Эластофагоцитоз. Субэпидермально обнаружена гигантская многоядерная клетка с интрацитоплазматическим включением фрагмента эластического волокна. Окраска по Маллори, $\times 400$

Fig. 8. Elastophagocytosis. A giant multinucleated cell with intracytoplasmic inclusion of an elastic fiber fragment was found subepidermally. Mallory stain, $\times 400$

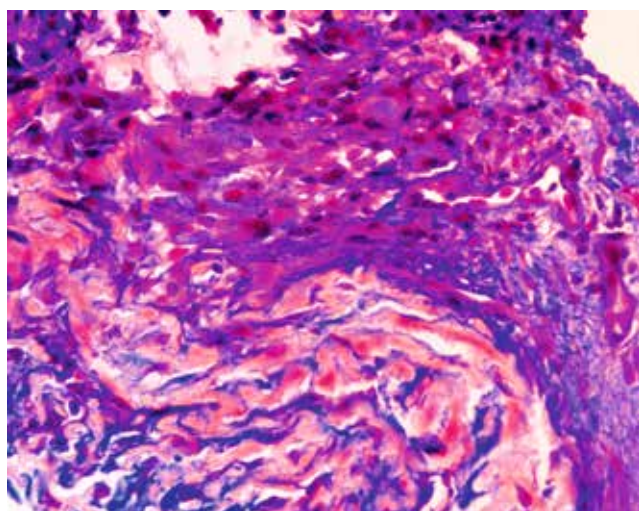


Рис. 9. Эластолиз. Умеренная гипертрофия и деформация коллагеновых волокон, деформационные изменения и дезорганизация эластических волокон в дерме. Окраска по Маллори, $\times 400$

Fig. 9. Elastolysis. Moderate hypertrophy and deformation of collagen fibers, degenerative changes and disorganization of elastic fibers in the dermis. Mallory stain, $\times 400$

Заключительный диагноз

Синдром Элерса–Данлоса, IV тип (сосудистый), аутосомно-доминантный тип наследования (гетерозиготная мутация в гене *COL3A1*). Гипермобильный синдром. Лакунарные очаговые изменения глиозного характера в лобных и теменных областях головного мозга. Симптоматическая фокальная эпилепсия. Миопия слабой

степени, астигматизм. Гиперменорея. Кольцевидная эластолитическая гигантоклеточная гранулема.

Обсуждение

Описанный клинический случай отражает сложность дифференциальной диагностики кожных заболеваний при сосудистом типе СЭД, когда структура кожи у пациентов изменена за счет микроангиопатии, приводящей к деградации соединительной ткани, и проявления кожных заболеваний могут быть нетипичными. До обращения в ФБГУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА пациентке ставились диагнозы: псориаз, простой лишен Видаля, проводилась системная и наружная терапия без положительной динамики. Диагноз КЭГГ был поставлен нами по данным прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного материала, при этом при исследовании препаратов, окрашенных рутинными окрасками (гематоксилином и эозином), патоморфологическая картина вызвала сомнения. Морфологическая диагностика проводилась в два этапа:

- 1-й этап. Оценка морфологической картины в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином (выявлены изменения, соответствующие гранулеме кольцевидной);
- 2-й этап. Оценка морфологической картины в препаратах после использования специальных методов окрашивания на соединительную ткань и муцин (выявлены специфические для КЭГГ признаки: наличие лимфогистиоцитарного инфильтрата с многоядерными гигантскими клетками, без видимого некробиоза или отложений муцина, наличие эластических волокон, образовавшихся в результате эластофагоцитоза гигантскими клетками).

Учитывая сложность патоморфологической дифференциальной диагностики КЭГГ и ГК, дополнительные методы окрашивания обязательно использовать с це-

Таблица 2. Основные дифференциальные патоморфологические критерии ГК и КЭГГ (цит. по Mistry A.M. и соавт. 2020 [3])
 Table 2. The main differential pathomorphological criteria of GA and AEGCG (quoted by Mistry A.M. et al. 2020 [3])

| Патоморфологические признаки | Кольцевидная эластолитическая гигантоклеточная гранулема | Гранулема кольцевидная |
|--------------------------------|---|--|
| Тип гранулемы | Непалисадный, интерстициальный, саркоидный | Палисадный (частокольный) |
| Расположение гранулемы | Только поверхностная дерма | Поверхностная и/или глубокая дерма |
| Многоядерные гигантские клетки | Гигантские клетки с 12 ядрами | Гигантские клетки содержат +/- 3 ядра |
| Наличие муцина | Отсутствует | Присутствует |
| Некробиоз | Отсутствует | Присутствует |
| Локализация поражений | В основном области, подверженные солнечному облучению | Различные области |
| Эластические волокна | Обильное количество по периферии гранулемы, меньшее количество внутри, ассоциировано с рубцеванием внутри гранулемы | Умеренное количество внутри и вокруг гранулемы, без рубцевания |

люю верификации патологического процесса. Основные дифференциальные патоморфологические критерии ГК и КЭГГ по данным литературы представлены в табл. 2 [3].

При проведении дифференциально-диагностического поиска учитывались также клиническая картина заболевания (мелкие, соприкасающиеся, плотные, дермальные папулы красного цвета, расположенные кольцевидно), отсутствие субъективных жалоб у пациентки, женский пол, молодой возраст, характер и локализация высыпаний. Однако клинически кожные высыпания у пациентки не имели специфичных признаков КЭГГ и наиболее соответствовали ГК.

В настоящий момент этиология и патогенез КЭГГ остаются неизвестными. Существует несколько гипотез развития КЭГГ. Согласно актинической гипотезе солнечное излучение является триггером, который вызывает избирательное повреждение эластиновых волокон в верхней и средней части дермы. В результате дегенерированная ткань становится мишенью для аутоиммунного клеточно-опосредованного ответа (преимущественно CD4+-клеток), который пытается восстановить поврежденную кожу, но приводит к гранулематозному воспалению [8]. T. Muramatsu с соавт. и A. Ishibashi с соавт. описали развитие кожных проявлений КЭГГ в областях, не подвергавшихся солнечному облучению [9, 10]. D. Kiken с соавт. проводили 4-дневный тест на солнечную провокацию пациенту с уже существующей актинической гранулемой, однако новые кожные высыпания не появились [2]. Кожные проявления у представленной нами пациентки локализовались в областях, не подверженных избыточному солнечному облучению, а также в областях, которые всегда закрыты от солнца. Согласно воспалительной гипотезе разрушение эластиновых волокон вызвано непосредственно гранулематозным воспалением [11]. В литературе отмечается возможная связь КЭГГ с эндокринными заболеваниями, инфекционными заболеваниями, различными сосудистыми поражениями [1, 3]. В доступных открытых отечественных и зарубежных источниках не встречается описания КЭГГ на фоне СЭД. Сосудистый тип СЭД обусловлен мутацией в гене *COL3A1*, кодирующем синтез коллагена III, который необходим для нормального формирования кровеносных сосудов и полых органов. Большинство му-

таций, вызывающих изменения в *COL3A1*, представляют собой замены глицина, которые разрушают тройную спиральную обмотку, тем самым изменяя структурную целостность коллагена III из-за неправильно свернутого проколлагена III и нарушая секрецию функционально зрелых молекул [12]. Возможно, микроангиопатия при СЭД спровоцировала развитие КЭГГ.

Поиск эффективного лечения КЭГГ в настоящий момент продолжается. Клинических рекомендаций по терапии КЭГГ, в том числе генерализованной формы, не разработано. КЭГГ, как ГК, считаются заболеваниями, которые могут проходить самопроизвольно [13], поэтому оценка эффективности любого лечения затруднена [14]. Описан опыт применения противомаларийных препаратов и триналаста в комбинации с местными или пероральными стероидами для терапии генерализованной КЭГГ с частичным успехом [15]. Перспективным направлением поиска терапии КЭГГ является комбинированное лечение, которое успешно применяется отечественными дерматовенерологами для лечения ГК: дальняя длинноволновая ультрафиолетовая терапия и низкоинтенсивная лазерная терапия инфракрасного спектра [16].

Отдельного внимания заслуживает развитие у пациентки эпилепсии на фоне СЭД. Патологические механизмы, приводящие к эпилепсии при СЭД, неясны. Некоторые авторы выдвигают гипотезу, что основная причина эпилепсии при СЭД — наличие поражений головного мозга в результате генетической аномалии соединительной ткани [17].

Заключение

Кожные высыпания на фоне измененной структуры кожи у коморбидных пациентов могут быть нетипичны. С учетом особенностей течения сосудистого типа СЭД необходим мультидисциплинарный подход к пациентам и динамическое наблюдение специалистами, включая терапевтов, ревматологов, кардиологов, дерматологов, генетиков, пульмонологов, педиатров, неврологов. Описанный клинический случай свидетельствует о целесообразности разработки эффективной и безопасной терапии КЭГГ, поскольку проявления СЭД разнообразны и затрагивают многие органы и системы, а продолжительность жизни пациентов может быть снижена. ■

Литература/References

1. Патрушев А.В., Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Клинико-морфологические особенности эластолитических гранулем. Вестник дерматологии и венерологии. 2014;90(4):58–67. [Patrushev AV, Khairutdinov VR, Belousova IE, Samtsov AV. Clinical and morphological features of elastolytic granulomas. Vestnik dermatologii i venerologii. 2014;90(4):58–67. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-4-58-67
2. Kiken DA, Shupack JL, Soter NA, Cohen DE. A provocative case: phototesting does not reproduce the lesions of actinic granuloma. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2002;18(6):315–316. doi: 10.1034/j.1600-0781.2002.02773.x
3. Mistry AM, Patel R, Mistry M, Menon V. Annular Elastolytic Giant Cell Granuloma. Cureus. 2020;12(11):e11456. doi: 10.7759/cureus.11456
4. Харчилава М.Г., Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Клинико-патоморфологические изменения кожи при кольцевидной гранулеме. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(2):8–14. [Kharchilava MG, Khayrutdinov VR, Belousova IE, Samtsov AV. Kliniko-patomorfologicheskie izmeneniya kozhi pri kol'tsevidnoy granuleme. Vestnik dermatologii i venerologii. 2019;95(2):8–14. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-8-14
5. The Ehlers–Danlos Society. 2022. Available from: <https://www.ehlers-danlos.com>
6. Miller E, Grosel JM. A review of Ehlers–Danlos syndrome. Journal of the American Academy of Physician Assistants. 2020;33(4):23–28. doi: 10.1097/01.JAA.0000657160.48246.91
7. Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. Gene. 2019;707:151–171. doi: 10.1016/j.gene.2019.05.003
8. O'Brien J.P. Actinic granuloma. An annular connective tissue disorder affecting sun- and heat-damaged (elastotic) skin. Arch Dermatol. 1975;111(4):460–466. doi: 10.1001/archderm.111.4.460
9. Muramatsu T, Shirai T, Yamashina Y, Sakamoto K. Annular elastolytic giant cell granuloma: an unusual case with lesions arising in non-sun-exposed areas. J Dermatol. 1987;14(1):54–58. doi: 10.1111/j.1346-8138.1987.tb02996.x
10. Ishibashi A, Yokoyama A, Hirano K. Annular elastolytic giant cell granuloma occurring in covered areas. Dermatologica. 1987;174(6):293–297. doi: 10.1159/000249202
11. O'Brien J.P. Actinic granuloma: the expanding significance. An analysis of its origin in elastotic (“aging”) skin and a definition of necrobiotic (vascular), histiocytic, and sarcoid variants. Int J Dermatol. 1985;24(8):473–490. doi: 10.1111/j.1365-4362.1985.tb05826.x
12. Chiarelli N, Ritelli M, Zoppi N, Colombi M. Cellular and Molecular Mechanisms in the Pathogenesis of Classical, Vascular, and Hypermobile Ehlers–Danlos Syndromes. Genes. 2019;10(8):609. doi: 10.3390/genes10080609
13. Wolff K, Johnson RA. Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology. 6th ed. McGraw-Hill; 2009
14. Patrizi A, Gurioli C, Neri I. Childhood granuloma annulare: A review. Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia. 2014;149:663–674.
15. Burlando M, Herzum A, Cozzani E, Paudice M, Parodi A. Can Methotrexate be a successful treatment for unresponsive generalized annular elastolytic giant cell granuloma? Case report and review of the literature. Dermatol Ther. 2021;34(1):e14705. doi: 10.1111/dth.14705
16. Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Свищенко С.И., Жилова М.Б., Нefeldова М.А., Пугнер А.С. Комбинированная терапия диссеминированной формы кольцевидной гранулемы. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(1):34–44. [Karamova AE, Znamenskaya LF, Svishchenko SI, Zhilova MB, Nefeldova MA, Pugner AS. Kombinirovannaya terapiya disseminirovannoy formy kol'tsevidnoy granulemy. Vestnik dermatologii i venerologii. 2020;96(1):34–44. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv549-2020-96-1-34-44
17. Cortini F, Villa C. Ehlers–Danlos syndromes and epilepsy: An updated review. Seizure. 2018;57:1–4. doi:10.1016/j.seizure.2018.02.013

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Т.А. Гайдина; сбор и обработка материала — Т.А. Гайдина, О.И. Пацап, Р.Т. Таирова; написание текста — Т.А. Гайдина, О.И. Пацап; редактирование — Т.А. Гайдина.

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 A. Gaydina; collection and processing of material — Tatiana A. Gaydina, Olga I. Patsap, Raisa T. Tairova. Text writing — Tatiana A. Gaydina, Olga I. Patsap; editing — Tatiana A. Gaydina.

Информация об авторах

***Гайдина Татьяна Анатольевна** — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 117997, г. Москва, улица Островитянова, д. 1; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>; eLibrary SPIN: 5216-2059; e-mail: doc429@yandex.ru

Пацап Ольга Игоревна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4620-3922>; eLibrary SPIN: 6460-1758; e-mail: cleosnake@yandex.ru

Таирова Раиса Таировна — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4174-7114>; e-mail: info@fccps.ru

Information about the authors

***Tatiana A. Gaydina** — MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor; address: 1 Ostrovityanova street, 117997, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>; eLibrary SPIN: 5216-2059; e-mail: doc429@yandex.ru

Olga I. Patsap — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4620-3922>; eLibrary SPIN: 6460-1758; e-mail: cleosnake@yandex.ru

Raisa T. Tairova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4174-7114>; e-mail: info@fccps.ru

Статья поступила в редакцию: 20.06.2022

Принята к публикации: 13.07.2022

Дата публикации: 15.08.2022

Submitted: 20.06.2022

Accepted: 13.07.2022

Published: 15.08.2022

Для заметок

Для заметок
