

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, № 5
Vol. 98, 2022, No. 5

www.vestnikdv.ru/jour



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

Научно-практический рецензируемый журнал
Т. 98, № 5, 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, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6,
ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России
Тел.: +7 (499) 785-20-96
E-mail: vestnik@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

Менеджер по рекламе

Волкова А.Р.
Тел.: +7 (499) 785-20-21
E-mail: karapetyan@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. Красноезвездная, д. 7а

Подписка

АО «Почта России». Подписной индекс — ПС618
ООО «Агентство «Книга-Сервис». Подписной индекс — Е33098
ООО «Урал-Пресс Округ». Подписной индекс — 14074

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. 5, 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 ПИ No. ФС77-60448 dated
December 30, 2014

Editorial Address

Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow
tel.: +7 (499) 785-20-96
e-mail: vestnik@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

Advertising Manager

Volkova A.R.
tel.: +7 (499) 785-20-21
e-mail: karapetyan@cnikvi.ru

Free price

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

Run: 4600 copies

Printed by "RIMMINI"
Address: Krasnozvezdnaya str., 7a, 603104, Nizhny Novgorod

Subscription

Catalog of the "Press of Russia". Subscription index — ПС618
BOOK SERVICE agency. Subscription index — E33098
Ural-Press Okrug directory. Subscription index — 14074

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 Editor-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

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

КУБАНОВ А.А., БОГДАНОВА Е.В.
Результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в 2019–2021 гг. в Российской Федерации

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

АРТАМОНОВА О.Г., КАРАМОВА А.Э., ЧИКИН В.В., КУБАНОВ А.А.
Значение HLA-B27 в патогенезе псориатического артрита

ХАЙРУТДИНОВ В.Р., БЕЛОУСОВА И.Э., СОКОЛОВСКИЙ Е.В., КОХАН М.М., КАРАМОВА А.Э.
К вопросу о пересмотре терминологии и классификации токсидермий

АБУДУЕВ Н.К., ПЛАХОВА К.И., КАТУНИН Г.Л.
Современный взгляд на синдром красной мошонки

СОРОКИНА Е.В., БИШЕВА И.В.
Роль клеток врожденной иммунной системы при псориазе

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СНАРСКАЯ Е.С., БРАТКОВСКАЯ А.В.
Инновационный филлагринол-содержащий эмомент

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ДРОЖДИНА М.Б., БОБРО В.А.
Механизмы патогенеза розацеа. Фенотипический подход к терапевтической тактике

БЕЛОУСОВА И.Э., СУЛИМА Д.Л., ШПИЛЮК Р.Г., СУЛЕЙМАНОВА С.С., ГОРБУНОВ Ю.Г., БЛЮМ Н.М.
Редкий случай кожной коллагенозной васкулопатии у больного хронической HCV-инфекцией 1b субтипа

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

МАРТЫНОВ А.А., ВЛАСОВА А.В., СВИЩЕНКО С.И.
Клинический случай дебюта листовидной пузырчатки на фоне вакцинации против коронавирусной инфекции (COVID-19)

СМОЛЪЯННИКОВА В.А., АЛЕКСАНДРОВА А.К., ФИЛАТОВ А.В.
Лентиго-меланома, ассоциированная с синдромом Лезера–Трела

ORGANIZATION OF HEALTH CARE
AND EPIDEMIOLOGY

ALEXEY A. KUBANOV, ELENA V. BOGDANOVA
Performance results of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenereology in 2019–2021 in the Russian Federation

REVIEW

OLGA G. ARTAMONOVA, ARFENYA E. KARAMOVA,
VADIM V. CHIKIN, ALEXEY A. KUBANOV
HLA-B27 and its role in the pathogenesis of psoriatic arthritis

VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, IRENA E. BELOUSOVA,
EVGENY V. SOKOLOVSKIY, MUZA M. KOKHAN,
ARFENYA E. KARAMOVA
Revisiting the question of toxidermia classification

NAZIRBEK K. ABUDUYEV, XENIA I. PLANOVA, GEORGIY L. KATUNIN
Current state of the red scrotum syndrome

EKATERINA V. SOROKINA, IRINA V. BISHEVA
The role of cells of the innate immune system in psoriasis

ORIGINAL STUDIES

ELENA S. SNARSKAYA, ANNA V. BRATKOVSKAYA
Novel filagrinol-containing emollient

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

MARIANNA B. DROZHDINA, VARVARA A. BOBRO
Mechanisms of rosacea pathogenesis. A phenotypic approach to therapeutic tactics

IRENA E. BELOUSOVA, DMITRII L. SULIMA, RADA G. SHPILUYK,
SAFURA S. SULEJMANOVA, YURI G. GORBUNOV,
NATALIA M. BLUM
Rare case of cutaneous collagenous vasculopathy in a patient with chronic HCV infection 1b subtype

CLINICAL CASE REPORTS

ANDREY A. MARTYNOV, ANNA V. VLASOVA,
SVETLANA I. SVISHCHENKO
A clinical case of the debut of pemphigus foliaceus against the background of vaccination against coronavirus infection (COVID-19)

VERA A. SMOLYANNIKOVA, ALEXANDRA K. ALEXANDROVA,
ANDREY V. FILATOV
Lentigo melanoma associated with Leser-Trélat syndrome

18

34

45

53

59

65

90

98

107

117

<https://doi.org/10.25208/vdv1337>

Результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в 2019–2021 гг. в Российской Федерации

© Кубанов А.А., Богданова Е.В.*

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

В статье представлены результаты анализа динамики ресурсов и показателей деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в Российской Федерации в 2019–2021 гг. Отражено изменение показателей обеспеченности населения Российской Федерации врачами-дерматовенерологами. Представлены показатели обеспеченности населения Российской Федерации круглосуточными и дневными дерматовенерологическими койками. Проведено сравнение объемов медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», оказанной населению Российской Федерации в 2021 г. в амбулаторных, стационарных условиях и в условиях дневных стационаров, с таковыми до пандемии. Представлена динамика показателей заболеваемости населения Российской Федерации инфекциями, передаваемыми половым путем, а также распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки, в том числе в различных возрастных группах, на протяжении рассматриваемого периода.

Ключевые слова: дерматовенерология, ресурсы, работа койки, инфекции, передаваемые половым путем, болезни кожи и подкожной клетчатки

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

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

Для цитирования: Кубанов А.А., Богданова Е.В. Результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в 2019–2021 гг. в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(5):18–33. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1337>



Performance results of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenereology in 2019–2021 in the Russian Federation

© Alexey A. Kubanov, Elena V. Bogdanova*

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

The article presents the results of analysis of resources and performance rates of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenereology over 2019–2021 in the Russian Federation. The changes in the rates of provision of the population of the Russian Federation with dermatovenereologists are reflected. The rates of provision of the population of the Russian Federation with round-the-clock and daytime dermatovenereological beds are presented. The rates of dermatovenereologic medical care provided to the population of the Russian Federation in 2021 in outpatient, inpatient and day hospital conditions were compared with those before the pandemic. The dynamics of incidence of sexually transmitted infections as well as dynamics of prevalence and incidence of skin and subcutaneous tissue disorders among the population of the Russian Federation, and specifically in different age groups, during the period under review is presented.

Keywords: dermatovenereology, resources, bed rates, sexually transmitted infections, skin disorders

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

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

For citation: Kubanov AA, Bogdanova EV. Performance results of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenereology in 2019–2021 in the Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(5):18–33. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1337>



Ресурсы медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология»

В 2021 г. оказание медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» населению Российской Федерации осуществлялось на базе профильных медицинских организаций — 118 кожно-венерологических диспансеров и 8 центров специализированной медицинской помощи; на базе 103 отделений и 3041 кабинета областных, краевых, республиканских, окружных, центральных районных, районных, городских, специализированных больниц, центров; в клиниках научно-исследовательских институтов и высших учебных заведений.

По итогам года количество кожно-венерологических диспансеров было сокращено на 1, со 119 в 2020 г. до 118 в 2021 г. Количество центров специализированной медицинской помощи в 2021 г. осталось без изменений. Количество дерматовенерологических кабинетов было уменьшено на 54, с 3095 в 2020 г. до 3041 в 2021 г. Количество дерматовене-

рологических отделений было уменьшено на 5, со 108 в 2020 г. до 103 в 2021 г.

В 2021 г. в Российской Федерации продолжилось сокращение числа физических лиц врачей-дерматовенерологов, с 8030 в 2019 г. до 7818 в 2020 г. и 7558 в 2021 г. (рис. 1).

Обеспеченность населения РФ врачами-дерматовенерологами в 2021 г. уменьшилась до 0,52 на 10 тыс. населения, без учета лиц, находящихся в декретном или долгосрочном отпуске, — до 0,47 на 10 тыс. населения. В 2019 г. аналогичные показатели находились на уровне 0,55 и 0,49 на 10 тыс. населения соответственно (рис. 2).

Одновременно продолжилось нарастание коэффициента совместительства врачей-дерматовенерологов: с 1,14 в 2019 г. до 1,15 в 2020 г. и 1,16 в 2021 г.

Укомплектованность медицинских организаций врачами-дерматовенерологами, составлявшая 85% в 2019 г., в 2020–2021 гг. оставалась на уровне 83%, в том числе амбулаторных подразделений — 83%, стационарных — 85%. Таким образом, укомплекто-

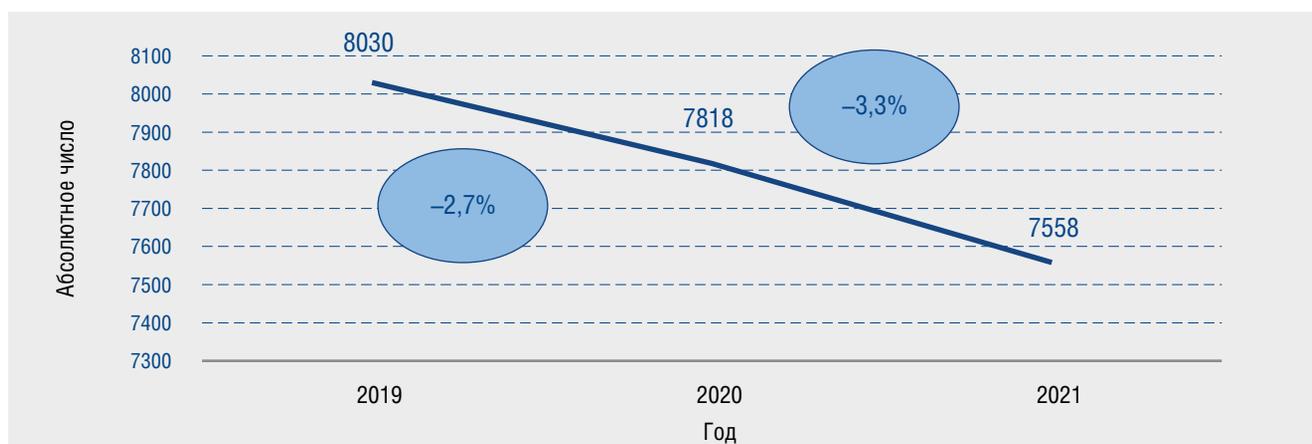


Рис. 1. Число физических лиц врачей-дерматовенерологов в Российской Федерации, 2019–2021 гг.

Fig. 1. Number of dermatovenerologists in the Russian Federation, 2019–2021

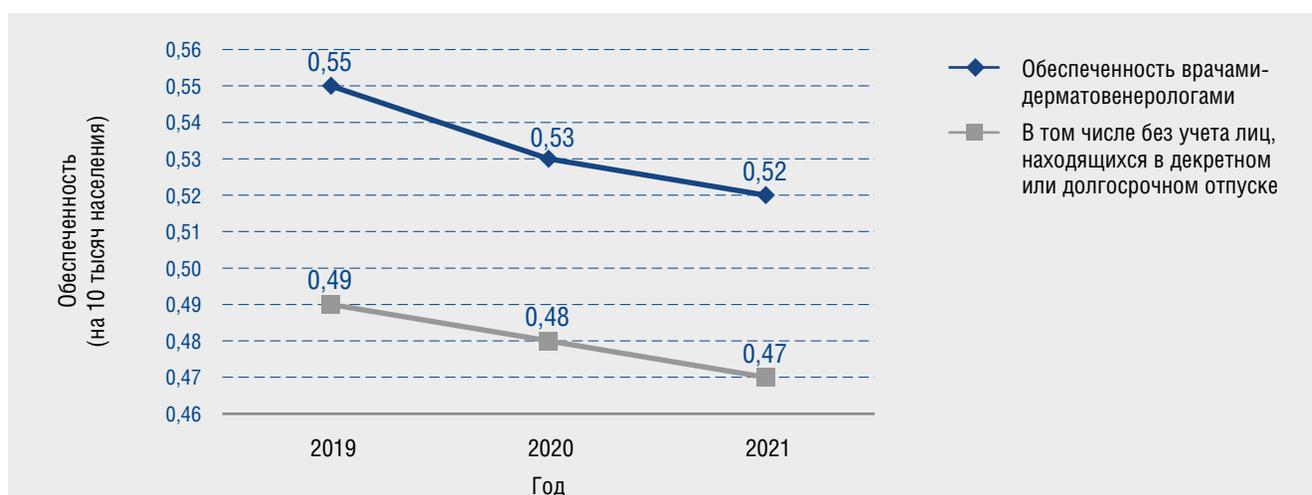


Рис. 2. Обеспеченность населения Российской Федерации врачами-дерматовенерологами, 2019–2021 гг.

Fig. 2. Number of dermatovenerologists per 10.000 population in the Russian Federation, 2019–2021

ванность должностями врачей-дерматовенерологов подразделений, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в 2021 г. не достигает целевого показателя 86%, установленного паспортом национального проекта «Здравоохранение».

В 2021 г. 5,2% врачей-дерматовенерологов имели свидетельство об аккредитации, 95,5% — сертификат специалиста. Из общего числа физических лиц врачей-дерматовенерологов (7558) квалификационную категорию имели 3445 (45%) специалистов (в 2020 г. — 46%), в том числе высшую — 2353 (31%) врача, первую — 778 (10%), вторую — 314 (4%).

Результаты работы врачей-дерматовенерологов в амбулаторных условиях

После снижения в 2020 г. в 2021 г. наблюдается рост числа посещений к врачам-дерматовенерологам. Общее число посещений в 2021 г. составило 35 535 118, на 11,5% больше, чем в 2020 г. (31 862 355 посещений). Тем не менее этот показатель существенно, на 13,6%, ниже допандемийного — 41 122 078 посещений в 2019 г. (рис. 3).

В 2021 г. по сравнению с 2020 г. число посещений по поводу заболеваний взрослыми увеличилось на 7%, с 14 418 349 до 15 440 500; детьми — на 8%, с 4 117 026 до 4 464 010. В значительно большей степени возросло число профилактических посещений, как детьми — на 27%, с 3 668 376 до 4 659 870, так и взрослыми — на 14%, с 9 658 604 до 10 970 738. Тем не менее допандемийные объемы оказания амбулаторной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», как профилактической, так и по поводу заболеваний, достигнуты не были.

Результаты деятельности круглосуточных стационаров

В течение 2021 г. в ряде субъектов Российской Федерации было сохранено перепрофилирование дерматовенерологического коечного фонда для оказания

медицинской помощи больным новой коронавирусной инфекцией, проведенное в 2020 г.; в некоторых регионах перепрофилирование дерматовенерологических коек было проведено в 2021 г. В регионах с благоприятной динамикой эпидемиологической ситуации по новой коронавирусной инфекции было осуществлено обратное перепрофилирование коечного фонда и возобновление плановой работы дерматовенерологических круглосуточных стационаров.

На конец 2021 г. коечный фонд круглосуточных стационаров дерматовенерологического профиля в Российской Федерации составил 7844 койки. После сокращения коечного фонда с 8878 коек в 2019 г. до 7499 в 2020 г. (на 15,5%) в 2021 г. общее число коек было увеличено на 5%.

Обеспеченность населения Российской Федерации круглосуточными дерматовенерологическими койками после снижения с 0,60 на 10 тыс. населения в 2019 г. до 0,51 в 2020 г. в 2021 г. увеличилась до 0,54 на 10 тыс. населения (рис. 4).

В 2021 г. в круглосуточных стационарах были развернуты 5062 дерматологические койки для взрослых, 1009 дерматологических коек для детей, 1723 венерологические койки для взрослых и 50 венерологических коек для детей. Динамика числа коек по профилю в 2019–2021 гг. представлена на рис. 5.

Число пролеченных в 2021 г. на круглосуточных дерматовенерологических койках больных составило 152 746, на 15% больше, чем в 2020 г. (133 327), однако на 18% меньше числа пролеченных в 2019 г. — 186 115 (рис. 6).

По итогам 2021 г. было достигнуто увеличение показателя работы койки до 279 дней — на 10% выше показателя 2020 г. (253 дня). Тем не менее показатель работы круглосуточной дерматовенерологической койки все еще существенно ниже, на 11%, аналогичного показателя 2019 г. (312 дней).

Средняя длительность пребывания больного на круглосуточной дерматовенерологической койке

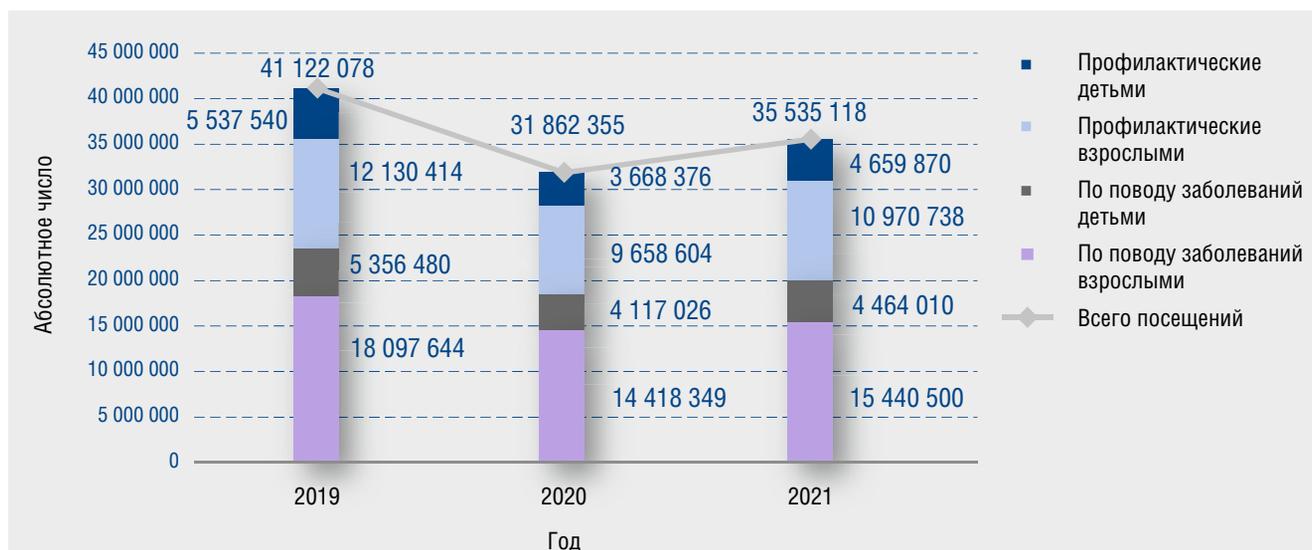


Рис. 3. Число и структура посещений врачей-дерматовенерологов в 2019–2021 гг.

Fig. 3. Number and distribution of outpatient visits to dermatovenerologists, 2019–2021



Рис. 4. Обеспеченность населения Российской Федерации круглосуточными дерматовенерологическими койками, 2019–2021 гг.
 Fig. 4. Number of 24-hour dermatovenerologic beds per 10.000 population of the Russian Federation, 2019–2021

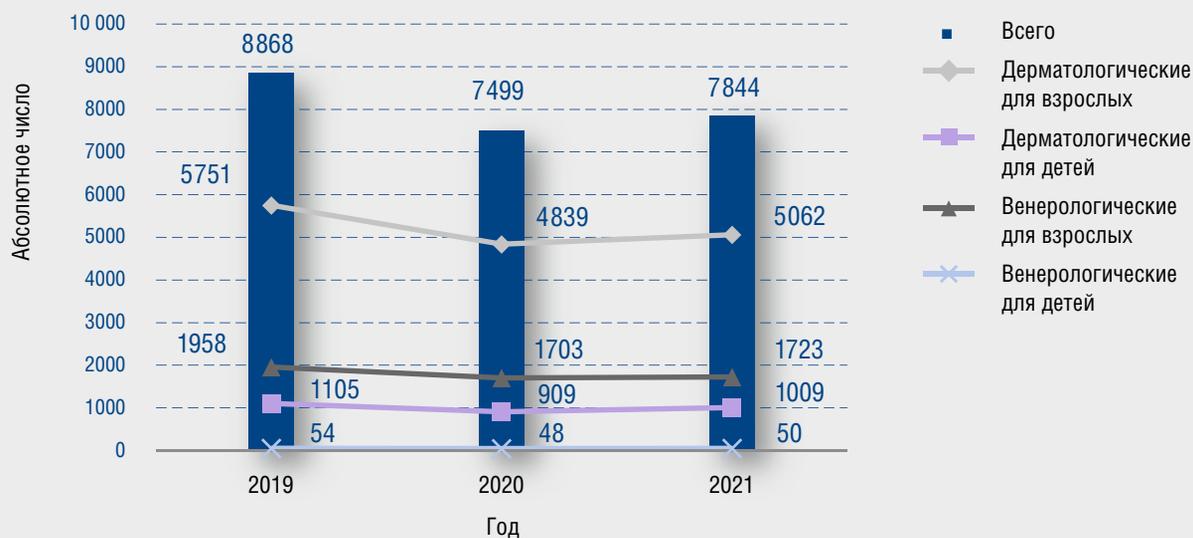


Рис. 5. Коечный фонд круглосуточных дерматовенерологических стационаров, 2019–2021 гг.
 Fig. 5. Number and distribution of 24-hour dermatovenerologic beds, 2019–2021

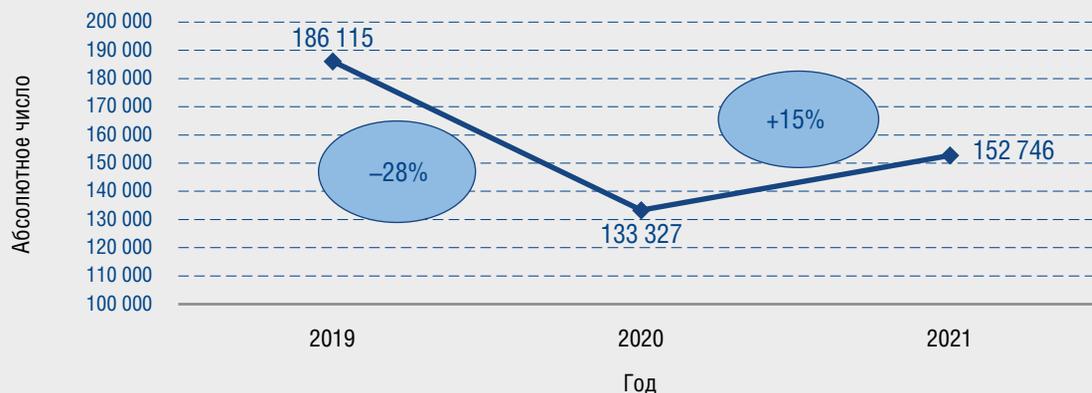


Рис. 6. Число пролеченных на круглосуточных дерматовенерологических койках больных, 2019–2021 гг.
 Fig. 6. Number of patients treated in 24-hour dermatovenerological beds, 2019–2021

сократилась с 14,3 дня в 2019 г. и 13,6 дня в 2020 г. до 13 дней в 2021 г. Оборот койки в 2021 г. несколько увеличился, составив 21 — выше, чем в 2020 г. (19), но все еще ниже, чем в 2019 г. (22).

Результаты деятельности дневных стационаров

Общее количество коек и койко-мест, развернутых в дневных стационарах дерматовенерологического профиля, в 2021 г. составило 6233, на 4% больше, чем в 2020 г. (5993), и на 3% меньше, чем в 2019 г. (6452) (рис. 7).

Обеспеченность населения РФ дерматовенерологическими койками и койко-местами дневных стационаров в 2021 г. по сравнению с 2020 г. повысилась, составив 0,42 на 10 тыс. населения, но не достигла уровня 2019 г. (0,44 на 10 тыс. населения) (рис. 8).

Динамика численности коечного фонда дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных и амбулаторных условиях, представлена на рис. 9 и 10 соответственно.

В 2021 г. в дневных стационарах всего было пролечено 159 340 пациентов: 73 501 в стационарных условиях и 85 839 в амбулаторных. Число пациентов, пролеченных в дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, по отношению к аналогичному показателю 2020 г. возросло на 18,5% и практически достигло такового в 2019 г. (87 202 пациента). Число пациентов, пролеченных в дерматовенерологических дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, по отношению к предыдущему году увеличилось на 23,4%, но все же на 10% ниже такового в 2019 г. (81 739 пациентов) (рис. 11).

В 2021 г. число проведенных пациентами койко-дней увеличилось до 1 851 148: 914 060 дней было проведено пациентами в дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, и 937 088 — в амбулаторных условиях (рис. 12).

В 2021 г. работа койки дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую

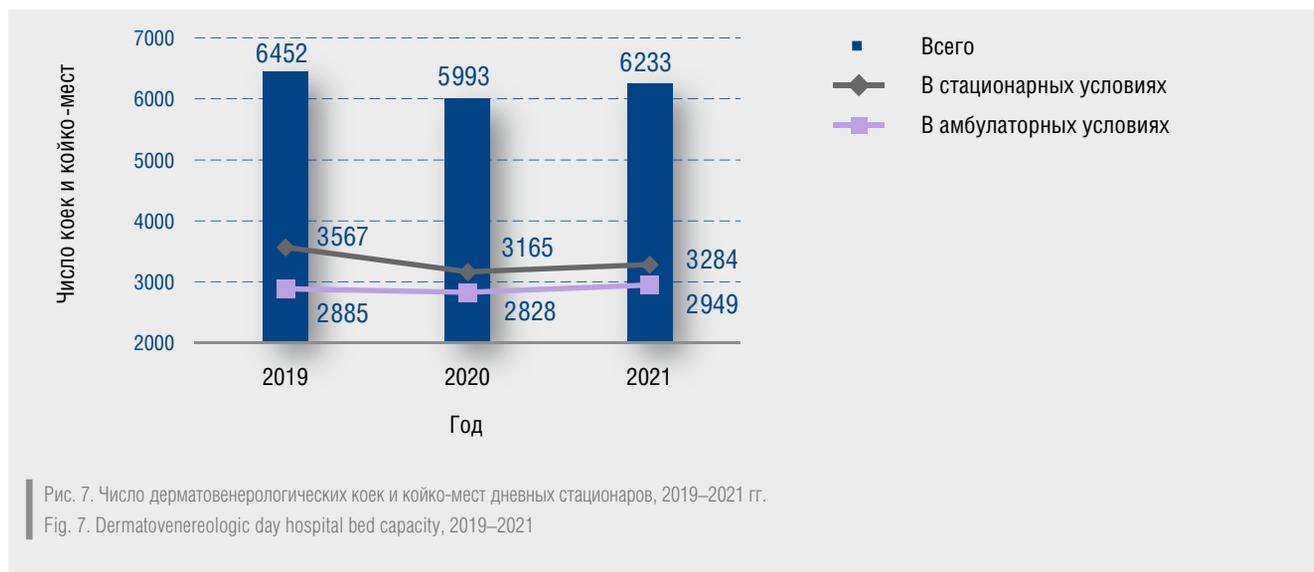


Рис. 7. Число дерматовенерологических коек и койко-мест дневных стационаров, 2019–2021 гг.

Fig. 7. Dermatovenereologic day hospital bed capacity, 2019–2021

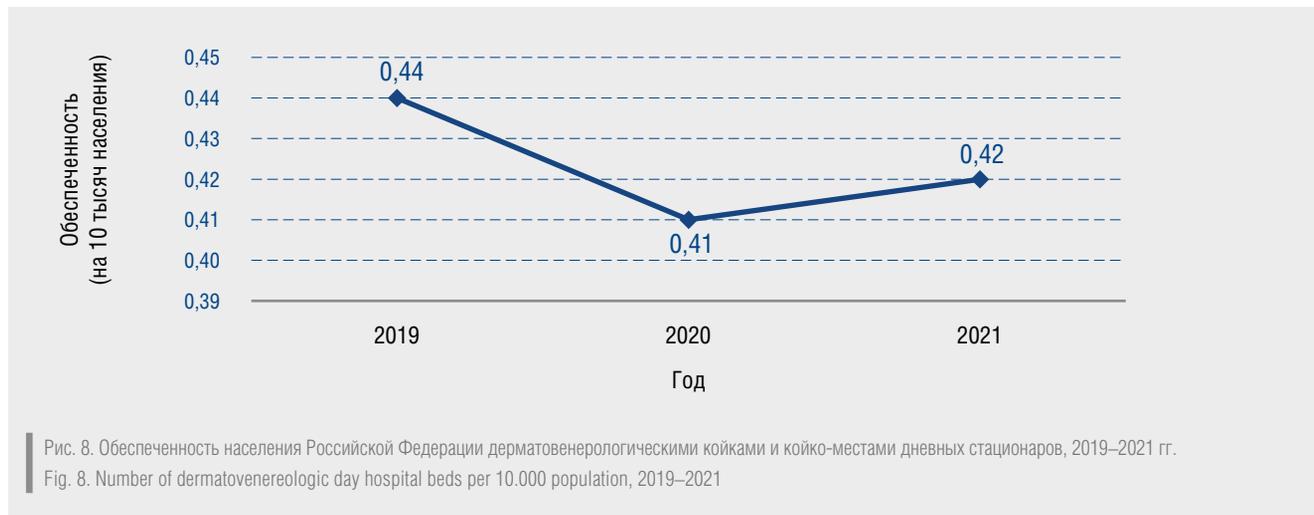


Рис. 8. Обеспеченность населения Российской Федерации дерматовенерологическими койками и койко-местами дневных стационаров, 2019–2021 гг.

Fig. 8. Number of dermatovenereologic day hospital beds per 10.000 population, 2019–2021



Рис. 9. Коечный фонд дерматовенерологических дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, 2019–2021 гг.

Fig. 9. Inpatient dermatovenereologic day hospital bed capacity, 2019–2021



Рис. 10. Коечный фонд дерматовенерологических дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, 2019–2021 гг.

Fig. 10. Outpatient dermatovenereologic day hospital bed capacity, 2019–2021

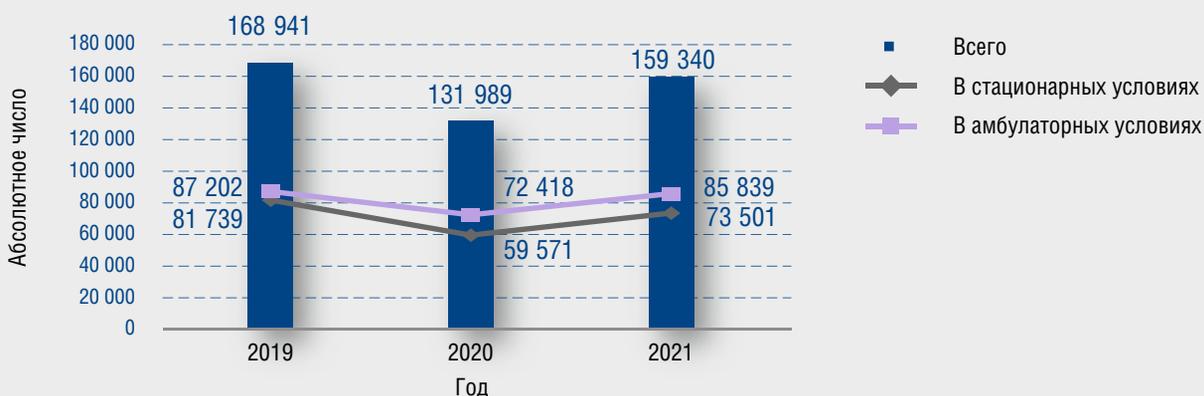


Рис. 11. Число пролеченных больных в дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных и амбулаторных условиях, 2019–2021 гг.

Fig. 11. Number of patients treated in dermatovenereologic day hospitals (inpatient and outpatient), 2019–2021



Рис. 12. Число проведенных больными пациенто-дней в дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных и амбулаторных условиях, 2019–2021 гг.

Fig. 12. Number of days spent by patients in dermatovenereologic day hospitals (inpatient and outpatient), 2019–2021

помощь в стационарных условиях, составила 264 дня, в амбулаторных условиях — 280 дней, прирост показателей по отношению к показателям 2020 г. составил 19 и 12% соответственно. Несмотря на большой прирост показателя работы койки дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, показатель работы койки дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в 2021 г. превысил показатель занятости койки 2019 г. (269 дней) (рис. 13).

Средняя длительность пребывания больного на койке дневных стационаров осталась на уровне 2020 г., составив 12,4 дня в дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, и 10,9 дня — в амбулаторных условиях (рис. 14).

Оборот койки дневных стационаров в 2021 г. по отношению к 2020 г. увеличился с 18 до 21 (в стационарных условиях) и с 23 до 26 (в амбулаторных условиях) (рис. 15).

Заболееваемость инфекциями, передаваемыми половым путем

В 2021 г. в Российской Федерации всего зарегистрировано 130 959 вновь выявленных случаев инфекций, передаваемых половым путем, что на 1% больше, чем в 2020 г. (129 704 случая). Показатель заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в отчетном году находится на уровне 89,6 на 100 тыс. населения (2020 г. — 88,7). Прирост показателя заболеваемости по отношению к 2020 г. составил 1,0% (рис. 16).

В 2021 г. зарегистрировано всего 21 152 случая сифилиса с вновь установленным диагнозом, показатель заболеваемости всеми формами сифилиса составил 14,5 на 100 тыс. населения (2020 г. — 15 313 случаев, заболеваемость 10,5 на 100 тыс. населения). Можно отметить существенный прирост показателя заболеваемости сифилисом в 2021 г., составивший 38,1% по отношению к 2020 г., в результате которого показатель заболеваемости почти достиг уровня 2019 г. (15,0 на 100 тыс. населения) (рис. 18).

Однако этот прирост преимущественно связан с ростом числа случаев сифилиса, выявленных среди



Рис. 13. Динамика показателя работы дерматовенерологической койки (койко-места) дневных стационаров, 2019–2021 гг.

Fig. 13. Dermatovenereologic day hospitals bed occupancy, 2019–2021

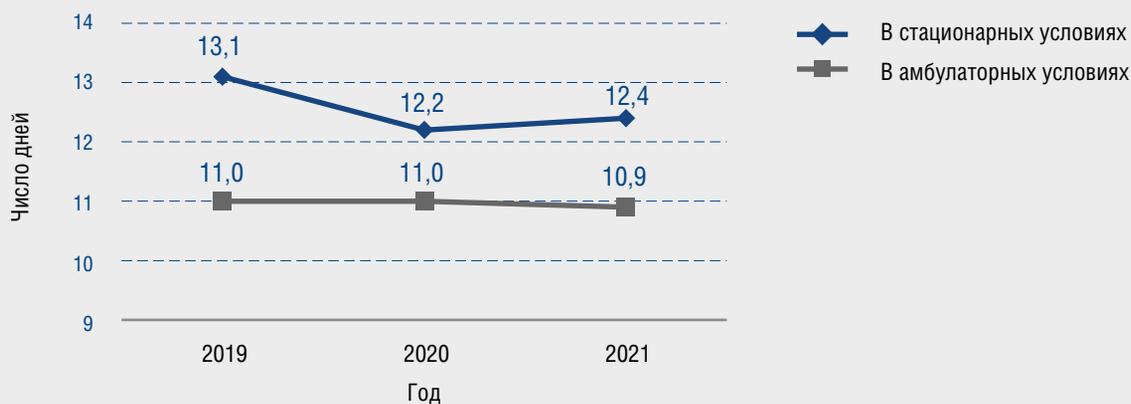


Рис. 14. Средняя длительность пребывания больных на дерматовенерологической койке дневных стационаров, 2019–2021 гг.

Fig. 14. Mean duration of stay in dermatovenerologic day hospitals, 2019–2021

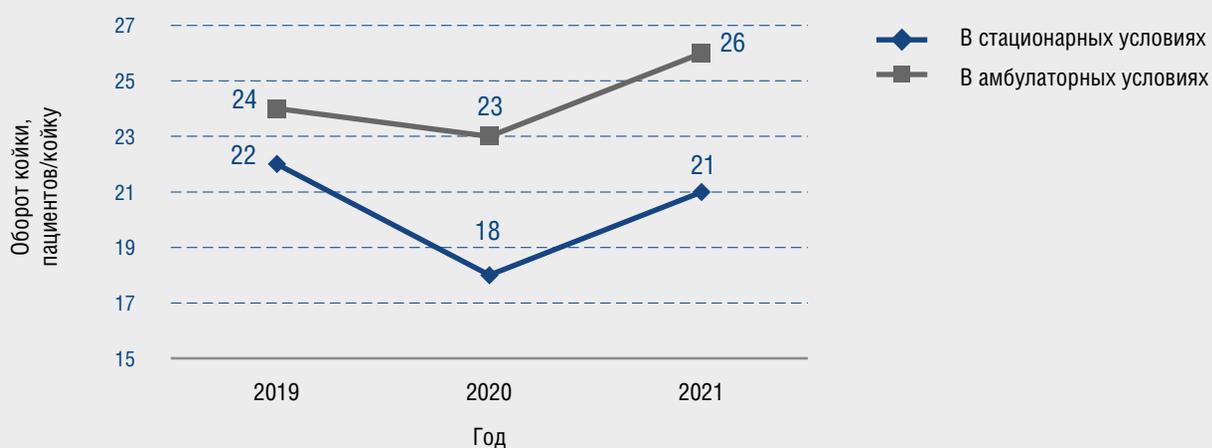


Рис. 15. Оборот дерматовенерологической койки дневных стационаров, 2019–2021 гг.

Fig. 15. Dermatovenerologic day hospital bed turnover, 2019–2021

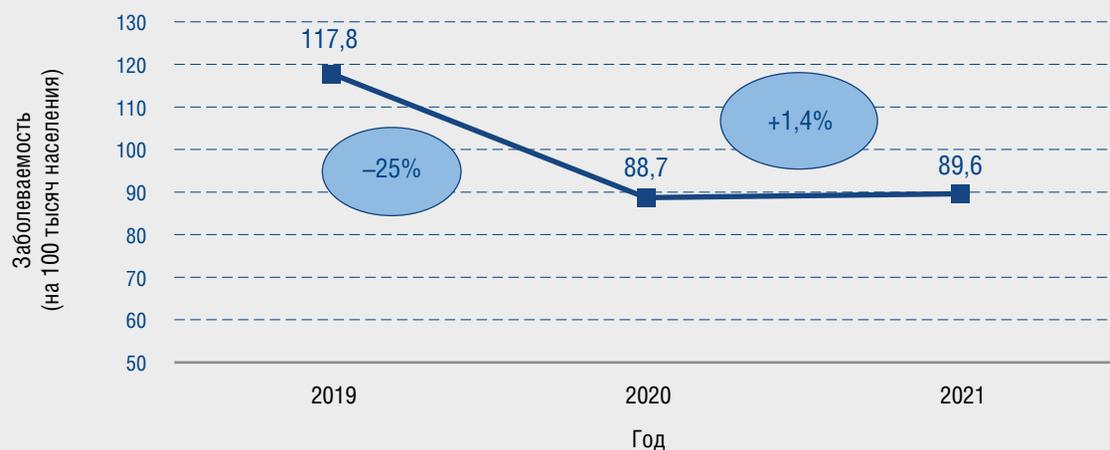


Рис. 16. Заболеваемость населения Российской Федерации инфекциями, передаваемыми половым путем, 2019–2021 гг.

Fig. 16. Incidence of sexually transmitted infections in the Russian Federation, 2019–2021

иностранных граждан: из 21 152 зарегистрированных в 2021 г. случаев сифилиса только 13 442 случая (64%) были выявлены среди граждан Российской Федерации, а 7710 случаев (36%) были выявлены среди иностранных граждан. В 2021 г. число случаев сифилиса, зарегистрированных среди граждан Российской Федерации, увеличилось на 7%. Увеличение же числа случаев сифилиса, выявленных среди иностранных граждан, в 2021 г. стало почти трехкратным (в 2,8 раза): с 2801 случая в 2020 г. до 7710 (рис. 17).

Заболеемость ранними формами сифилиса в 2021 г. зарегистрирована на уровне 6,1, заболеемость поздними формами — на уровне 5,3, другими и неуточненными формами — на уровне 3,1 на 100 тыс. населения (рис. 18). Прирост заболеемости ранними формами сифилиса в 2021 г. по отношению к 2020 г. составил 15%, поздними — 77%, другими и неуточненными — 41%.

В 2021 г. сохранилась динамика снижения общего числа зарегистрированных случаев сифилиса среди детей в возрасте 0–14 лет. Всего в этой возрастной группе было зарегистрировано 50 случаев сифилиса,

что на 6 случаев меньше, чем в 2020 г. (56 случаев), и на 31 — чем в 2019 г. (81 случай) (рис. 19). Показатель заболееваемости сифилисом детей 0–14 лет в 2021 г. составил 0,19 на 100 тыс. соответствующего населения. Число зарегистрированных в этой возрастной группе населения случаев приобретенного сифилиса сократилось с 62 в 2019 г. до 41 — в 2020 и 29 — в 2021 г.

Общее число зарегистрированных в 2021 г. случаев врожденного сифилиса составило 24, из них 21 случай врожденного сифилиса был зарегистрирован среди детей в возрасте 0–1 года, 1 случай — среди детей 15–17 лет и 2 случая — среди взрослых. Число зарегистрированных случаев врожденного сифилиса в 2021 г. превышает такое же как в 2020 г. (15 случаев), так и в 2019 г. (20 случаев) (рис. 20). Показатель заболееваемости врожденным сифилисом детей 0–14 лет в 2021 г. равен 0,08 на 100 тыс. соответствующего населения.

Среди детей в возрасте 15–17 лет в 2021 г. было зарегистрировано 118 случаев сифилиса, на 21 случай больше, чем в 2020 г. (97 случаев) (рис. 21). Показатель заболееваемости сифилисом детей 15–17 лет составил 2,6 на 100 тыс. соответствующего населения.

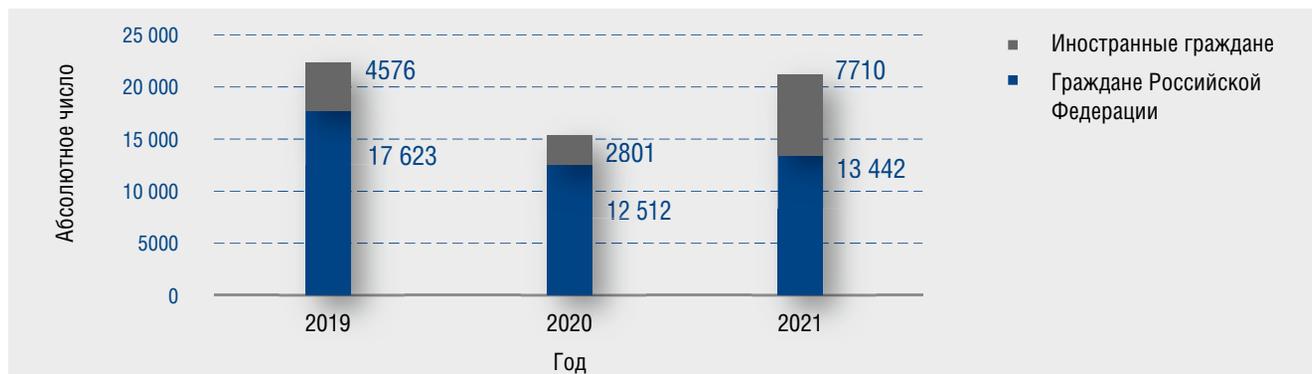


Рис. 17. Число случаев сифилиса, зарегистрированных среди граждан Российской Федерации и иностранных граждан, 2019–2021 гг.

Fig. 17. Number of syphilis cases reported among Russian and foreign citizens, 2019–2021

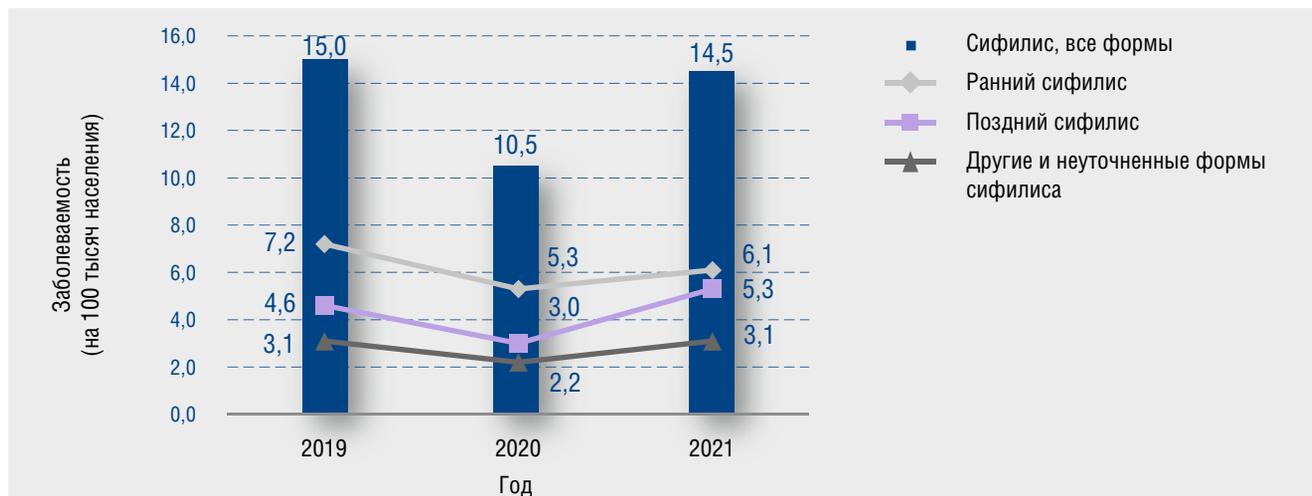
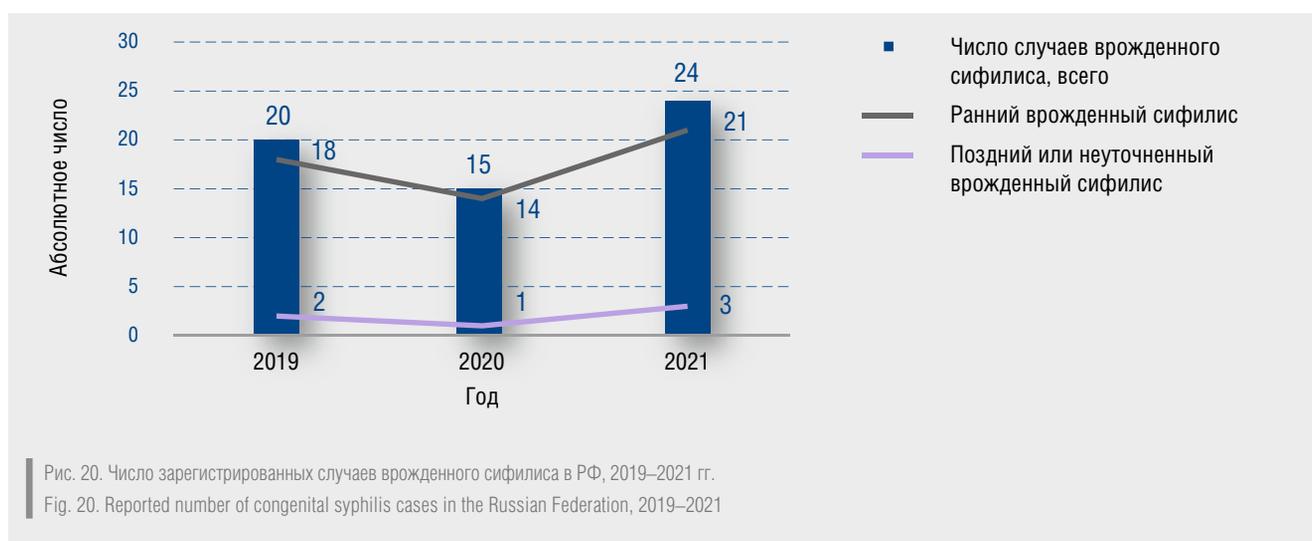
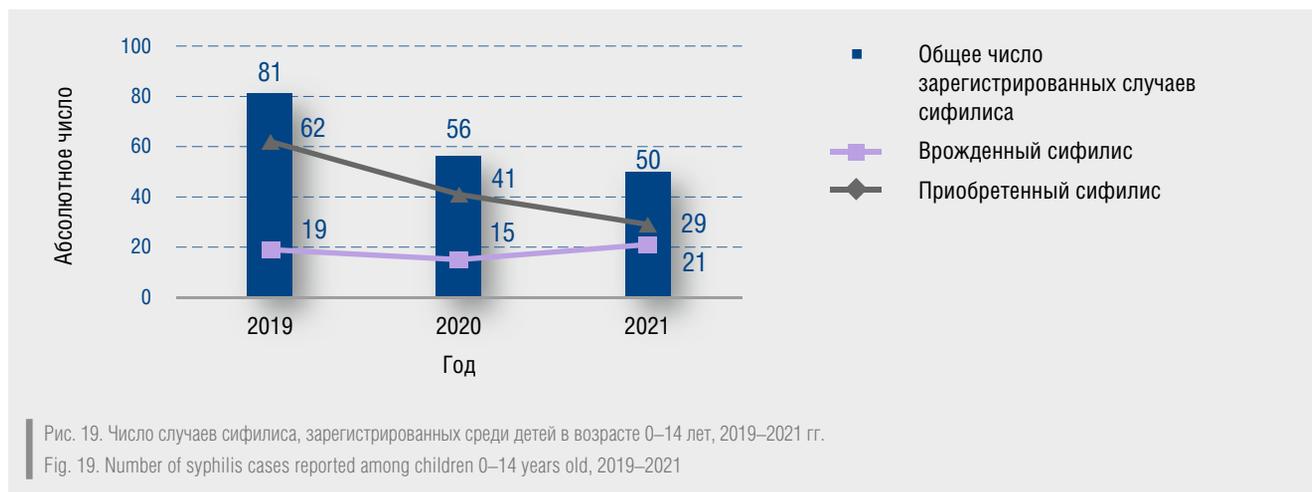


Рис. 18. Заболеемость различными формами сифилиса в Российской Федерации, 2019–2021 гг.

Fig. 18. Syphilis incidence in the Russian Federation, 2019–2021



В 2021 г. в Российской Федерации был зарегистрирован 10 791 случай гонококковой инфекции с вновь установленным диагнозом, что на 10,6% больше, чем в 2020 г. (9761). Показатель заболеваемости гонококковой инфекцией всего населения увеличился на 10,4%, до 7,4 на 100 тыс. населения (2020 г. — 6,7 на 100 тыс. населения).

В отличие от динамики заболеваемости населения Российской Федерации сифилисом и гонококковой инфекцией в 2021 г. продолжилось снижение показателей заболеваемости трихомонозом, хламидийной инфекцией и аногенитальной герпетической вирусной инфекцией: заболеваемость трихомонозом зарегистрирована на уровне 24,6 (2020 г. — 26,5), хламидийной инфекцией — 17,8 (2020 г. — 19,4), аногенитальной герпетической инфекцией — 8,3 (2020 г. — 8,7) на 100 тыс. населения. Показатель заболеваемости аногенитальными (венерическими) бородавками, 17,0 на 100 тыс. населения в 2021 г., повысился незначительно по отношению к показателю предыдущего года (16,9 на 100 тыс. населения).

В 2021 г. по отношению к 2020 г. снижение заболеваемости трихомонозом составило 7%, хламидийными инфекциями — 8%, аногенитальной герпетической

вирусной инфекцией — 5%. Заболеваемость аногенитальными (венерическими) бородавками увеличилась на 1% (рис. 22).

Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки

В 2021 г. всего было зарегистрировано 7 495 207 заболеваний болезнями кожи и подкожной клетчатки, из них 5 194 315 — с впервые в жизни установленным диагнозом (в 2020 г. — 7 201 029 и 4 978 994 соответственно). Число зарегистрированных заболеваний болезнями кожи и подкожной клетчатки после снижения в 2020 г. по отношению к 2019 г. на 15 и 17% соответственно в 2021 г. по отношению к 2020 г. увеличилось на 4%, с впервые в жизни установленным диагнозом — также на 4%.

Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки в 2021 г. находится на уровне 5128 на 100 тыс. населения, заболеваемость — на уровне 3554 на 100 тыс. населения (в 2020 г. — 4907 и 3393 соответственно). Прирост показателей по отношению к таковым в 2020 г. составил по 5%. Тем не менее они на 11 и 13% соответственно ниже показателей 2019 г.



Рис. 21. Число случаев сифилиса, зарегистрированных среди детей в возрасте 15–17 лет в Российской Федерации, 2019–2021 гг.
Fig. 21. Reported number of syphilis cases among children 15–17 years old in the Russian Federation, 2019–2021

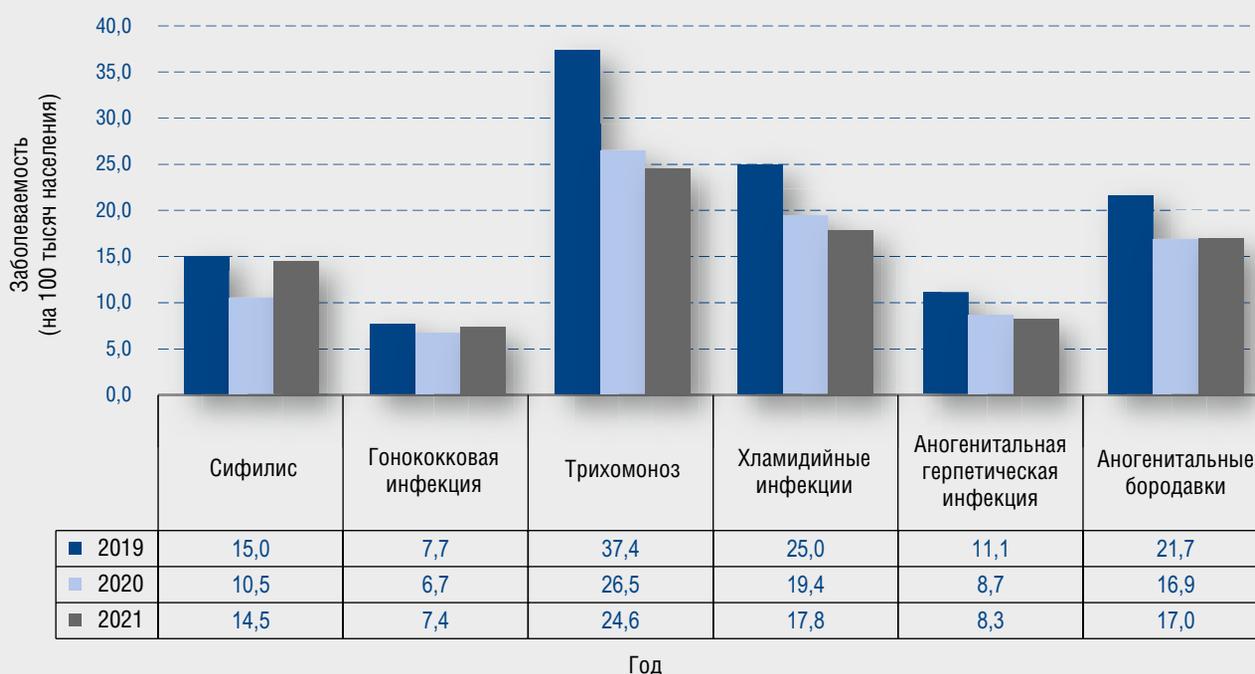


Рис. 22. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации, 2019–2021 гг.
Fig. 22. Incidence of sexually transmitted infections in the Russian Federation, 2019–2021

Самые высокие показатели распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в возрастных группах в 2021 г., как и в предыдущем, можно отметить среди детей 15–17 лет — 9087 и 6118 на 100 тыс. соответствующего населения (8639 и 5810 — в 2020 г.). Прирост распространенности по сравнению с показателем 2020 г. составил 5%, заболеваемости — также 5%.

Среди детей в возрасте 0–14 лет распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки в 2021 г. составила 7793, заболеваемость — 5676 на 100 тыс. соответствующего населения (в 2020 г. — 7688 и 5633 соответственно). В этой возрастной группе зарегистрирован незначительный прирост как показателя распространенности, на 1,4%, так и показателя заболеваемости — 0,8%.

Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки среди взрослого населения 18 лет и старше в 2021 г. составила 4378, заболеваемость — 2980 на 100 тыс. соответствующего населения (в 2020 г. 4145 и 2802 соответственно). Увеличение показателей 2021 г. по отношению к показателям 2020 г. составило по 6%.

Во всех рассмотренных возрастных группах населения показатели распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в 2021 г. не вернулись к допандемийному уровню (рис. 23, 24).

Распространенность и заболеваемость населения Российской Федерации **атопическим дерматитом** в 2021 г. составили 390,4 и 155,4 на 100 тыс. населения соответственно. По отношению к 2020 г.



Рис. 23. Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки среди населения Российской Федерации, 2019–2021 гг.

Fig. 23. Prevalence of diseases of skin and subcutaneous tissue in the Russian Federation, 2019–2020

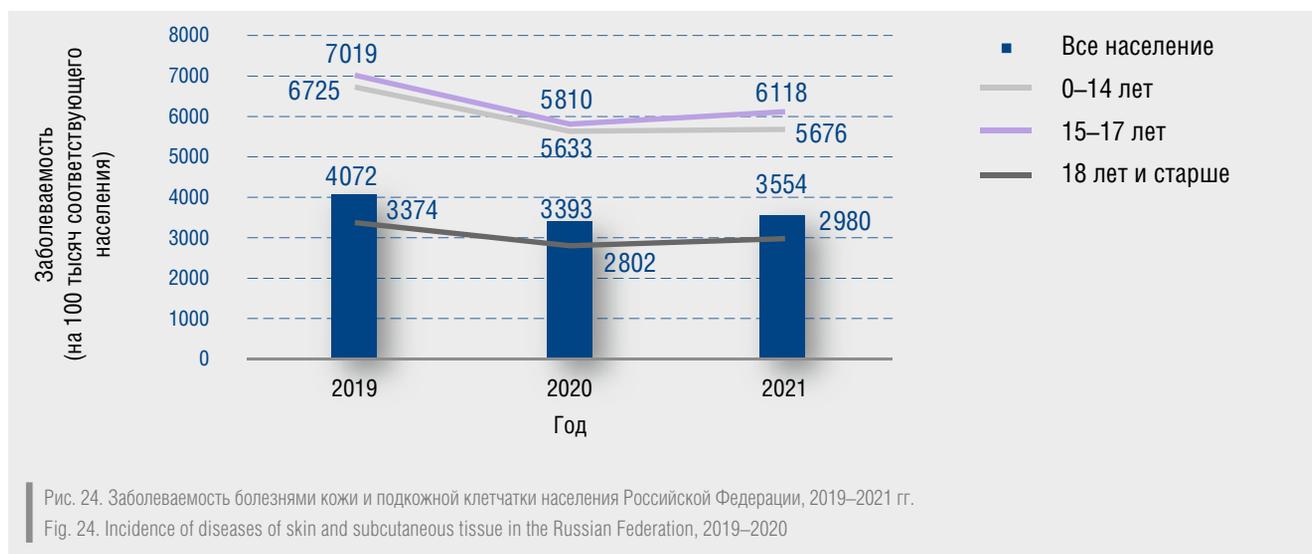


Рис. 24. Заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки населения Российской Федерации, 2019–2021 гг.

Fig. 24. Incidence of diseases of skin and subcutaneous tissue in the Russian Federation, 2019–2020

зарегистрирован прирост распространенности на 3% и снижение заболеваемости на 2%.

Сохраняются высокие уровни распространенности и заболеваемости atopическим дерматитом в детских возрастных группах. Распространенность atopического дерматита среди детей в возрасте 0–14 лет достигает 1444, заболеваемость — 644 на 100 тыс. соответствующего населения (в 2020 г. — 1426 и 661 соответственно), среди детей 15–17 лет — 1047 и 329 на 100 тыс. соответствующего населения (в 2020 г. — 1014 и 308 соответственно).

Среди взрослого населения Российской Федерации распространенность atopического дерматита в 2021 г. составила 129,2, заболеваемость — 39,4 на 100 тыс. соответствующего населения (в 2020 г. 122,2 и 40,6 на 100 тыс. населения соответственно). По отношению к предыдущему году прирост показателя распространенности составил 6%, снижение показателя заболеваемости — 3% (рис. 25, 26).

Распространенность **псориаза** среди всего населения Российской Федерации после снижения в 2020 г. на 8%, до 227,6 на 100 тыс. населения, в 2021 г. увели-

чилась на 7%, до 243,7 на 100 тыс. населения, почти достигнув допандемийного уровня (247,3 в 2019 г.). Заболеваемость псориазом в 2021 г. увеличилась на 13%, составив 59,3 на 100 тыс. населения.

Показатели распространенности и заболеваемости псориазом в возрастной группе детей 15–17 лет зарегистрированы на уровне 292,5 и 81,7 на 100 тыс. соответствующего населения (в 2020 г. 274,5 и 74,5 соответственно). Прирост распространенности по отношению к 2020 г. составил 7%, заболеваемости — 10%, оба показателя в 2021 г. не вернулись к уровню 2019 г.

Распространенность псориаза среди детей в возрасте 0–14 лет в 2021 г. составила 71,2 на 100 тыс. населения, заболеваемость — 21,4 на 100 тыс. соответствующего населения, на 4 и 7% выше показателей предыдущего года соответственно.

В 2021 г. показатель распространенности псориаза среди взрослого населения Российской Федерации вернулся к уровню 2019 г.: после снижения с 282,8 в 2019 г. до 260,8 на 100 тыс. населения в 2020 г. распространенность псориаза среди взрослого населения в 2021 г. достигла 280,3 на 100 тыс. населения.

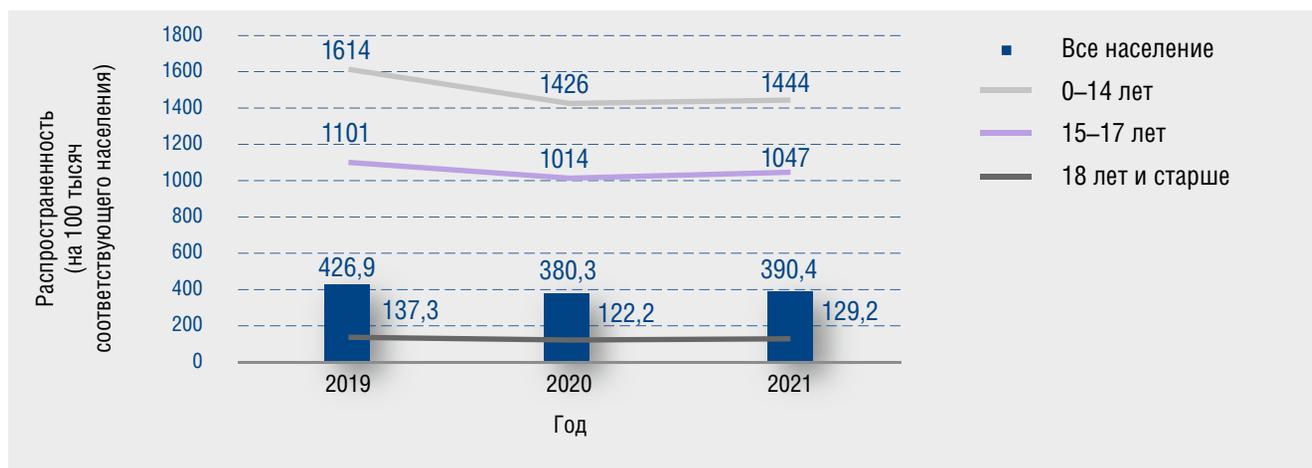


Рис. 25. Распространенность атопического дерматита в Российской Федерации, 2019–2021 гг.

Fig. 25. Prevalence of atopic dermatitis in the Russian Federation, 2019–2021

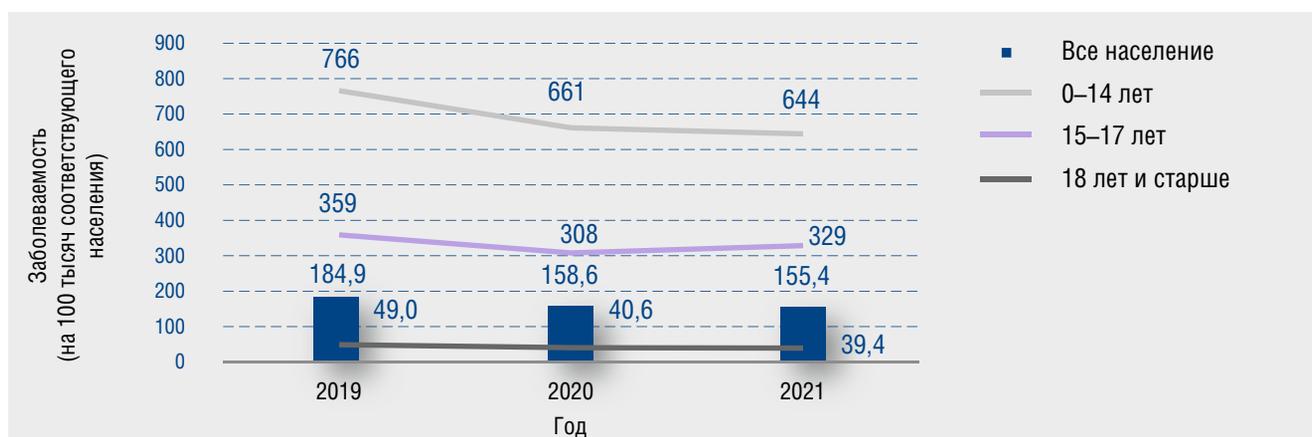


Рис. 26. Заболеваемость атопическим дерматитом населения Российской Федерации, 2019–2021 гг.

Fig. 26. Incidence of atopic dermatitis in the Russian Federation, 2019–2021

Прирост заболеваемости псориазом среди взрослого населения составил 14%: показатель увеличился с 58,8 до 66,9 на 100 тыс. соответствующего населения, оставшись ниже уровня 2019 г. (73,1) (рис. 27, 28).

Резюмируя, по итогам 2021 г. можно отметить:

1. Уменьшение числа физических лиц врачей-дерматовенерологов и продолжение снижения обеспеченности населения Российской Федерации врачами-дерматовенерологами.

2. Увеличение объемов медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», оказанной в амбулаторных условиях, по отношению к 2020 г.:

- общее число посещений к врачам-дерматовенерологам увеличилось на 11,5%;
- активизировалась профилактическая работа: увеличение числа профилактических посещений произошло в большей степени (на 17%), чем посещений по поводу заболеваний (на 7%).

3. Увеличение объемов медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», оказанной населению в стационарных условиях и в условиях днев-

ных стационаров, и интенсификацию работы койки по сравнению с 2020 г.:

- число пролеченных на круглосуточных дерматовенерологических койках пациентов увеличилось на 15%;
- интенсификация работы круглосуточной дерматовенерологической койки составила 10%;
- число пациентов, пролеченных в дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, увеличилось на 23%, в дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, — на 18%;
- интенсификация работы дерматовенерологической койки дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных и амбулаторных условиях, составила 19 и 12% соответственно.

4. Несмотря на рост объемов медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», оказанной в амбулаторных и стационарных условиях в 2021 г., они не достигли уровня 2019 г.



Рис. 27. Распространенность псориаза среди населения Российской Федерации, 2019–2021 гг.

Fig. 27. Prevalence of psoriasis in the Russian Federation, 2019–2021

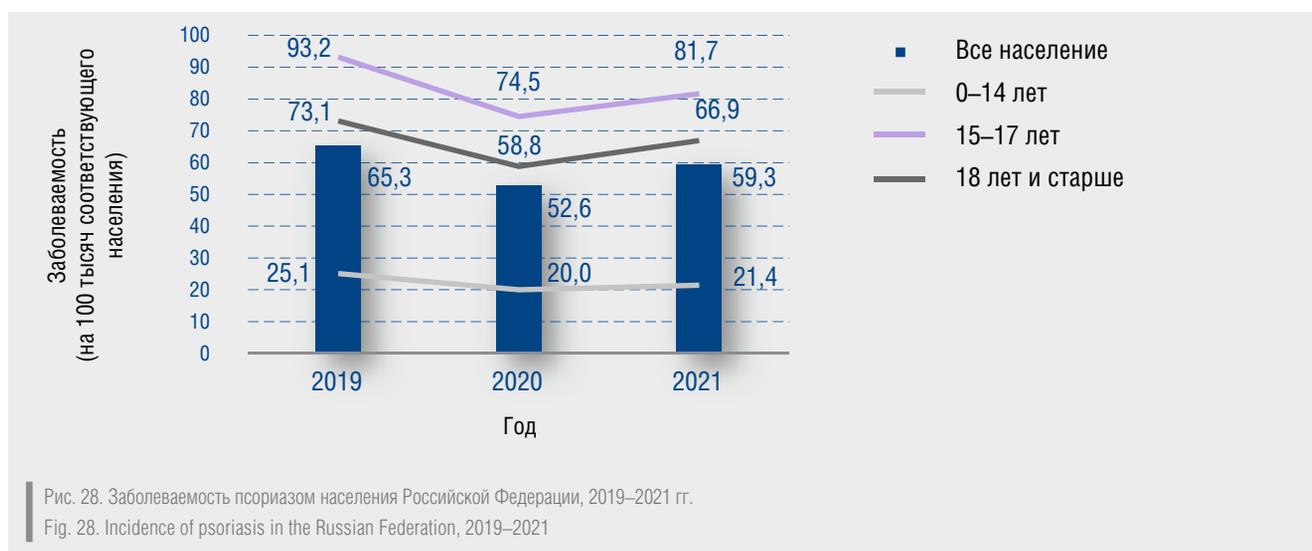


Рис. 28. Заболеваемость псориазом населения Российской Федерации, 2019–2021 гг.

Fig. 28. Incidence of psoriasis in the Russian Federation, 2019–2021

5. Разнонаправленность динамики заболеваемости инфекциями, передаваемыми преимущественно половым путем, в 2021 г. по отношению к 2020 г.:

- показатель заболеваемости всеми инфекциями, передаваемыми половым путем, в 2021 г. остался на уровне 2020 г.;
- зарегистрирован рост заболеваемости сифилисом на 39,4%, преимущественно обусловленный 3-кратным увеличением числа случаев сифилиса, выявленных среди иностранных граждан;

■ зарегистрирован рост заболеваемости гонококковой инфекцией на 10% и продолжение снижения показателей заболеваемости трихомонозом, хламидийной инфекцией, аногенитальной герпетической вирусной инфекцией.

6. Различную интенсивность прироста показателей распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в зависимости от нозологии и возрастной группы населения. ■

Литература/References

1. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи в 2021 году: статистические материалы / Е.Г. Котова, О.С. Кобякова, А.А. Кубанов, В.И. Стародубов, Г.А. Александрова, Е.В. Богданова, Н.А. Голу-

бев, Д.А. Кучерявая, Л.Е. Мелехина, Е.В. Огрызко, А.В. Поликарпов, и др. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022. — 210 с. — ISBN 978-5-94116-101-0 [Resursy i deyatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilya. Zabolevaemost` infekciyami, peredavaemy`mi polovym`m putem, zarazny`mi kozhny`mi boleznyami i zabolevaniyami kozhi v 2021 godu:

statisticheskie materialy`. (Resources and performance of dermatovenerological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases in 2021. Statistical materials.) Kotova EG, Kobayakova OS, Kubanov AA, Starodubov VI, Alexandrova GA, Bogdanova EV, Golubev NA, Kucheryavaya DA, Melehina LE, Ogryzko EV, Polikarpov AV, et al. Moscow: CRIOIH of the Ministry of Health of Russia, 2022 — 210 p. — ISBN 978-5-94116-101-0 (In Russ.)]

2. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи: статистические материалы / Е.Г. Котова, О.С. Кобякова, В.И. Стародубов, Г.А. Александрова, Е.В. Богданова, Н.А. Голубев, Л.Е. Мелехина, Е.В. Огрызко, А.В. Поликарпов, и др. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2021. — 208 с. — ISBN 978-5-94116-059-4. [Resursy i deyatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilya. Zaboлеваemost' infekciyami, peredavaemy`mi polovym putem, zarazny`mi kozhny`mi boleznyami i zabolevaniyami kozhi v 2020 gody. Statisticheskie materialy`. (Resources and performance of dermatovenerological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases in 2020. Statistical materials.) Kotova EG, Kobayakova OS, Kubanov AA, Starodubov VI, Alexandrova GA, Bogdanova EV, Golubev NA, Melehina LE, Ogryzko EV, Polikarpov AV, et al. Moscow: CRIOIH of the Ministry of Health of Russia, 2022 — 208 p. — ISBN 978-5-94116-059-4 (In Russ.)]

3. Александрова Г.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2018–2019 гг. Статистические материалы. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, 2020. — 208 с. [Alexandrova GA, Melekhina LE, Bogdanova EV, et al. Resursy i deyatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilya. Zaboлеваemost' infekciyami, peredavaemy`mi polovym putem, zarazny`mi kozhny`mi boleznyami i zabolevaniyami kozhi za 2018–2019 gg. Statisticheskie materialy`. (Resources and performance of dermatovenerological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases in 2018–2019. Statistical materials.) Moscow: Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Healthcare of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute for Organization and Informatization of Healthcare" of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center for Dermatovenerology and Cosmetology" of the Ministry of Health of Russia; 2020 — 208 p. (In Russ.)]

Участие авторов: общее руководство, концепция статьи, финальное редактирование и окончательное утверждение на представление рукописи — А.А. Кубанов; обработка и анализ данных, написание текста статьи — Е.В. Богданова.

Authors' participation: general guidance, concept development, final editing and approval for submission of the manuscript — Alexey A. Kubanov; data processing and analysis, text of the article — Elena V. Bogdanova.

Информация об авторах

*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

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

Information about the authors

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

Alexey A. Kubanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, 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

Статья поступила в редакцию: 17.06.2022

Принята к публикации: 13.08.2022

Дата публикации: 15.10.2022

Submitted: 17.06.2022

Accepted: 13.08.2022

Published: 15.10.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1362>

Значение HLA-B27 в патогенезе псориатического артрита

© Артамонова О.Г.*, Карамова А.Э., Чикин В.В., Кубанов А.А.

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

В обзоре литературы представлена характеристика человеческого лейкоцитарного антигена (HLA)-B27 как фактора, способствующего развитию псориатического артрита. HLA-B27 представляет собой поверхностный антиген класса I, кодируемый геном *HLA-B*27*, расположенным на локусе В главного комплекса гистосовместимости (МНС) на 6-й хромосоме. Основная функция заключается в представлении эндогенных (внутриклеточных) пептидов Т-клеточному рецептору CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов. HLA-B27 — важнейший генетический биомаркер псориатического артрита, обеспечивающий фенотипическую дифференциацию в популяции больных. Представлены данные о носительстве гена *HLA-B*27* в различных группах населения. Описаны особенности строения молекулы HLA-B27. Дана характеристика методов выявления носительства *HLA-B*27* и определения его вариантов. Рассмотрены основные механизмы влияния полиморфизма *HLA-B*27* на развитие псориатического артрита и проведен анализ гипотез, объясняющих патогенный эффект носительства *HLA-B*27* формированием артритогенных пептидов, неправильным свертыванием молекулы HLA-B27, образованием ее гомодимеров. Представлены данные об особенностях развития, клинических проявлений и течения псориатического артрита у носителей *HLA-B*27*, позволяющие использовать HLA-B27 для прогнозирования развития псориатического поражения суставов.

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

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

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

Для цитирования: Артамонова О.Г., Карамова А.Э., Чикин В.В., Кубанов А.А. Значение HLA-B27 в патогенезе псориатического артрита. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(5):34–44.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1362>



HLA-B27 and its role in the pathogenesis of psoriatic arthritis

© Olga G. Artamonova*, Arfenya E. Karamova, Vadim V. Chikin, Alexey A. Kubanov

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

The literature review presents the characteristics of the human leukocyte antigen (HLA)-B27 as a factor contributing to the development of psoriatic arthritis. HLA-B27 is a class I surface antigen encoded by the major histocompatibility complex (MHC) B locus located on chromosome 6. The main function is to present antigenic peptides to the CD8+ T-cells. HLA-B27 is the most important genetic biomarker for psoriatic arthritis, as it provides phenotypic differentiation in the patient population. The prevalence of *HLA-B*27* in various population groups are presented. The structural features of the HLA-B27 molecule are described. The characteristics of methods for detecting *HLA-B*27* status and determining its subtypes are given. The main mechanisms of the *HLA-B*27* polymorphism influence on the development of psoriatic arthritis are considered, and hypotheses are analyzed that explain the pathogenic effect of *HLA-B*27*: the arthritogenic peptide hypothesis, the misfolding hypothesis, the HLA-B27 heavy chain homodimer formation hypothesis. The features of the clinical manifestations and course of *HLA-B*27*-positive psoriatic arthritis are presented, allowing the use of HLA-B27 to predict the development of psoriatic joint damage.

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

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

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

For citation: Artamonova OG, Karamova AE, Chikin VV, Kubanov AA. HLA-B27 and its role in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(5):34–44. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1362>



■ Псориаз артрита (псориаз артропатический) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов. Обычно наблюдается у больных псориазом [1]. Важную роль в патогенезе играют цитокины — фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-12/23, ИЛ-17 [2].

К основным клиническим симптомам псориазического артрита относят: артрит (воспаление периферических суставов), энтезит (воспаление энтезисов — мест прикрепления сухожилий к кости), дактилит (одновременное поражение сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев и артрит межфаланговых суставов), теносиновит (воспаление сухожилий сгибателей пальцев кистей и стоп), спондилит (воспаление в аксиальных структурах — телах позвонков) и сакроилеит (воспаление в крестцово-подвздошных сочленениях) [1].

Выделяют 5 клинических вариантов псориазического артрита: дистальная форма (изолированное поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и/или стоп), асимметричный моно-/олигоартрит (поражение локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставов, межфаланговых суставов кистей и стоп; общее число пораженных суставов не должно быть больше 4), симметричный полиартрит, псориазический спондилит (воспалительное поражение позвоночника, крестцово-подвздошного сочленения), мутилирующий артрит (резорбция суставных поверхностей — остеолит, формирование «телескопической деформации» пальцев кистей и/или стоп, укорочения, разнонаправленные подвывихи пальцев конечностей) [1, 3].

Для установления диагноза псориазического артрита применяются критерии CASPAR, опубликованные в 2006 г. [4].

У больных псориазическим артритом повышен риск таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), сахарный диабет, заболевания глаз, неалкогольное поражение печени, злокачественные лимфомы [5, 6]. Более того, у таких больных отмечается высокий риск развития функциональных нарушений и деформаций суставов и, как следствие, снижение качества жизни и трудоспособности [7, 8], снижение продолжительности жизни [9].

Идентификация маркеров предрасположенности к развитию псориазического артрита и их выявление у больных псориазом позволяют предупредить развитие поражения суставов, своевременно назначить терапию и снизить тяжесть последствий псориазического артрита.

Генетический вклад в формирование предрасположенности к псориазическому артриту вносят как гены системы *HLA*, так и гены, не относящиеся к системе *HLA* [10, 11]. Однако чаще всего в качестве генетического маркера псориазического артрита рассматривают *HLA-B*27* — один из генов системы *HLA*.

Гены, кодирующие человеческие лейкоцитарные антигены (*HLA*, Human Leukocyte Antigens), расположены на 6-й хромосоме, составляют главный комплекс гистосовместимости человека и являются наиболее полиморфными в геноме человека [12]. Существуют 3 класса генов *HLA* — I, II и III. Молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса — локусы A, B и C экспрессируются на поверхности почти всех ядерных клеток [13, 14]. Белок *HLA-B27* коди-

руется локусом B, который является одним из самых распространенных генов в европейской популяции. Основная функция *HLA-B27* заключается в представлении эндогенных (внутриклеточных) пептидов Т-клеточному рецептору (TCR) CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов. Кроме того, *HLA-B27* может связываться с рецепторами естественных клеток-киллеров (NKRs), экспрессируемых как на Т-клетках, так и на клетках-киллерах. Эти рецепторы (NKRs) включают в себя киллерные иммуноглобулиноподобные рецепторы (KIR) и лейкоцитарные иммуноглобулиноподобные рецепторы (LILR) [15].

Впервые антиген *HLA-B27* был описан норвежским иммунологом Эриком Торсби [16] в 1969 г. Он иммунизировал своего коллегу с инициалами FJH, ставшего реципиентом, кожным трансплантатом и клетками от здорового донора, *HLA* которого был идентичен реципиенту, предполагая, что донор мог обладать ранее неизвестным антигеном *HLA*. После иммунизации у реципиента выработались антитела, позволившие обнаружить неизвестный ранее антиген, который сначала был обозначен ученым в честь своего коллеги — TH-FJH, а позже получил название *HLA-B27*.

Спустя 4 года группа исследователей (D. Brewerton и соавт., 1973) [17] обнаружила значимую ассоциацию между носительством *HLA-B27* и развитием анкилозирующего спондилита (АС). С помощью стандартного метода микроцитотоксического типирования тканей белок *HLA-B27* был идентифицирован у 72 из 75 больных АС и лишь у 3 из 75 здоровых добровольцев группы контроля. Кроме того, *HLA-B27* был выявлен у 31 из 60 родственников первой степени родства больных АС. В это же время L. Schlosstein и соавт. (1973) выявили ассоциацию между наличием антигена *HLA-B27* и развитием не только АС, но и других спондилоартропатий [18].

Кристаллографическая структура *HLA-B27* была описана D. Madden и соавт. (1991) [19]. Это гетеродимерная молекула, состоящая из тяжелой α -цепи *HLA-B* (кодируется соответствующим геном в области MHC класса I на коротком плече хромосомы 6), нековалентно связанной с легкой цепью β -2 микроглобулина (β 2m). *HLA-B27* имеет пептидсвязывающую канавку (образованную α -1 и α -2 доменами α -цепи) с шестью боковыми карманами (обозначенными буквами от A до F), в которых размещаются боковые цепи аминокислот, связывающиеся с пептидами, которые молекула *HLA-B27* презентует иммунным клеткам. Различия состава аминокислот, образующих F-карман пептидсвязывающей канавки, определяет молекулярные подтипы *HLA-B27*. Тяжелые цепи *HLA-B27* синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме, где они образуют одну из частей мультибелкового комплекса — «пептидзагружающий комплекс» [20, 21]. После загрузки пептида гетеродимерная молекула превращается в гетеротримерный комплекс. Этот гетеротримерный комплекс (*HLA-B27*) перемещается на клеточную поверхность, где распознается CD8+ цитотоксическими Т-клетками.

Носительство *HLA-B27* в различных группах населения

Хотя носительство *HLA-B27* распространено во всем мире, частота его встречаемости может различаться у разных групп населения [22]. Есть данные, указывающие на уменьшение распространенности

HLA-B27 от северных широт к южным [23]. Самая высокая частота носительства HLA-B27 зарегистрирована на территории Британской Колумбии у коренных жителей — индейцев племени гаида — 50% [24]. Также носительство HLA-B27 распространено среди эскимосов Аляски — 39,7% [25]. Среди жителей Северо-Западной Европы носительство HLA-B27 определяется у 8% населения [26, 27]. В то же время в итальянской популяции распространенность HLA-B27 составляет всего 2,2% [28]. Среди афроамериканцев HLA-B27 встречается у 2–4% населения [29]. У жителей Королевства Таиланд HLA-B27 встречается у 10% населения [30]. В популяциях уйгуров, казахов, тюрков, узбеков носительство HLA-B27 составляет 3–8% [31]. Практически не встречается носительство HLA-B27 у японцев (0,41%) [30], коренных жителей Полинезии (0–3%), Центральной и Южной Америки (0%) и Австралии (0%) [24].

На территории Российской Федерации в якутской популяции (Республика Саха) частота носительства HLA-B27 составила 28,26% [32]. Особенно часто встречается HLA-B27 среди коренных жителей арктических и субарктических регионов — у коряков 39,62%, у чукчей 26,5% [23]. При обследовании тувинцев HLA-B27 выявили в 5% случаев [33], а у коренных жителей Кавказа частота его выявления составила 0,1–0,8% [23].

У больных спондилоартритами частота носительства HLA-B27 значительно отличается. Так, среди жителей Северо-Западной Европы у больных АС носительство HLA-B27 встречается в 90% случаев [26, 27], среди афроамериканцев с АС — у 50%, а у индейцев племени гаида с диагнозом АС частота носительства HLA-B27 составляет всего 4%, несмотря на высокую распространенность гена в популяции [24].

Хорошо изучена распространенность HLA-B27 у больных псориатическим артритом. Так, в испанской популяции HLA-B27 чаще встречался у больных псориатическим спондилитом (22,1%) [34]. В Великобритании у больных псориатическим артритом HLA-B27 регистрировался в 20% случаев [35]. Высокая частота носительства HLA-B27 у больных псориатическим артритом также установлена у жителей Тайваня (25,27%) [36]. На территории Российской Федерации частота встречаемости HLA-B27 у больных псориатическим артритом составляет 20,2% [37].

Методы выявления антигена HLA

Одними из первых описанных методов выявления антигена HLA являются серологические, они включают в себя классический микроцитотоксический тест и проточную цитометрию [38]. Долгое время микроцитотоксический тест, впервые описанный Terasaki и McClelland (1964), использовался для HLA-типирования и определения HLA-B27, но частые ошибки, вызванные перекрестной реактивностью, и трудоемкость метода ограничили его дальнейшее использование [39]. Проточная цитометрия является быстрым и относительно недорогим методом предварительного скрининга на носительство HLA-B27. Однако при ее использовании перекрестная реактивность HLA-B7 может быть настолько выраженной, что маскирует не только другие, более слабые перекрестно-реагирующие молекулы HLA-B, но даже присутствие HLA-B27 [40]. Типирование HLA-B27 методом проточной цитометрии с большей вероятностью может давать ложноположительные результаты [41].

В последнее время в практике все чаще используется метод молекулярного типирования *HLA-B*27* с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), поскольку этот метод основан на обнаружении специфичной для *HLA-B*27* последовательности ДНК для идентификации аллеля *B27* и не зависит от конформационных антигенных изменений. “EUROArray HLA-B27 Direct” — анализ на основе микрочипов, предназначенный для выявления всех известных в настоящее время подтипов *HLA-B*27*. Кроме того, использование данного метода может определить вероятность присутствия в образце не связанных с поражением суставов аллелей *HLA-B27*: *HLA-B*27:06* и *HLA-B*27:09* [42].

Согласно базе данных IPD-IMGT/HLA (The Immuno Polymorphism Database (IPD), International ImMunoGeneTics (IMGT) HLA Database) Release 3.27.0 (2017–01)) на сегодняшний день идентифицировано 213 аллелей *HLA-B*27*, которые определены на уровне нуклеотидной последовательности и охватывают 160 подтипов *HLA-B*27* [43, 44]. Многие из мутаций расположены внутри интронов (некодирующих последовательностей ДНК). Такие мутации называются «тихими», так как они не несут изменений аминокислот или функции общего белка. Таким образом, на уровне транслируемого белка существует 160 известных подтипов *HLA-B*27*, основанных на различиях в одну или несколько аминокислотных последовательностей. Эти 160 подтипов охвачены системой нумерации от *HLA-B*27:01* до *HLA-B*27:161* (кроме *HLA-B*27:22* — нумерация подтипа была отозвана после того, как было обнаружено, что *HLA-B*27:22* и *HLA-B*27:06* идентичны). Многие подтипы *HLA-B*27* имеют аллели, например, *HLA-B*27:05* включает 31 аллель: от *HLA-B*27:05:02* до *HLA-B*27:05:32*, так как белок, который они кодируют, идентичен белку, кодируемому *HLA-B*27:05*. Следует отметить, что *HLA-B*27:05:02* является наиболее широко распространенным аллелем *HLA-B*27* и, вероятно, является аллелем, из которого произошли другие [44].

Патогенная роль антигена HLA-B27

Носительство различных подтипов гена *HLA-B*27*, предрасполагающих к развитию тех или иных спондилоартритов, объясняет разнообразность клинической картины. Кроме того, носительство некоторых подтипов *HLA-B*27* может оказывать защитное действие против вируса гепатита С и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [45, 46].

Наиболее распространенными подтипами гена *HLA-B*27* в популяции считаются: *HLA-B*27:02* и *B*27:05* [47], *B*27:04* [48] и *B*27:07* [49], связанные с риском развития анкилозирующего спондилита (АС). В то же время в литературе описаны два подтипа, которые не связаны с высоким риском развития АС: *B*27:09* и *B*27:06*. *B*27:09* встречается с частотой 25% у населения Сардинии, и при этом только у 3% населения Италии в целом [28]. Среди здорового населения Индонезии *B*27:06* встречается с частотой 81%, в то же время этот подтип был обнаружен только у 1 из 26 больных АС [50].

Патогенная роль HLA-B27 в развитии спондилоартритов до конца неизвестна. Однако существует несколько гипотез, объясняющих роль HLA-B27 в развитии заболеваний суставов [51–53]: гипотеза артритогенных пептидов; гипотеза неправильного свертывания HLA-B27; гипотеза гомодимеров.

Гипотеза артритогенных пептидов основана на способности HLA-B27 связывать и представлять уникальные артритогенные пептиды CD8+ Т-лимфоцитам. В результате презентации патогенных пептидов запускается иммунный ответ CD8+ Т-лимфоцитов, которые в дальнейшем могут перекрестно реагировать с собственными пептидами тканей суставов. Теория была подтверждена рядом исследований, где HLA-B27-рестриктированные Т-лимфоциты были обнаружены в суставах и периферической крови пациентов с реактивным артритом и АС [54]. Однако невозможность идентифицировать конкретные артритогенные пептиды и обнаружить специфичные для B27-рестриктированных эпитопов CD8+ Т-лимфоциты, а также результаты исследований АС на моделях животных указывают на то, что развитие поражения суставов у носителей *HLA-B*27*, вероятно, не требует участия CD8+ Т-клеток, что ограничивает принятие теории артритогенных пептидов [55].

Гипотеза неправильного свертывания основана на накоплении тяжелых цепей HLA-B27 в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР), что приводит к синтезу медиаторов воспаления, участвующих в развитии заболеваний суставов [51–53]. Тяжелые цепи молекулы HLA-B27 синтезируются в ЭР, где они связываются с легкой цепью β_2m и пептидом. Пептиды для загрузки в пептидзагружающий комплекс появляются благодаря процессу расщепления белка бактерий аминопептидазами. В самом процессе загрузки пептида и образования иммуногенного комплекса «пептид + молекула МНС класса I» ключевую роль играет белок тапазин. В результате неправильной работы аминопептидаз или тапазина процесс нарушается, и происходит накопление тяжелых цепей HLA-B27 в ЭР [56, 57]. Развивается реакция ЭР на стресс, запускается синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-17 и ИЛ-23 [58]. Подтверждение этой гипотезы получено на моделях животных — носителей *HLA-B*27*, у которых было выявлено накопление неправильно свернутых тяжелых цепей HLA-B27 в мононуклеарных клетках периферической крови человека [59]. Однако эта теория была поставлена под сомнение исследованиями на трансгенных крысах, у которых процесс накопления неправильно свернутых тяжелых цепей был остановлен за счет повышения экспрессии человеческого β_2 -микроглобулина. При этом степень тяжести клинических проявлений суставных поражений не изменилась [60].

Гипотеза гомодимеров основана на способности тяжелых цепей HLA-B27 образовывать гомодимеры, приобретая неканоническую конформацию HLA-B27 и возможность связываться с NK-клетками — естественными киллерами и CD4+ Т-лимфоцитами, вызывая синтез провоспалительных медиаторов [51–53]. Так, в результате неправильной укладки HLA-B27 появляются молекулы, не содержащие в себе β_2 -микроглобулин и презентируемый пептид — гомодимеры B27₂. Активация Т- и NK-клеток приводит к развитию воспалительной реакции. Гомодимер B27₂ экспрессируется в мононуклеарных клетках периферической крови больных спондилоартропатиями и является лигандом для ряда рецепторов натуральных киллеров (NKR), включая KIR3DL1, KIR3DL2, а также лейкоцитов — LILRB2 и LIR6. Это отличает гомодимеры от гетеродимеров HLA-B27, которые связываются с KIR3DL1, LILRB1, LILRB2 и LIR6, но не связываются с KIR3DL2. Получены данные, что при спондилоартропатиях экс-

прессия KIR3DL2 NK и CD4+ Т-клетками периферической крови и синовиальной жидкости в несколько раз выше, чем у здоровых лиц [51–53]. Кроме того, экспрессия KIR3DL2 значительно выше при энтезит-ассоциированном артрите, чем у больных ревматоидным артритом.

Доказано, что KIR3DL2+ NK-клетки защищены от апоптоза клетками, экспрессирующими гомодимеры B27₂, а KIR3DL2+ CD4+ Т-клетки демонстрируют повышенную выживаемость и способность к пролиферации [61]. Предполагается, что защита KIR3DL2+ NK- и Т-клеток от индуцированной активации гибели клеток может приводить к их накоплению и развитию стойкого воспаления. Взаимодействие B27₂ с NK-клетками и Т-клетками, экспрессирующими KIR3DL2, приводит к изменению клеточной передачи сигналов, способствуя выживанию субпопуляций провоспалительных клеток, участвующих в развитии реакции воспаления, и усугубляет ее [62].

KIR3DL2+ CD4+ Т-клетки в большом количестве обнаруживаются в периферической крови и синовиальной жидкости больных спондилоартропатиями. После стимуляции B27₂ KIR3DL2+ CD4+ Т-клетки продуцируют такие провоспалительные интерлейкины, как ИЛ-17 [63].

Влияние HLA-B27 на клиническую картину и степень тяжести псориатического артрита

Ряд популяционных исследований с использованием современных методов молекулярного типирования подтвердили патогенетическую роль *HLA-B*27* при псориатическом артрите [64–81]. Крупное канадское исследование связи HLA с псориатическим артритом, проведенное V. Chandran и соавт. (2013), включало в себя 684 больных с псориатическим артритом и 706 здоровых лиц, составивших контрольную группу. Кроме того, были проанализированы данные 283 семей, включавших 1000 человек. Результаты показали, что антиген HLA-B27 присутствовал примерно в 20% случаев у больных псориатическим артритом [ОШ 3,39, 95%, ДИ 2,35–4,89, $p < 0,0001$]; более того, носительство *HLA-B*27* не зависело от двух других аллелей (*HLA-C*12* и *B*38*), ассоциированных с псориатическим артритом [64]. К недостаткам данного исследования следует отнести наличие у пациентов не только поражений суставов, но и кожных проявлений псориаза.

В работу L. Eder (2012) [65] было включено 1760 пациентов, разделенных на 3 группы: больные псориатическим артритом ($n = 712$), больные псориазом ($n = 335$), здоровые добровольцы ($n = 713$). Чаще всего у больных псориатическим артритом, в сравнении с больными псориазом, выявляли *HLA-B*27* (ОШ 5,17, $p < 0,0001$), в то время как носительство других аллелей, таких как *B*08* (ОШ 1,61, $p = 0,009$) и *B*38* (ОШ 1,65, $p = 0,026$), регистрировалось гораздо реже. Частота выявления *HLA-B*27* значительно выше в группе больных псориатическим артритом, чем в группе здоровых лиц (ОШ 3,05, $p < 0,0001$). Кроме того, не было обнаружено различий в частоте выявления *HLA-B*27* у пациентов с псориазом и здоровых лиц (4,5% против 7,2%). Определен уровень положительного прогностического значения (ППЗ) по выявлению определенных аллелей HLA у больных псориазом для оценки риска развития поражения суставов. Результаты показали, что при распространенности псориатического артрита у больных

псориазом, равной 30%, ППЗ выявления *HLA-B*27* составляет 64%, что значительно выше, чем для других исследованных аллелей (ППЗ для *HLA-B*08* — 42%, для *HLA-B*38* — 43%, для *HLA-C*06* — 35%). Таким образом, *HLA-B*27* можно рассматривать как аллель, наиболее сильно ассоциированный с риском развития псориатического артрита у пациентов с псориазом.

Для подтверждения полученных результатов L. Eder и соавт. (2012 г.) был проведен анализ семейных ассоциаций. Было проанализировано 178 пробандов с псориатическим артритом, 30 пробандов с псориазом и 561 человек первой степени родства, принадлежащих к 208 семьям. Обнаружена избыточная передача гена *HLA-B*27* у больных псориатическим артритом в сравнении с псориазом ($Z = 3,0$, $p = 0,002$) [66].

R. Winchester и соавт. (2012) опубликовали данные о частоте носительства *HLA-B*27* среди больных псориазом и псориатическим артритом в ирландской популяции. В группе больных псориатическим артритом частота носительства аллеля *B*27:05:02* достигала 15,6% (ОШ 3,2, 95% ДИ 2,1–4,7) [67].

Во Вьетнаме было проведено проспективное исследование (2019), включавшее в себя 40 пациентов с псориатическим артритом, 37 пациентов с псориазом и контрольную группу из 33 здоровых лиц. Анализ данных показал, что частота выявления *HLA-B27* в группе больных псориатическим артритом составила 32,5%, в группе больных псориазом — 1,92%, в группе здоровых — 9,09%. Кроме того, было установлено, что больные с *HLA-B27*-положительным статусом имели более высокий риск развития артрита тяжелой степени тяжести (ОШ = 1,6) [68].

G. M. Alenius и соавт. (2002) [69] исследовали взаимосвязь клинических признаков и генов *HLA* у 88 больных псориатическим артритом в Швейцарии, из которых 25,7% пациентов были *HLA-B27*-положительными. *HLA-B27*-положительные лица имели более высокий риск развития псориатического артрита ($p = 0,017$), чем *HLA-B27*-отрицательные.

В работе V. Chandran (2013) [70] обнаружена связь между *HLA-B*27* (ОШ 2,90, $p < 0,0001$) и псориазом, развившимся в возрасте старше 40 лет. Кроме того, при сравнении группы пациентов с псориатическим артритом и проявлениями дактилита с группой пациентов с псориатическим артритом без дактилита частота встречаемости *HLA-B*27* была выше в группе больных с дактилитом (ОШ 1,74, $p = 0,029$).

Установлен ряд гаплотипов, связанных с развитием псориатического артрита: *HLA-B*27-C*01* и *HLA-B*27-C*02*.

В канадском исследовании V. Chandran и соавт. (2013) развитие псориатического артрита было ассоциировано с носительством ряда гаплотипов у больных псориазом: *HLA-C*01/B*27* (ОШ 2,58) и *HLA-C*02/B*27* (ОШ 2,92) [71]. В исследовании L. Eder (2012) — *HLA-B*27-C*01* (ОШ 41,1, $p < 0,0001$), *HLA-B*27-C*02* (ОШ 19,9, $p < 0,0001$) [65].

В ирландской популяции у больных псориатическим артритом была отмечена более высокая частота носительства гаплотипов *HLA-B*27-EH27.1* и *HLA-B*27-EH27.2*, составляя 8,1 и 7,0% соответственно, в сравнении с группой больных псориазом обыкновенным — 1,9 и 2,8%. Дополнительный анализ, исключивший всех *HLA-C*06*-положительных пациентов, не уменьшил силу ассоциации развития псориатического артрита с га-

плотипами *HLA-B*27-EH27.1* и *HLA-B*27-EH27.2*. Это подтвердило гипотезу о том, что, несмотря на наличие у гаплотипов *EH27.1* и *EH27.2* одного и того же аллеля *B*27*, они различаются по своим аллелям локуса *HLA-C*, а значит, предрасположенность к поражению суставов определяется именно локусом *HLA-B* [67].

В работу M. Naaroon и соавт. (2016) [72] было включено 282 больных псориатическим артритом. Выявлена положительная ассоциация аллеля *B*27:05:02* с энтезитом, дактилитом и симметричным сакроилеитом. Сильная ассоциация с тяжелой степенью тяжести псориатического артрита установлена для гаплотипа *B*27:05:02-C*02:02:02*, но при этом не выявлена для гаплотипа *B*27:05:02-C*01:01:01*.

В литературе описана связь носительства *HLA-B27* с прогрессированием псориатического артрита.

По данным, опубликованным D. Gladman и соавт. (1995) [73], наличие у больных псориатическим артритом *HLA-B27* тесно связано с развитием спондилита и прогрессированием заболевания. В исследование было включено 305 пациентов с диагнозом «псориатический артрит» и поражением менее 10 суставов на момент включения. *HLA-B27* был выявлен у 56 (20,3%) больных (ОШ 1,53). Было обнаружено, что носительство *HLA-B27* в совокупности с *HLA-DQw3* (ОШ 1,90 × 0,42 = 0,80) может быть предиктором прогрессирования заболевания на всех стадиях течения псориатического артрита.

В проспективном исследовании V. Chandran (2013) было выявлено, что *HLA-B*27* (ОШ 1,51, $p = 0,003$) связан с риском прогрессирования поражения периферических суставов. Кроме того, было показано, что *HLA-B*27* связан с повышенным риском развития сакроилеита и синдесмофитов (костные оссификаты, расположенные снаружи от фиброзного кольца межпозвоночного диска). Учитывая тот факт, что *HLA-B*27* связан с прогрессированием поражения периферических суставов, определение носительства *HLA-B*27* в комплексе с *HLA-C*02* позволяет прогнозировать прогрессирование заболевания и неблагоприятные исходы при псориатическом артрите [70].

В ряде работ описана ассоциация *HLA-B27* с псориатическим спондилоартритом [74–76].

R. Queiro и соавт. (2002) оценили влияние *HLA-B27* на развитие псориатического спондилоартрита. В исследование было включено 70 больных псориатическим артритом, разделенных на группы согласно результатам рентгенологического исследования: изолированное поражение позвоночника ($n = 16$), поражение позвоночника и олигоартрит ($n = 29$) и поражение позвоночника и полиартрит ($n = 25$) [74]. По результатам исследования носителями антигена *HLA-B27* были 24 (34%) пациента (RR 6,4, $p < 0,0004$), 56% больных — с изолированным поражением позвоночника, 31% — с олигоартритом и 24% — с полиартритом ($p = 0,016$). Однофакторный анализ продемонстрировал корреляцию между *HLA-B27* и более ранним дебютом как псориаза ($p = 0,028$), так и артрита ($p = 0,006$), мужским полом ($p = 0,002$), развитием двустороннего сакроилеита ($p = 0,002$) и увеита ($p = 0,026$). При этом у *HLA-B27*-отрицательных пациентов чаще развивался эрозивный артрит, чем у *HLA-B27*-положительных ($p = 0,05$). Не было обнаружено корреляции между *HLA-B27* и тяжестью клинических симптомов спондилита или функциональными нарушениями.

Спустя 3 года R. Queiro и соавт. (2005) проанализировали данные 100 больных псориазическим артритом. Носительство HLA-B27 установлено у 57% пациентов с изолированным псориазическим спондилитом, у 29% больных со спондилитом и олигоартритом, у 19% больных спондилитом и полиартритом ($p = 0,016$) [75]. Обнаружено, что больные с изолированным псориазическим спондилитом чаще были мужчинами, с более выраженными клиническими (воспалительная боль в спине), рентгенологическими (двусторонний сакроилеит и краевые синдесмофиты), иммуногенетическими (HLA-B27) и внесуставными (увеит) признаками.

В работе L. Coates и соавт. (2021) приняли участие 244 пациента с псориазическим артритом и 198 пациентов с АС. Среди пациентов с псориазическим артритом 60 (25%) человек были носителями HLA-B27. У 54 пациентов в группе с псориазическим артритом не было рентгенологических признаков активного сакроилеита, у 33 не было краевых синдесмофитов [76]. В общей сложности 338 пациентов соответствовали либо клиническим, либо рентгенологическим критериям аксиального спондилоартрита axSpA (270 соответствовали рентгенологическим критериям, 12 соответствовали клиническим критериям и 56 соответствовали обоим критериям). Соответствие этим критериям было значительно выше у лиц — носителей HLA-B27.

В ряде исследований установлена ассоциация между наличием HLA-B*27 и тяжестью остита, выявляемого на МРТ как в позвонках, так и в трубчатых костях [77, 78]. В работе A. Bennett и соавт. (2008) обследовано 40 больных с ранней воспалительной болью в спине, соответствующих Европейским критериям спондилоартропатий (the European Spondylarthropathy Study Group criteria). У 58% из них выявлен HLA-B27. Кроме того, исходно у 33 (83%) из 40 наблюдаемых пациентов с помощью МРТ был выявлен сакроилеит, а у 6 (12%) установлен АС. Анализ данных показал, что сочетание тяжелого сакроилеита, наблюдаемого на МРТ, с наличием HLA-B27 может являться предиктором развития АС (коэффициент вероятности (КВ) 8,0, специфичность 92%). В то же время легкая степень сакроилеита или его отсутствие, независимо от статуса HLA-B27, были предиктором низкого риска развития АС (КВ 0,4, специфичность 38%). В исследовании H. Marzo-Ortega и соавт. (2009), включавшем в себя 54 пациента со спондилитом и воспалительной болью в спине, выявлена связь HLA-B27 с тяжестью ($p = 0,009$) сакроилеита, а также персистенцией очагов поражения (в крестцово-подвздошном сочленении и поясничном отделе позвоночника) через 1 год ($p = 0,02$).

C. Castillo-Gallego и соавт. (2013) провели анализ результатов обследования, включавшего определение статуса HLA-B*27 и МРТ, проведенного 76 пациентам, разделенным на 3 группы: псориазический артрит, псориазический спондилит, анкилозирующий спондилоартрит. Результаты показали, что степень тяжести заболевания, оцениваемая на основании выраженности МРТ-картины отека костной ткани позвоночника, связана с наличием HLA-B*27 [79]. У больных псориазическим артритом с HLA-B*27-негативным статусом выявлялось минимальное количество признаков изменения суставов на МРТ, чем у больных псориазическим артритом и АС с позитивным HLA-B*27 статусом, у которых количество воспалительных и структурных изменений суставов было одинаковым. Более того, была установле-

на связь между наличием HLA-B*27 и большим числом очагов остита костной ткани. Так, у HLA-B*27-негативных пациентов с псориазическим артритом выявлено меньшее число очагов остита в поясничном отделе позвоночника, чем у больных псориазическим артритом и больных АС с HLA-B*27-положительным статусом, при этом среди пациентов последних двух указанных групп различий не было.

В то же время результаты этих исследований не коррелируют с результатами описанной выше работы R. Queiro и соавт. (2002), оценивших влияние HLA-B27 на развитие псориазического спондилоартрита [74]. По результатам исследования не было обнаружено корреляции между HLA-B27 и тяжестью клинических симптомов спондилита или функциональными нарушениями.

В Российской Федерации не так много публикаций, посвященных исследованиям частоты встречаемости HLA-B27 у больных псориазическим артритом и взаимосвязи наличия HLA-B27 с клинической картиной заболевания.

По данным Е.Ю. Логиновой и соавт. (2016), 17 (42,5%) из 40 больных псориазическим артритом с ранним дебютом были HLA-B27-положительными [80]. Кроме того, наличие HLA-B27 было выявлено у 60% больных с активным сакроилеитом, а 68,2% больных без признаков активного сакроилеита по результатам МРТ имели HLA-B27-негативный статус. Связь между наличием HLA-B27 и активным сакроилеитом по результатам МРТ была умеренной и незначимой ($Q = 0,53$; $\Phi = 0,26$; $p > 0,08$).

В работе Е.Е. Губарь и соавт. (2019) типирование HLA-B27 было проведено у 30 больных с периферическим псориазическим артритом и у 63 больных псориазическим спондилитом [81]. В группе с периферическим артритом носительство HLA-B27 обнаружено у 7 (23,3%) больных, в группе со спондилитом — у 30 (47,6%) ($p = 0,02$). Результаты проведенного исследования показали, что среди больных спондилитом значимо больше лиц мужского пола, эти пациенты моложе и чаще являются носителями антигена HLA-B27, чем пациенты с периферическим артритом.

По данным большинства эпидемиологических исследований отмечается рост заболеваемости псориазическим артритом за последние годы [82–84] с более заметной тенденцией к росту числа случаев болезни среди мужчин [85]. При этом высокий уровень заболеваемости среди мужчин был отмечен в Норвегии (число случаев впервые установленного псориазического артрита у мужчин — 135, у женщин — 97, коэффициент заболеваемости 7,9 (ДИ 5,2–10,9) и 5,2 (3,8–6,7) соответственно) [86], среди женщин — в Дании (среди женщин псориазический артрит регистрировался у 50,3% в 1998 г., 59,2% — в 2017 г.) [87].

Можно предположить, что росту выявления больных псориазическим артритом способствовало введение критериев CASPAR в 2006 г. и более широкое использование передовых методов визуализации (ультразвуковой диагностики и магнитно-резонансной томографии).

R. Queiro и соавт. (2013) [88] сравнили профиль генов главного комплекса гистосовместимости (МНС) у мужчин и женщин с псориазическим артритом. В исследование было включено 110 человек, из них 55 мужчин и 55 женщин. HLA-B*27 обнаружен у 36% мужчин и 27% женщин. При этом среди больных с де-

бютом заболевания до 40 лет *HLA-B*27* определялся у 42% мужчин и 30% женщин. С увеличением возраста на момент начала заболевания *HLA-B*27* определялся реже, причем такая тенденция была более характерна для мужчин.

В исследовании 2001 г. проанализированы гендерные различия в группе больных псориазическим спондилитом [89]. Было включено 100 пациентов, из них 63 мужчины и 37 женщин. Клинически больных разделили на 3 группы: изолированный псориазический спондилит ($n = 23$), псориазический спондилит и олигоартрит ($n = 41$), псориазический спондилит и полиартрит ($n = 36$). Наличие *HLA-B27* коррелировало с мужским полом ($p = 0,002$) и изолированным псориазическим спондилитом ($p = 0,016$). У больных женского пола выявлена связь с более низкими уровнями комплемента ($p < 0,05$), эрозивным артритом ($p = 0,05$), большим количеством припухших суставов (ЧПС) ($p = 0,002$) и более высокими баллами по шкале HAQ (опросник для оценки состояния здоровья) спондилита ($p < 0,05$). Таким образом, *HLA-B27*, вероятнее всего, является определенным генетическим фактором риска развития псориазического спондилита только у мужчин. Распространенность спондилита не зависит от пола, хотя у женщин отмечаются более

низкие функциональные показатели и более агрессивное течение периферического артрита.

Заключение

Несмотря на то что патогенетическая роль *HLA-B27* в развитии псориазического артрита известна и подтверждена исследованиями GWAS [90], ассоциация данного маркера с клинической картиной и течением заболевания установлена сравнительно недавно. Так, у больных псориазическим артритом, носителей *HLA-B27*, отмечается укорочение временного промежутка от момента дебюта кожных проявлений псориаза до первых симптомов поражения со стороны опорно-двигательного аппарата. Носители *HLA-B27* более склонны к развитию энтезита, дактилита и увеита, у них чаще развивается поражение периферических суставов и позвоночника.

Накопленные данные указывают на необходимость определять не просто носительство *HLA-B27*, а конкретный аллель или гаплотип, влияющие на клиническую картину и тяжесть заболевания [65–67, 72].

В настоящее время *HLA-B27* является наиболее важным генетическим биомаркером псориазического артрита, поскольку он обеспечивает фенотипическую дифференциацию в популяции больных псориазом [91]. ■

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 YuL. 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. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. Lancet. 2018;391(10136):2273–2284. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
3. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1973;3(1):55–78. doi: 10.1016/0049-0172(73)90035-8
4. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2665–2673. doi: 10.1002/art.21972
5. Баткаева Н.В., Коротаева Т.В., Баткаев Э.А. Разнообразие коморбидной патологии у больных псориазом тяжелого течения. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):76–81. [Batkaeva NV, Korotaeva TV, Batkaev EA. Multiplicity of comorbidities in patients with severe psoriasis. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(1):76–81. (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-76-81
6. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2015;27(2):118–126. doi: 10.1097/BOR.0000000000000152
7. Michelsen B, Fiene R, Diamantopoulos AP, Soldal DM, Hansen IJ, Sokka T, Kavanaugh A, Haugeberg G. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. PLoS One. 2015;10(4):e0123582. doi: 10.1371/journal.pone.0123582
8. Tillett W, Shaddick G, Askari A, Cooper A, Creamer P, Clunie G, et al. Factors influencing work disability in psoriatic arthritis: first results from a large UK multicentre study. Rheumatology (Oxford). 2015;54(1):157–162. doi: 10.1093/rheumatology/keu264
9. Skov L, Thomsen SF, Kristensen LE, Dodge R, Hedegaard MS, Kjellberg J. Cause-specific mortality in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. Br J Dermatol. 2019;180(1):100–107. doi: 10.1111/bjd.16919
10. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Чикин В.В., Вербенко Д.А., Знаменская Л.Ф., Артамонова О.Г. Генетические маркеры развития псориазического поражения суставов у больных псориазом. Часть I: Полиморфизмы генома, не относящиеся к системе HLA. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):33–47. [Kubanov AA, Karamova AE, Chikin VV, Verbenko DA, Znamenskaya LF, Artamonova OG. Genetic markers for psoriatic arthritis in patients with psoriasis. Part I: non-HLA genes. Vestnik dermatologii i venerologii. 2021;97(4):33–47. (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv1269
11. Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Артамонова О.Г., Вербенко Д.А. Генетические маркеры развития поражения суставов у больных псориазом. Часть II: Гены системы HLA. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):6–17. [Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AE, Znamenskaya LF, Artamonova OG, Verbenko DA. Genetic markers for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. Part II: HLA genes. Vestnik dermatologii i venerologii. 2021;97(5):6–17. (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv1269
12. Shankarkumar U. The Human Leukocyte Antigen (HLA) System, International Journal of Human Genetics, 2004;4:2,91–103. doi: 10.1080/09723757.2004.11885875
13. Trowsdale J, Knight JC. Major histocompatibility complex genomics and human disease. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2013;14:301–323. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153455
14. Robinson J, Barker DJ, Georgiou X, Cooper MA, Flicek P, Marsh SGE. IPD-IMGT/HLA Database. Nucleic Acids Res. 2020;48(D1):D948–D955. doi: 10.1093/nar/gkz950
15. Wieczorek M, Abualrous ET, Sticht J, Álvaro-Benito M, Stolzenberg S, Noé F, Freund C. Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: Conformational plasticity in antigen presentation. Front Immunol. 2017;8:292. doi: 10.3389/fimmu.2017.00292

16. Thorsby E. HL-A antigens and genes. I. A study of unrelated Norwegians. *Vox Sang.* 1969;17(2):81–92. doi: 10.1111/j.1423-0410.1969.tb00377.x
17. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet.* 1973;1(7809):904–907. doi: 10.1016/s0140-6736(73)91360-3
18. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 1973;288(14):704–706.
19. Madden DR, Gorga JC, Strominger JL, Wiley DC. The three-dimensional structure of HLA-B27 at 2.1 Å resolution suggests a general mechanism for tight peptide binding to MHC. *Cell.* 1992;70(6):1035–1048. doi: 10.1016/0092-8674(92)90252-8
20. Jardetzky TS, Lane WS, Robinson RA, Madden DR, Wiley DC. Identification of self peptides bound to purified HLA-B27. *Nature.* 1991;353(6342):326–329. doi: 10.1038/353326a0
21. Peh CA, Burrows SR, Barnden M, Khanna R, Cresswell P, Moss DJ, McCluskey J. HLA-B27-restricted antigen presentation in the absence of tapasin reveals polymorphism in mechanisms of HLA class I peptide loading. *Immunity.* 1998;8(5):531–542. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80558-0
22. Khan MA. HLA-B27 and its pathogenic role. *J Clin Rheumatol.* 2008;14(1):50–52. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181637a38
23. Фелелова В.В., Хамнагадаев И.И., Поликарпов Л.С. Ген HLA-B27 и спондилоартропатии у арктических монголоидов. Сибирский научный медицинский журнал. 2010;30(6):136–139. [Fefelova VV, Khamnagadaev II, Polikarpov LS. HLA-B27 antigen and spondylarthropathies in arctic mongoloids. *The Siberian Scientific Medical Journal.* 2010;30(6):136–139. (In Russ.)]
24. Woodrow JC. Genetic aspects of the spondyloarthropathies. *Clin Rheum Dis.* 1985;11(1):1–24.
25. Беневоленская Л.И., Бойер Д., Эрдес Ш. Сравнительное изучение спондилоартропатий среди коренных жителей Чукотки и Аляски. *Терапевтический архив.* 1998;(1):41–46. [Benevolenskaya LI, Boier D, Erdes Sh. Comparative investigation on epidemiology of spondyloarthropathies among Chukotka and Alaska indigenous people. *Ter. arkhiv.* 1998;(1):41–46. (In Russ.)]
26. Mehra NK, Kaur G. *The HLA complex in biology and medicine.* New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. — 2010.
27. Khan M.A. *Ankylosing spondylitis.* — Oxford University Press, 2009.
28. D'Amato M, Fiorillo MT, Carcassi C, Mathieu A, Zuccarelli A, Bitti PP, et al. Relevance of residue 116 of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis. *Eur J Immunol.* 1995;25(11):3199–3201. doi: 10.1002/eji.1830251133
29. Brown MA, Jepson A, Young A, Whittle HC, Greenwood BM, Wordsworth BP. Ankylosing spondylitis in West Africans — evidence for a non-HLA-B27 protective effect. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(1):68–70. doi: 10.1136/ard.56.1.68
30. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shafford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1823–1828. doi: 10.1002/art.1780401015
31. Khan MA. Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(10):362. doi: 10.1007/s11926-013-0362-y
32. Григорьева Л.В., Винокурова Ф.В., Гольдерова А.С., Николаев В.М., Бурцева Т.М., Аргунова В.М., и др. Частота HLA-B27 в Республике Саха (Якутия). Экология и здоровье человека на Севере: сборник материалов IV-го конгресса с международным участием. Россия, Якутск, Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, 4–7 декабря 2013 г. 2013. [Grigorieva LV, Vinokurova FV, Golderova AS, Nikolaev VM, Bourtseva TM, Argunova VM, et al. The frequency of HLA-B27 in the Republic of Sakha (Yakutia) // Ecology and human health in the North: collection of materials of the IV Congress with international participation. Russia, Yakutsk, North-Eastern Federal University named after MK Ammosov, December 4–7, 2013. 2013. P. 162. (In Russ.)]
33. Сартакова М.Л. Изучение наиболее часто встречающихся аллелей гена HLA-B27 у тувинцев и русских жителей Западной Сибири. *Генетика.* 2000;35(5):710–713. [Sartakova ML. The study of the most common alleles of the HLA-B27 gene in Tuvinians and Russian residents of Western Siberia. *Genetics.* 2000;35(5):710–713. (In Russ.)]
34. López-Larrea C, Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Coto E. HLA antigens in psoriatic arthritis subtypes of a Spanish population. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(5):318–319. doi: 10.1136/ard.49.5.318
35. Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N, McNally E, Ostlere S, Wordsworth BP. Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(1):85–88. doi: 10.1093/rheumatology/keg475
36. Liao HT, Lin KC, Chang YT, Chen CH, Liang TH, Chen WS, et al. Human leukocyte antigen and clinical and demographic characteristics in psoriatic arthritis and psoriasis in Chinese patients. *J Rheumatol.* 2008;35(5):891–895.
37. Бадокин В.В., Трошкина И.А., Гусева И.А. Значение генетической компоненты в клинической презентации псориатического артрита. *Доктор.ру.* 2012;2(70):44–49. [Badokin VV, Troshkina IA, Guseva IA. Psoriatic arthritis: Role of genetic component in disease's clinical manifestation. *Doktor.ru.* 2012;2(70):44–49. (In Russ.)]
38. Sharma N, Sharma V, Masood T, Nautiyal SC, Sailwal S, Singh RK, et al. Usage of conventional PCR technology for the detection of HLA-B27 allele: A Significant molecular marker of ankylosing spondylitis. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28(2):189–192. doi: 10.1007/s12291-012-0261-4
39. Terasaki PI, McClelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature.* 1964;204:998–1000. doi: 10.1038/204998b0
40. Cianga P, Zlei M, Rezes E, Cianga C. The flow cytometric labeling pattern in HLA-B27 detection may suggest cross reactivities. *Revista Română de Medicină de Laborator.* 2011;19(2/4):185–191
41. Kopko PM, Eisenbrey AB, Maha GC. 144-P: College of american pathologists HLA-B 27 proficiency testing data reveals increased false positive rates for flow cytometry methods. *Human Immunology.* 2013;74:149
42. Euroimmun.com. EuroImmune, Inc. [April 2015]. Available from: https://www.euroimmun.com/documents/HLA-B27/MV_5110_D_UK_B.pdf. (Accessed August 15, 2015).
43. Robinson J, Barker DJ, Georgiou X, Cooper MA, Flicek P, Marsh SGE. IPD-IMGT/HLA Database *Nucleic Acids Research.* 2020; 48 (D1): D948–D955
44. Khan MA. An Update on the Genetic Polymorphism of HLA-B*27 With 213 Alleles Encompassing 160 Subtypes (and Still Counting). *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(2):9. doi: 10.1007/s11926-017-0640-1
45. Goulder PJ, Watkins DI. Impact of MHC class I diversity on immune control of immunodeficiency virus replication. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(8):619–630. doi: 10.1038/nri2357
46. McKiernan SM, Hagan R, Curry M, McDonald GS, Kelly A, Nolan N, et al. Distinct MHC class I and II alleles are associated with hepatitis C viral clearance, originating from a single source. *Hepatology.* 2004;40(1):108–114. doi: 10.1002/hep.20261
47. MacLean IL, Iqbal S, Woo P, Keat AC, Hughes RA, Kingsley GH, Knight SC. HLA-B27 subtypes in the spondylarthropathies. *Clin Exp Immunol.* 1993;91(2):214–219. doi: 10.1111/j.1365-2249.1993.tb05885.x
48. López-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK, Chiewsilp P, Isarangkura D, Kanga U, et al. HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis. Evidence for new associations. *Tissue Antigens.* 1995;45(3):169–176. doi: 10.1111/j.1399-0039.1995.tb02436.x
49. Armas JB, Gonzalez S, Martinez-Borra J, Laranjeira F, Ribeiro E, Correia J, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis is independent of the Bw4 and Bw6 epitopes of HLA-B27 alleles. *Tissue Antigens.* 1999;53(3):237–243. doi: 10.1034/j.1399-0039.1999.530303.x
50. Gonzalez-Roces S, Alvarez MV, Gonzalez S, Dieye A, Makni H, Woodfield DG, et al. HLA-B27 polymorphism and worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens.* 1997;49(2):116–123. doi: 10.1111/j.1399-0039.1997.tb02724.x

51. McHugh K, Bowness P. The link between HLA-B27 and SpA—new ideas on an old problem. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(9):1529–1539. doi: 10.1093/rheumatology/kes061
52. Robinson PC, Brown MA. The genetics of ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):539–553. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.018
53. Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol*. 2014;57(1):44–51. doi: 10.1016/j.molimm.2013.07.013
54. Hermann E, Yu DT, Meyer zum Büschenfelde KH, Fleischer B. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet*. 1993;342(8872):646–650. doi: 10.1016/0140-6736(93)91760-j
55. May E, Dorris ML, Satumtira N, Iqbal I, Rehman MI, Lightfoot E, Taurog JD. CD8 alpha beta T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats. *J Immunol*. 2003;170(2):1099–1105. doi: 10.4049/jimmunol.170.2.1099
56. Tedeschi V, Paldino G, Paladini F, Mattorre B, Tuosto L, Sorrentino R, Fiorillo MT. The Impact of the 'Mis-Peptidome' on HLA Class I-Mediated Diseases: Contribution of ERAP1 and ERAP2 and effects on the immune response. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9608. doi: 10.3390/ijms21249608
57. Colbert RA, Navid F, Gill T. The role of HLA-B*27 in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(6):797–815. doi: 10.1016/j.berh.2018.07.012
58. Dangoria NS, DeLay ML, Kingsbury DJ, Mear JP, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A, et al. HLA-B27 misfolding is associated with aberrant intermolecular disulfide bond formation (dimerization) in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem*. 2002;277(26):23459–23468. doi: 10.1074/jbc.M110336200
59. Khare SD, Hansen J, Luthra HS, David CS. HLA-B27 heavy chains contribute to spontaneous inflammatory disease in B27/human beta2-microglobulin (beta2m) double transgenic mice with disrupted mouse beta2m. *J Clin Invest*. 1996;98(12):2746–2755. doi: 10.1172/JCI119100
60. Tran TM, Dorris ML, Satumtira N, Richardson JA, Hammer RE, Shang J, Taurog JD. Additional human beta2-microglobulin curbs HLA-B27 misfolding and promotes arthritis and spondylitis without colitis in male HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(4):1317–1327. doi: 10.1002/art.21740
61. Chan AT, Kollnberger SD, Wedderburn LR, Bowness P. Expansion and enhanced survival of natural killer cells expressing the killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3586–3895. doi: 10.1002/art.21395
62. Lanier LL. Follow the leader: NK cell receptors for classical and nonclassical MHC class I. *Cell*. 1998;92(6):705–707. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81398-7
63. Bowness P, Ridley A, Shaw J, Chan AT, Wong-Baeza I, Fleming M, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol*. 2011;186(4):2672–2680. doi: 10.4049/jimmunol.1002653
64. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayearst R, Rahman P, Gladman DD. Human leukocyte antigen alleles and susceptibility to psoriatic arthritis. *Hum Immunol*. 2013;74(10):1333–8. doi: 10.1016/j.humimm.2013.07.014
65. Eder L, Chandran V, Pellet F, Shanmugarajah S, Rosen CF, Bull SB, Gladman DD. Human leucocyte antigen risk alleles for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):50–55. doi: 10.1136/ard.2011.155044
66. Eder L, Chandran V, Pellett F, Shanmugarajah S, Rosen CF, Bull SB, Gladman DD. Differential human leucocyte allele association between psoriasis and psoriatic arthritis: a family-based association study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1361–1365. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201308
67. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, Kirby B, Kane D, Greenberg DA, FitzGerald O. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1134–1144. doi: 10.1002/art.33415
68. Minh VN, Thi VB, Van TC, Ngoc TN, Ngoc AT, Van ED, et al. The relationship between HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7 and psoriatic arthritis in vietnamese patients: Disease progression and therapeutic burden. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(2):300–301. doi: 10.3889/oamjms.2019.064
69. Alenius GM, Jidell E, Nordmark L, Rantapää Dahlqvist S. Disease manifestations and HLA antigens in psoriatic arthritis in northern Sweden. *Clin Rheumatol*. 2002;21(5):357–362. doi: 10.1007/s100670200097
70. Chandran V. (2013). Genetic determinants of psoriatic arthritis (Doctoral dissertation, University of Toronto).
71. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayearst R, Rahman P, Gladman DD. Human leukocyte antigen alleles and susceptibility to psoriatic arthritis. *Hum Immunol*. 2013;74(10):1333–1338. doi: 10.1016/j.humimm.2013.07.014
72. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):155–162. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205461
73. Gladman DD, Farewell VT. The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. Multivariate relative risk model. *Arthritis Rheum*. 1995;38(6):845–850. doi: 10.1002/art.1780380619
74. Queiro R, Sarasqueta C, Belzunegui J, Gonzalez C, Figueroa M, Torre-Alonso JC. Psoriatic spondyloarthropathy: a comparative study between HLA-B27 positive and HLA-B27 negative disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31(6):413–418. doi: 10.1053/sarh.2002.33470
75. Queiro R, Sarasqueta C, Torre JC, Tinturé T, López-Lagunas I. Spectrum of psoriatic spondyloarthropathy in a cohort of 100 Spanish patients. *Ann Rheum Dis*. 2005;61(9):857–858. doi: 10.1136/ard.61.9.857
76. Coates LC, Baraliakos X, Blanco FJ, Blanco-Morales EA, Braun J, Chandran V, et al. The Phenotype of Axial Spondyloarthritis: Is It Dependent on HLA-B27 Status? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(6):856–860. doi: 10.1002/acr.24174
77. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Bennett AN, Green MJ, Emery P. Baseline and 1-year magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint and lumbar spine in very early inflammatory back pain. Relationship between symptoms, HLA-B27 and disease extent and persistence. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(11):1721–1727. doi: 10.1136/ard.2008.097931
78. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3413–3418. doi: 10.1002/art.24024
79. Castillo-Gallego C, Aydin SZ, Emery P, McGonagle DG, Marzo-Ortega H. Magnetic resonance imaging assessment of axial psoriatic arthritis: extent of disease relates to HLA-B27. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2274–2278. doi: 10.1002/art.38050
80. Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Смирнов А.В., Глазков А.А., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Особенности поражения осевого скелета при раннем псориатическом артрите (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54 (S1):15–19. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV, Glazkov AA, Karateev DE, Nasonov EL. Specific features of axial skeletal involvement in early psoriatic arthritis (The REMARCA Trial). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):15–19. (In Russ)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-15-19
81. Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Сравнительная характеристика раннего псориатического артрита с поражением и без поражения осевого скелета (субанализ общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом). Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):636–641. [Gubar EE, Loginova EYu, Korotaeva TV, Glukhova SI, Nasonov EL. Comparative characteristics of early psoriatic arthritis with and without axial skeleton injury (a subanalysis of the all-Russian registry of patients with psoriatic arthritis). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):636–641. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-636-641

82. Eder L, Widdifield J, Rosen CF, Cook R, Lee KA, Alhusayen R, et al. Trends in the Prevalence and Incidence of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Ontario, Canada: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(8):1084–1091. doi: 10.1002/acr.23743

83. Wei JC, Shi LH, Huang JY, Wu XF, Wu R, Chiou JY. Epidemiology and medication pattern change of psoriatic diseases in Taiwan from 2000 to 2013: A nationwide, population-based cohort study. *J Rheumatol*. 2018;45(3):385–392. doi: 10.3899/jrheum.170516

84. Eder L, Cohen AD, Feldhamer I, Greenberg-Dotan S, Batat E, Zisman D. The epidemiology of psoriatic arthritis in Israel — a population-based study. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):3. doi: 10.1186/s13075-017-1497-4

85. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol*. 2009;36(2):361–367. doi: 10.3899/jrheum.080691

86. Nossent JC, Gran JT. Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(4):251–255. doi: 10.1080/03009740802609558

87. Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, Gislasen GH, Gottlieb AB, Coates LC, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1591–1597. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210963

88. Queiro R, Tejón P, Coto P, Alonso S, Alperi M, Sarasqueta C, et al. Clinical differences between men and women with psoriatic arthritis: relevance of the analysis of genes and polymorphisms in the major histocompatibility complex region and of the age at onset of psoriasis. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:482691. doi: 10.1155/2013/482691

89. Queiro R, Sarasqueta C, Torre JC, Tinturè T, López-Lagunas I. Comparative analysis of psoriatic spondyloarthropathy between men and women. *Rheumatol Int*. 2001;21(2):66–68. doi: 10.1007/s002960100135

90. Julià A, Tortosa R, Hernanz JM, Cañete JD, Fonseca E, Ferrándiz C, et al. Risk variants for psoriasis vulgaris in a large case-control collection and association with clinical subphenotypes. *Hum Mol Genet*. 2012;21(20):4549–4557. doi: 10.1093/hmg/dds295

91. 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

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — О.Г. Артамонова; концепция, дизайн, подготовка текста статьи — А.Э. Карамова; анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — В.В. Чикин; концепция и дизайн статьи, одобрение окончательной версии статьи — А.А. Кубанов.

Authors' participation: all authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, had read and approved the final version before publication. Analysis of literary data, collection and processing of material, preparation the text — Olga G. Artamonova; concept and design of the study and preparation the text — Arfenya E. Karamova; analysis of literary data, collection and processing of material, preparation of the text — Vadim V. Chikin; concept and design of the study, final approval for submission of the manuscript — Alexey A. Kubanov.

Информация об авторах

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

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

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

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

Information about the authors

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

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

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

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

Статья поступила в редакцию: 31.08.2022

Принята к публикации: 06.09.2022

Дата публикации: 15.10.2022

Submitted: 31.08.2022

Accepted: 06.09.2022

Published: 15.10.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1361>

К вопросу о пересмотре терминологии и классификации токсидермий

© Хайрутдинов В.Р.^{1*}, Белоусова И.Э.¹, Соколовский Е.В.², Кохан М.М.³, Карамова А.Э.⁴

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

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

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

⁴ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

В связи с предстоящим переходом на Международную классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, одиннадцатого пересмотра (МКБ-11) авторы статьи предлагают заменить термин «токсидермия» на новый, широко применяемый в мире термин «лекарственно-индуцированные кожные реакции». В статье представлен перечень различных вариантов лекарственно-индуцированных высыпаний, которые включены в проект МКБ-11. С целью стандартизации определений и диагностических критериев для обсуждения предлагается объединенная рабочая классификация данной группы заболеваний, построенная по смешанному принципу — учитываются клинические проявления (первичные морфологические элементы кожной сыпи), этиологические и патогенетические аспекты. Приведены примеры формулировки клинических диагнозов. Описаны тяжелые лекарственно-индуцированные кожные реакции, которые потенциально опасны для жизни пациента, могут привести к инвалидности и требуют обязательной госпитализации.

Ключевые слова: токсидермия, лекарственно-индуцированные кожные реакции, классификация

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: Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Соколовский Е.В., Кохан М.М., Карамова А.Э. К вопросу о пересмотре терминологии и классификации токсидермий. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(5):45–52. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1361>



Revisiting the question of toxidermia classification

© Vladislav R. Khairutdinov^{1*}, Irena E. Belousova¹, Evgeny V. Sokolovskiy², Muza M. Kokhan³, Arfenya E. Karamova⁴

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

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

³ Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology
Shcherbakova str., 8, 620076, Yekaterinburg, Russia

⁴ State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology
Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

In connection with the upcoming transition to the International Classification of Diseases and Health-related Problems of the eleventh revision (ICD-11), the authors of the article propose to replace the term “toxidermy” with a new, widely used in the world term “drug-induced skin reactions”. The article presents a list of various variants of drug-induced rashes, which are included in the draft ICD-11. For standardization of definitions and diagnostic criteria, a unified working classification of this group of diseases is based on a mixed principle — clinical manifestations (primary morphological elements of skin rash), etiological and pathogenetic aspects are taken into account. The applied unified classification of drug-induced skin reactions is proposed for discussion. Examples of the formulation of clinical diagnoses are given. Severe drug-induced skin reactions are described, which are potentially life-threatening for the patient, can lead to disability and require mandatory hospitalization.

Keywords: toxidermia, cutaneous drug-induced reactions, classification

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

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

For citation: Khairutdinov VR, Belousova IE, Sokolovskiy EV, Kokhan MM, Karamova AE. Revisiting the question of toxidermia classification. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(5):45–52. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1361>



■ **Токсидермия** (син.: токсикодермия, токсико-аллергический дерматит) — острое воспалительное заболевание кожного покрова, а иногда и слизистых оболочек, развивающееся под действием гематогенного распространения аллергена, поступившего в организм пероральным, ингаляторным, внутривенным, подкожным, внутримышечным, интравагинальным путями [1].

Определение токсидермии, представленное в клинических рекомендациях РОДVK, содержит основные характеристики дерматоза и применимо в клинической практике. При более детальном рассмотрении данного термина и определения возникает целый ряд вопросов, требующих уточнения. Термин «токсидермия» (“toxidermies”, “toxidermias”, “toxidermia”), имеющий долгую историю, неоднократно подвергался коррекции и с конца прошлого века практически не используется в зарубежной литературе [2–4]. Наиболее близкими по смыслу к «токсидермиям» являются следующие современные термины:

- cutaneous drug-induced reactions — лекарственно-индуцированные кожные реакции;
- drug reactions — лекарственные реакции;
- cutaneous drug hypersensitivity reactions — кожные реакции гиперчувствительности к лекарствам;
- drug eruption (drug-induced eruptions, exanthematous drug eruptions) — лекарственная сыпь;
- drug-induced skin rash — кожная сыпь, вызванная лекарствами.

В качестве химического вещества, способного индуцировать развитие «токсидермии», в настоящее время во всем мире рассматриваются исключительно лекарственные препараты, вводимые внутрь организма в терапевтических дозах. «Токсидермию» может вызвать любой лекарственный препарат. Одно химическое соединение может стать причиной различных дерматологических проявлений, не специфичных для конкретного препарата [5, 6].

Пищевые продукты не относятся к возможным причинам возникновения «токсидермии». Термин «пищевые кожные реакции» (“food-induced cutaneous reactions”) встречается достаточно редко, главным образом, в статьях, опубликованных в специализированных научных журналах по педиатрии и аллергологии. В данных публикациях под пищевой реакцией кожи чаще всего подразумеваются случаи обострения атопического дерматита у детей при нарушении диеты, либо непереносимость (идиосинкразия) определенных продуктов, приводящая к развитию аллергических реакций, вплоть до анафилаксии [7, 8].

Используемое в определении «токсидермии» понятие «аллерген» подразумевает исключительно иммунный механизм развития данного заболевания и сужает спектр его применения. При этом существует целый ряд дерматозов (стероидные акне, йододерма, бромодерма, пигментные нарушения и др.), относящихся к «токсидермиям», в патогенез которых не вовлечена иммунная система. Они не являются проявлением аллергической реакции [9, 10].

Перечисленные в определении «токсидермии» пути поступления и распространения химического вещества в организме не являются исчерпывающими и могут быть существенно дополнены (сублингвально, ректально, эндолимфатически, внутриартериально, внутрибрюшинно, транскутанно, интратекально и др.),

в связи с чем целесообразно заменить их описание на словосочетание «вызванное системным действием» [1].

Кроме этого, существует целый ряд дерматозов, являющихся «токсидермиями» (если использовать имеющееся определение), которые в отечественной классификации заболеваний кожи занимают самостоятельное, не вполне понятное место. В разных руководствах они описаны в различных разделах [11, 12].

К таким заболеваниям можно отнести следующие:

- токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса–Джонсона;
- фототоксические и фотоаллергические реакции;
- лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS);
- синдром лекарственной гиперчувствительности (drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS);
- острый генерализованный экзантематозный пу-стуллез (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP);
- некроз кожи, индуцированный антикоагулянтами (гепарин, варфарин);
- грануломатозные реакции кожи на лекарства;
- гипо- и гиперпигментация кожи, волос, дисхромия ногтей.

В Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) подавляющее большинство заболеваний, относящихся к «токсидермиям», кодируются всего одним шифром — L27.0 — дерматит, вызванный веществами, принятыми внутрь (generalized skin eruption due to drugs and medicaments) [13].

В проекте МКБ-11 приводится очень подробный перечень различных вариантов лекарственно-индуцированных высыпаний (в настоящее время нет официальной утвержденной русскоязычной версии, перевод выполнен авторами статьи, указаны англоязычные определения) [14].

Неблагоприятные кожные реакции на лекарства (adverse cutaneous reactions to medication) [14]:

- лекарственная сыпь (drug eruptions):
 - EН60 — экзантематозная лекарственная сыпь (exanthematic drug eruption);
 - EН61 — индуцированная лекарственная крапивница, ангиоотек и анафилаксия (drug-induced urticaria, angioedema and anaphylaxis):
 - EН61.0 — лекарственно-индуцированная крапивница (drug-induced urticaria);
 - EН61.1 — лекарственно-индуцированный ангиоотек (drug-induced angioedema);
 - 4A84.1 — лекарственно-индуцированная анафилаксия (drug-induced anaphylaxis);
 - EН62 — лихеноидная лекарственная сыпь (lichenoid drug eruption);
 - EН63 — синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis due to drug):
 - EН63.0 — лекарственно-индуцированный синдром Стивенса–Джонсона (drug-induced Stevens–Johnson syndrome);
 - EН63.1 — лекарственно-индуцированный токсический эпидермальный некролиз (drug-induced toxic epidermal necrolysis);

- EH63.2 — лекарственно-индуцированный перекрестный синдром токсического эпидермального некролиза и синдрома Стивенса–Джонсона (drug-induced Stevens–Johnson and toxic epidermal necrolysis overlap syndrome);
 - EH64 — лекарственно-индуцированная эритродермия (drug-induced erythroderma);
 - EH65 — лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS syndrome);
 - EH66 — фиксированная лекарственная эритема (fixed drug eruption);
 - EH67 — акне или акнеформные реакции, связанные с приемом лекарств (acne or acneform reactions attributable to drugs):
 - EH67.0 — лекарственно-индуцированный острый генерализованный экзантематозный пустулез (drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP);
 - EH67.Y — другие уточненные акне или акнеформные реакции, связанные с приемом лекарственных препаратов (other specified acne or acneform reactions attributable to drugs);
 - EH67.Z — акне или акнеформные реакции, связанные с приемом лекарственных препаратов неуточненные (acne or acneform reactions attributable to drugs, unspecified);
 - EH6Y — другая уточненная лекарственно-индуцированная сыпь (drug eruption of other specified type);
 - EH6Z — лекарственно-индуцированная сыпь неуточненная (drug eruption of unspecified type);
 - EH70 — пигментные аномалии кожи, вызванные лекарственными препаратами (pigmentary abnormalities of skin due to drug);
 - EH71 — дерматозы, вызванные лекарственной терапией (dermatoses precipitated by drug therapy):
 - 4A40.1 — лекарственно-индуцированная красная волчанка (drug-induced lupus erythematosus);
 - 3B64.12 — лекарственно-индуцированная тромбоцитопеническая пурпура (drug-induced thrombocytopenic purpura);
 - EH72 — аномалии волос, вызванные лекарственными препаратами (drug-induced hair abnormalities):
 - H72.0 — лекарственно-индуцированная алопеция (drug-induced alopecia);
 - EH72.Y — другие специфичные лекарственно-индуцированные аномалии волос (other specified drug-induced hair abnormalities);
 - EH73 — лекарственно-индуцированные аномалии ногтей (drug-induced nail abnormalities);
 - EH74 — лекарственно-индуцированные изменения полости рта (drug-induced oral conditions):
 - DA01.14 — лекарственно-индуцированные язвы полости рта (drug-induced oral ulcer);
 - EH75 — лекарственно-индуцированная фоточувствительность (photosensitivity due to drug);
 - EH76 — дерматозы, ассоциированные с приемом определенных классов лекарственных препаратов (dermatoses associated with specific classes of medication):
 - EH76.0 — дерматозы, возникающие в результате цитотоксической или противоопухолевой химиотерапии (dermatoses resulting from cytotoxic or cancer chemotherapy);
 - EH76.1 — дерматозы, возникающие в результате иммуносупрессивной терапии (dermatoses resulting from immunosuppressive therapy);
 - EH76.2 — дерматозы, связанные с терапией кортикостероидами (dermatoses attributable to corticosteroid therapy);
 - EH76.3 — дерматозы, возникающие в результате терапии антикоагулянтами (dermatoses resulting from anticoagulant therapy);
 - EH76.Y — другие дерматозы, связанные с определенными классами лекарств (other dermatoses associated with specific classes of medication);
 - EH77 — локальные лекарственно-индуцированные кожные реакции (localised adverse cutaneous reactions to administration of drug);
 - EH78 — кожные реакции на растительные, гомеопатические препараты или другие альтернативные методы лечения (adverse cutaneous reactions to herbal, homeopathic or other alternative therapies);
 - EC90.2 — лекарственно-индуцированный зуд (drug-induced pruritus);
 - EH7Y — другие лекарственно-индуцированные кожные реакции уточненные (other specified adverse cutaneous reactions to medication);
 - EH7Z — лекарственно-индуцированные кожные реакции неуточненные (unspecified adverse cutaneous reactions to medication).
- Распоряжением Правительства Российской Федерации № 2900-р от 15 октября 2021 г. утвержден план мероприятий по внедрению Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, одиннадцатого пересмотра (МКБ-11) на территории России на 2021–2024 гг.
- Учитывая все вышесказанное, в обновленной версии клинических рекомендаций предлагается заменить термин «токсидермия» на «лекарственно-индуцированные кожные реакции». *Лекарственно-индуцированные кожные реакции (ЛИКР)* — различные по механизму развития (иммунные и неиммунные) нежелательные изменения структуры и функции кожи, ее придатков и/или слизистых оболочек, вызванные системным действием лекарственного препарата или его метаболитов.
- Выделяют две группы лекарственно-индуцированных кожных реакций [14]:
- предсказуемые ЛИКР: токсичность, передозировка, кумуляция, медикаментозный синергизм/антагонизм, тератогенное действие и др.
 - непредсказуемые ЛИКР: неаллергическая врожденная гиперчувствительность (идиосинкразия), лекарственная гиперчувствительность, которая подразделяется на аллергическую и неаллергическую (псевдоаллергия).
- Учитывая различия в патогенезе ЛИКР, данные заболевания могут быть объединены в три основные группы [15, 16]:

Классификация ЛИКР по механизму развития

1. С иммунным механизмом:

- IgE-опосредованные (ГНТ, I тип) — крапивница, ангиоотек;
- цитотоксические (II тип) — пурпура как проявление тромбоцитопении;

- иммунокомплексные реакции (III тип) — некоторые виды крапивницы, васкулиты кожи, узловатая эритема;
- клеточно-опосредованные (ГЗТ, IV тип):
 - Th1 иммунные реакции (IVa тип) — лихеноидная экзантема;
 - Th2 иммунные реакции (IVb тип) — макулопапулезная, пятнисто-везикулезная экзантема;
 - цитотоксические Т-клеточные реакции (IVc тип) — токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса–Джонсона, фиксированная токсикодермия, многоформная эритема, макулопапулезная экзантема;
 - нейтрофильные и Т-клеточно опосредованные реакции (IVd тип) — острый генерализованный экзантематозный пустулез, ладонно-подошвенный пустулез.

2. С неиммунным механизмом:

- нежелательные явления (стероидные акне, ретиноидный дерматит, телогеновая и анагеновая алопеция на фоне противоопухолевых препаратов);
- передозировка (некроз эпидермиса на фоне высоких доз метотрексата);
- кумулятивное действие (накопление амиодарона в коже — серо-голубое окрашивание кожного покрова, гиперпигментация на фоне противоопухолевых препаратов, йододерма, бромодерма);
- отсроченная токсичность (ладонно-подошвенный кератоз после приема мышьяка);
- изменения обмена веществ (эруптивные ксантомы на фоне системных ретиноидов, изменения по типу пеллагры на фоне изониазида);
- обострение/ухудшение течения заболеваний (акне на фоне приема андрогенов, экзема при системном интерфероне);
- взаимодействие лекарственных препаратов.

3. Идиосинкразия (с возможным иммунным механизмом):

- токсический эпидермальный некролиз (TEN) и синдром Стивенса–Джонсона (SJS);
- лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS);
- лекарственно-индуцированная красная волчанка.

ЛИКР могут проявиться у любого пациента в любое время и имеют широкий спектр клинических проявлений. Высыпания на коже и слизистых оболочках при ЛИКР могут быть представлены всеми первичными элементами, за исключением бугорка и специфического узла. По распространенности высыпания могут быть распространенными (диссеминированными) или локализованными. В отечественной дерматовенерологии в настоящее время применяется классификация «токсидермий», основанная на клинических проявлениях заболевания — первичных морфологических элементах [1, 18]. Чаще встречаются пятнисто-папулезная (кореподобная) и пятнисто-везикулезная (экземоподобная) формы [1, 18]. Эти два клинических варианта ЛИКР в наибольшей степени соответствуют тому, что ранее описывалось как «токсидермия».

Соответствие первичных морфологических элементов различным клиническим вариантам ЛИКР [16]

1. Гиперемические пятна/эритема:
 - пятнистая экзантема;
 - эритродермия;
 - симметричная лекарственно-индуцированная интертригинозная и сгибательная экзантема (symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema, SDRIFE, синдром бабуина).
2. Папулы:
 - пятнисто-папулезная (макуло-папулезная) экзантема;
 - лихеноидная экзантема;
 - псориазиформная экзантема.
3. Пузырьки:
 - пятнисто-везикулезная экзантема.
4. Волдыри:
 - крапивница;
 - ангиоотек.
5. Пустулы:
 - акнеформные дерматозы (йододерма, бромодерма, стероидные акне);
 - острый генерализованный экзантематозный пустулез;
 - лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами;
 - синдром лекарственной гиперчувствительности.
6. Пузыри:
 - фиксированная эритема;
 - генерализованная буллезная фиксированная лекарственная сыпь (generalized bullous fixed drug eruptions, SDRIFE);
 - токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса–Джонсона.
7. Геморрагические пятна (пурпура):
 - пятнистая экзантема (пурпура как проявление лекарственной тромбоцитопении);
 - лекарственно-индуцированный васкулит;
 - синдром Стивенса–Джонсона;
 - некроз кожи, индуцированный антикоагулянтами.
8. Узлы:
 - лекарственно-индуцированная узловатая эритема;
 - лекарственно-индуцированный узловатый васкулит;
 - лекарственно-индуцированная глубокая волчанка.

С практической точки зрения среди всего многообразия ЛИКР важное значение имеет выделение тяжелых проявлений кожных реакций (severe cutaneous adverse reactions, SCARs). Тяжелые ЛИКР требуют обязательной госпитализации, потенциально опасны для жизни пациента, могут привести к инвалидности. Ранняя диагностика этих состояний позволяет улучшить результаты лечения больного и предотвратить развитие нежелательных последствий. Знание врачами клинических проявлений тяжелых ЛИКР является ключевым фактором для их немедленной диагностики и выявления лекарственных препаратов, вызвавших развитие этих заболеваний [16, 19, 20]. Ниже приведены варианты тяжелых ЛИКР, развитие которых обычно требует госпитализации пациента в стационар.

Тяжелые лекарственно-индуцированные кожные реакции

1. Распространенные высыпания (> 10–20% площади кожи у детей, > 30–50% — у взрослых), нарушение общего состояния, симптомы интоксикации.
2. Геморрагический синдром (требуется госпитализация и обследование больного с целью уточнения диагноза, исключения васкулита кожи, менингококцемии, ДВС и др.).
3. Любые формы ЛИКР с поражением слизистых оболочек полости рта и/или гениталий.
4. Ангиоотек.
5. Пустулезная:
 - острый генерализованный экзантематозный пустулез.
6. Буллезная:
 - токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса–Джонсона;
 - лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами;
 - синдром лекарственной гиперчувствительности;
 - генерализованная буллезная фиксированная лекарственная сыпь.
7. Некроз кожи, индуцированный антикоагулянтами (гепарин, варфарин).

Авторами статьи — членами рабочей группы Комитета РОДВК по классификациям в дерматовенерологии создана объединенная классификация ЛИКР с учетом предстоящего перехода на Международную классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, одиннадцатого пересмотра (МКБ-11). Она построена по смешанному принципу — учитываются клинические проявления (первичные морфологические элементы кожной сыпи), этиологические и патогенетические аспекты.

Объединенная рабочая классификация ЛИКР

1. Пятнисто-папулезная форма (кореподобная) [ЕН60].
2. Пятнисто-везикулезная форма (экземоподобная) [ЕН60].
3. Крапивница/ангиоотек [ЕН61.0/ЕН61.1].
4. Лихеноидная форма [ЕН62].
5. Эритродермия [ЕН64].
6. Симметричная лекарственно-индуцированная интертригинозная и сгибательная экзантема (SDRIFE, синдром бабуина) [ЕН6.Y].
7. Пустулезная форма:
 - акне и акнеформные фолликулиты [ЕН67.Z];
 - острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP) [ЕН67.0];
 - лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS syndrome) [ЕН65];
 - синдром лекарственной гиперчувствительности (DIHS) [ЕН65].
8. Буллезная форма:
 - фиксированная эритема [ЕН66];
 - генерализованная буллезная фиксированная лекарственная сыпь (GBFDE) [ЕН6.Y];
 - токсический эпидермальный некролиз (TEN) и синдром Стивенса–Джонсона (SJS) [ЕН63.0, ЕН63.1].

9. Пигментные нарушения кожи и ногтей, вызванные лекарственными препаратами [ЕН70, ЕН73].
10. Нарушения роста волос, вызванные лекарственными препаратами (алопеция, гипертрихоз) [ЕН72].
11. Гранулематозные реакции (реактивный гранулематозный дерматит, кольцевидная гранулема и др.) [ЕН7Y].
12. Лекарственно-индуцированные язвы полости рта [ЕН74].
13. Лекарственно-индуцированная фоточувствительность [ЕН75].
14. Некроз кожи, индуцированный антикоагулянтами [ЕН76.3].
15. Лекарственно-индуцированный зуд [ЕС90.2].
16. Другие дерматозы, вызванные лекарственной терапией:
 - лекарственно-индуцированная красная волчанка [4A40.1];
 - лекарственно-индуцированная тромбоцитопеническая пурпура [3D64.12];
 - лекарственно-индуцированный псориаз («парадоксальный псориаз») [ЕА90];
 - лекарственно-индуцированная узловатая эритема [ЕВ31];
 - лекарственно-индуцированный васкулит кожи [4A85.03].

Примечание: в квадратных скобках указан шифр по МКБ-11.

Формулировка клинического диагноза:

Лекарственно-индуцированная кожная реакция: клинический вариант (форма), степень тяжести и распространенность процесса (указывается при необходимости).

Примеры клинических диагнозов:

1. Лекарственно-индуцированная кожная реакция: пятнисто-папулезная форма [ЕН60].
2. Лекарственно-индуцированная кожная реакция: фиксированная эритема [ЕН66].
3. Лекарственно-индуцированная кожная реакция: синдром Стивенса–Джонсона [ЕН63.0].
4. Лекарственно-индуцированная кожная реакция: анагеновая алопеция на фоне противоопухолевых препаратов [ЕН72].

Заключение

В результате обсуждения различных вариантов классификаций токсидермий рабочая группа Комитета РОДВК по классификациям в дерматовенерологии предлагает использовать в клинической работе врачей-дерматовенерологов, в учебных и научных целях — при обучении в медицинских образовательных учреждениях высшего образования, при обучении по специальности «Дерматовенерология» (код ОКСО 3.31.08.32), при планировании и проведении научных исследований, при публикациях в научных медицинских журналах, при разработке обновленных клинических рекомендаций — «Объединенную рабочую классификацию лекарственно-индуцированных кожных реакций», представленную в данной статье. ■

Литература/References

1. Токсидермия. Клинические рекомендации. 2020. Доступно: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020. [Toksidermiya. Klinicheskie rekomendacii (Toxidermia. Clinical practice guidelines). 2020. Available from: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020 (In Russ.)].
2. Toxidermias. *Hospital* (Lond 1886). 1919;66(1722):239–240.
3. Zoon JJ. Toxidermia. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1952;96(35):2175–2176.
4. Revuz J. Should we stop using the term "toxidermia" in pathology reports? *Ann Dermatol Venereol*. 1999;126(4):376–379.
5. Ramdial PK, Naidoo DK. Drug-induced cutaneous pathology. *J Clin Pathol*. 2009;62(6):493–504. doi: 10.1136/jcp.2008.058289
6. Crowson AN, Brown TJ, Magro CM. Progress in the understanding of the pathology and pathogenesis of cutaneous drug eruptions: implications for management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(6):407–428. doi: 10.2165/00128071-200304060-00005
7. Wüthrich B. Food-induced cutaneous adverse reactions. *Allergy*. 1998;53(46 Suppl):131–135. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb04983.x
8. Shah E, Pongracic J. Food-induced anaphylaxis: who, what, why, and where? *Pediatr Ann*. 2008;37(8):536–541. doi: 10.3928/00904481-20080801-06
9. Du-Thanh A, Kluger N, Bensalleh H, Guillot B. Drug-induced acneiform eruption. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(4):233–245. doi: 10.2165/11588900-000000000-00000
10. Smith SZ, Scheen SR. Bromoderma. *Arch Dermatol*. 1978;114(3):458–459.
11. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 688–718. [Dermatovenerologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie (Dermatovenerology. National guidelines. Short edition). Ed. by YuS Butov, YuK Skripkin, OL Ivanov. Moscow: GEOTAR-Media. 2020 P. 688–718. (In Russ.)].
12. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Бolestи кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. С. 562–577. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Dermatovenerologija 2015: Bolesti kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem (Federal clinical guidelines. Dermatovenerology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections). 5th ed., reprint. and add. Moscow: Delovoj e'kspress. 2016. P. 562–577. (In Russ.)].
13. Родионов А.Н. Дерматовенерология. Полное руководство для врачей. М.: Наука и техника, 2014. С. 213–231. [Rodionov AN. Dermatovenerologiya. Polnoe rukovodstvo dlya vrachej (Dermatovenerology. A Complete guide for doctors). Moscow: Nauka i tehnika, 2014. P. 213–231. (In Russ.)].
14. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en> (Accessed: 12.07.2022).
15. Warrington R, Silviu-Dan F, Wong T. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):60. doi: 10.1186/s13223-018-0289-y
16. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(8):1457–1471. doi: 10.1111/all.13765
17. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. China: Elsevier, 2018. P. 348–375.
18. Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*. 2016;43(7):758–766. doi: 10.1111/1346-8138.13430
19. Самцов В.И. Токсидермии. В кн.: Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей: в 2 т. Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. М.: Медицина, 1999. Т. 1. С. 790–803. [Samtsov VI. Toksidermii. In: Skripkin JuK, Mordovtsev VN, editors. Kozhnye i venericheskie bolezni. Rukovodstvo dlya vrachej: v 2 t. Moscow: Medicina. 1999. Vol. 1. P. 790–803. (In Russ.)].
20. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet*. 2017;390(10106):1996–2011. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30378-6
21. Mustafa SS, Ostrov D, Yerly D. Severe cutaneous adverse drug reactions: presentation, risk factors, and management. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(4):26. doi:10.1007/s11882-018-0778-6

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

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

Информация об авторах

***Хайрутдинов Владислав Ринатович** — д.м.н., доцент; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 2; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: haric03@list.ru

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

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

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

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

Information about the authors

***Vladislav R. Khairutdinov** — MD, Dr. Sci. (Med), Assistant Professor; address: 6 Akademika Lebedeva street, 194044, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>; eLibrary SPIN: 4417-9117; e-mail: haric03@list.ru

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

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

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

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

Статья поступила в редакцию: 31.08.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Дата публикации: 15.10.2022

Submitted: 31.08.2022

Accepted: 01.09.2022

Published: 15.10.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1357>

Современный взгляд на синдром красной мошонки

© Абдуев Н.К.*, Плахова К.И., Катунин Г.Л.

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

Синдром красной мошонки — хронический, трудно распознаваемый дерматоз, поражающий лиц среднего и пожилого возраста. Проявляется эритемой мошонки с четкими границами, без шелушения. Этиология и патогенез заболевания не установлены. Гипотезы о возникновении дерматоза в результате бесконтрольного применения топических стероидов, неврологического воспаления, образования микробной биопленки основаны на анамнестических данных и результатах пробного лечения. Этиологически и патогенетически обоснованной терапии не предложено. Терапия с применением доксицилина, габапентина, прегабалина, индометацина, такролимуса проводилась небольшим группам больных. Отсутствие ясности в этиологии и понимании механизма развития заболевания объясняет отсутствие единой направленности предложенных методов терапии, основанных на единичных клинических случаях. В целом проблема диагностики и лечения упирается в отсутствие крупных клинико-эпидемиологического и лабораторного исследований, которые позволили бы установить патофизиологию процесса и оценить истинную распространенность синдрома красной мошонки.

Ключевые слова: синдром красной мошонки, вазодилатация постстероидная, эритромелалгия, микробная биопленка, доксицилин, габапентин, прегабалин, ивермектин, индометацин, такролимус, тимолол

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: Абдуев Н.К., Плахова К.И., Катунин Г.Л. Современный взгляд на синдром красной мошонки. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(5):53–58. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1357>



C

urrent state of the red scrotum syndrome

© Nazirbek K. Abuduyev*, Xenia I. Plahova, Georgiy L. Katunin

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

Red scrotum syndrome is a chronic, difficult-to-recognize dermatosis affecting middle-aged and elderly people. It is manifested by erythema of the scrotum with clear boundaries, without neck. The etiology and pathogenesis of the disease have not been established. Hypotheses about the causes of dermatosis as a consequence of uncontrolled use of topical steroids, neurological inflammation, formation of microbial biofilm are based on anamnestic data and the results of trial treatments. Etiologically and pathogenetically justified therapy has not been proposed. Therapy with the use of doxycycline, gabapentin, pregabalin, indomethacin, tacrolimus was carried out in small groups of patients. The lack of clarity in the etiology and understanding of the mechanism of development of the disease explains the lack of a unified focus of the proposed therapies based on isolated clinical cases. In general, the problem of diagnosis and treatment rests on the absence of major clinical, epidemiological and laboratory studies that allowed to establish the pathophysiology and assess the true prevalence of red scrotum syndrome.

Keywords: red scrotum syndrome, poststeroidal vasodilation, erythromelalgia, microbial biofilm, doxycycline, gabapentin, pregabalin, ivermectin, indomethacin, tacrolimus, timolol

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: Abuduyev NK, Plahova XI, Katunin GL. Current state of the red scrotum syndrome. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(5):53–58. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1357>



У мужчин среднего и пожилого возраста является редко распознаваемый, часто неверно диагностируемый и малоизученный дерматоз — синдром красной мошонки (red scrotum syndrome), также известный как мужская дизестезия (код по МКБ-10: L53.9). Заболевание впервые было описано В.К. Fisher (1997) [1] и, по мнению автора, является хроническим заболеванием с неизвестной причиной, не поддающимся терапии. Больные с проявлениями синдрома красной мошонки могут длительное время наблюдаться с диагнозами дерматомикоз, атопический дерматит, контактный дерматит, псориаз.

Синдром красной мошонки проявляется постоянной эритемой всей мошонки с переходом на вентральную сторону корня полового члена, с четкими границами, без шелушения (рисунок). Пациенты при этом жалуются на жжение, гипералгезию, дискомфорт независимо от условий пребывания больного. Реже отмечается зуд, слабая боль, повышение температуры [2–5].

Патогенетические и этиологические аспекты синдрома красной мошонки

Имеющиеся сведения об этиологии дерматоза противоречивы. Часто начало заболевания связывают с длительным применением топических стероидов или гормоносодержащих комбинированных противогрибковых препаратов на коже половых органов [6–11]. Исследователи свое мнение основывали на теории «стероидной зависимости». Считается, что стойкая вазодилатация, вызванная длительным применением стероидов, может играть основную роль в патогенезе синдрома красной мошонки [12, 13]. Действительно, длительное местное применение гормональных препаратов проявляется эритемой вследствие вазодилатации сосудов микроциркуляторного русла. Следует отметить, что пациенты могут применять топические стероиды самостоятельно или по рекомендации врача для устранения красноты мошонки и субъективных симптомов (жжение, боль, зуд), т.е. симптомов синдрома красной мошонки, до обращения к специалистам.



Рисунок. Клинические проявления синдрома красной мошонки у мужчины 47 лет (собственное наблюдение)

Figure. Man 47 years old. Clinical manifestations of red scrotum syndrome (own observation)

Результаты ряда исследований позволили ученым прийти к выводу о возможной неврологической природе дерматоза. Подтверждением неврологического воспаления как причины синдрома красной мошонки является тот факт, что преобладающим субъективным симптомом у наблюдавшихся больных являлись жжение и гипералгезия, а не зуд изолированный, и также показано, что в прошлом часть пациентов отмечает боль в пояснице неврологического характера. Кроме того, успех в купировании субъективных жалоб на жжение, зуд, боль неврологическими препаратами габапентином и прегабалином расценивается как свидетельство нейрогенного воспаления и локализованного проявления эритромелалгии [14–17]. По результатам наблюдений А. Mizes и соавт. (2021) [17] также пришли к предположению, что нейрогенное воспаление, возможно, вызывает синдром красной мошонки и, соответственно, терапевтическое воздействие на иннервацию кожи и воспалительный процесс может улучшить клинические симптомы. Подтверждением нейрогенной природы синдрома красной мошонки является, по мнению авторов, наличие у этих больных основных критериев Томпсона, характерных для эритромелалгии, — усиление боли от тепла, обезболивание холодом, эритема пораженной кожи [18].

Не ставя под сомнение возможность нейрогенного воспаления как причины синдрома красной мошонки и эффективность габапентина и прегабалина в устранении субъективных ощущений жжения, боли, зуда, т.е. признаков эритромелалгии, надо признать и то, что отсутствует ясность в патофизиологии возникновения субъективных и объективных признаков синдрома красной мошонки. Отсутствует объяснение тому, что симптомы синдрома красной мошонки в большинстве случаев проявляются менее чем через одни сутки после полового контакта, а не раньше или значительно позже, или вообще независимо от полового контакта.

Не менее убедительно предположение о наличии микробной биопленки на мошонке как первопричины синдрома красной мошонки. Т.В. Perry (2021) [19], на основании наблюдения мужчины с 18-летним анамнезом внезапно возникшего синдрома красной мошонки после покрытия мошонки на ночь вагинальными выделениями и попытками лечения в течение 14 месяцев, пришел к выводам, что кожная микробная биопленка является причиной возникновения дерматоза. По мнению автора, заболевание началось по типичному сценарию, который может способствовать образованию биопленки, — покрытие на несколько часов вагинальной слизью богатой микрофлорой кожи с изолием складок, выводных протоков сально-потовых желез и волосяных фолликулов. Второе — граница эритемы соответствует границе расположения волосяных фолликулов, служащих «каркасом» формирования биопленки. Третье — несмотря на проводимую терапию и исчезновение периодически субъективных жалоб (жжение, зуд, дискомфорт), граница очага не изменилась и через 15 лет с начала лечения. И четвертое — по наблюдению автора, очаг эритемы на мошонке более длительно удерживал анилиновый краситель генцианвиолет по сравнению со здоровой кожей, что объясняется наличием на поверхности кожи среды, более интенсивно поглощающей краситель.

Бесспорно, предположение о микробной биопленке как причине синдрома красной мошонки выглядит

доказательно, как и гипотезы о следствии длительного применения топических стероидов или нейрогенного воспаления. Однако пока отсутствует понимание этиологии и патогенеза заболевания, основанное на объективных данных исследований.

Диагностика

Не меньше вопросов остается в диагностике дерматоза — распознавание заболевания ограничивается и основывается на внешних клинических признаках, субъективных жалобах пациентов и исключении дерматомикоза, псориаза, эритразмы, контактного дерматита [21], то есть диагноз устанавливается при недостаточных данных за другие дерматозы. Основным диагностическим критерием синдрома красной мошонки в клинической практике является стойкая эритема мошонки, сопровождающаяся болью, жжением и отсутствием ответа на местное лечение [7, 22].

Малоинформативны и результаты лабораторных микробиологических исследований. Гистологическое исследование биопсийного материала не выявляет значимых морфологических изменений и не отличает картины от поверхностных телеангиэктазий без воспалительного инфильтрата [7, 8, 15].

Лечение

Этиологически и патогенетически обоснованного, стандартизированного и эффективного метода терапии синдрома красной мошонки на сегодняшний день не предложено. Отсутствие ясности в этиологии и понимании механизма развития заболевания объясняет разнообразность предложенных методов терапии, основанных на единичных клинических наблюдениях. Продолжительность описанных методов лечения варьирует от одного месяца до полутора лет.

О. Abbas и соавт. (2008) [5] отмечают значительное уменьшение (от 50 до 80%) симптоматики проявлений синдрома красной мошонки у пациентов на фоне приема доксициклина по 100 мг 1 раз в сутки в период от 2 до 3 месяцев. Как известно, доксициклин, препарат тетрациклиновой группы с антибактериальным и, кроме того, противовоспалительным действием, за счет ингибирования матриксной металлопротеиназы предотвращает разрушение тканей [23]. В то же время некоторую настороженность вызывает продолжительность курса доксициклина от одного до 8 мес. [14, 24], с учетом возможных побочных проявлений препарата.

U. Wollina (2011) [14] сообщает об успешном лечении синдрома красной мошонки сочетанием доксициклина и габапентина. Автор рекомендует начать терапию с доксициклина по 100 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель на том основании, что синдром красной мошонки — возможно, одно из проявлений эритромегалгии, поэтому использовать габапентин следует в качестве терапии второй линии, когда доксициклин неэффективен. Габапентин — лиганд кальциевых каналов α 2- δ , способный контролировать приливы у пациентов с эритромегалгией, устранить невропатический зуд и боль [14, 25, 26].

Сообщается также, что применение карведилола в дозе 6,25 мг 1 раз в сутки в течение 1 месяца (препарат оказывает сочетанное неселективное β_1 -, β_2 - и α 1-адреноблокирующее мембраностабилизирующее действие) за счет эффекта вазоконстрикции позволяет получить хороший результат в терапии больных с син-

дромом красной мошонки [22], так же как и применение карведилола в сочетании с габапентином по 300 мг в сутки [18].

Положительный эффект в разрешении симптоматики синдрома красной мошонки отмечен после применения прегабалина [17, 27]. J.A. Cardenas-de la Garza и соавт. (2019) [26] наблюдали положительную динамику клинических проявлений синдрома красной мошонки у четырех пациентов, принимавших прегабалин по 150 мг один раз в сутки на ночь продолжительностью от одного до трех месяцев в сочетании с доксициклином по 100 мг в сутки. При последующем более чем 9-месячном наблюдении не отмечен рецидив ни у одного из пациентов. Прегабалин является аналогом гамма-аминомасляной кислоты, связывается с дополнительной субъединицей (α 2- δ -протеин) потенциалзависимых кальциевых каналов в ЦНС, необратимо замещая 3 H-габапентин. Предполагается, что такое связывание может способствовать проявлению его анальгезирующего и противосудорожного эффектов. Рекомендуется в качестве одного из средств первой линии лечения невротической боли, препарат превосходит габапентин по эффективности и, как показали наблюдения, имеет меньше побочных действий [28–30].

J.D. Martinez и соавт. (2022) [10] сообщили о трех случаях успешного лечения синдрома красной мошонки пероральным ивермектином. Ивермектин входит в группу средств, созданных на основе авермектинов, которые являются продуктом жизнедеятельности таких бактерий, как *Streptomyces avermitilis*, и служит основой для создания некоторых противогельминтных препаратов. Оказывает противовоспалительное действие путем подавления выработки воспалительных цитокинов, индуцированной липополисахаридами.

A.S. Hwang и соавт. (2021) [30] информируют о значительном уменьшении проявлений синдрома красной мошонки в результате лечения нестероидным противовоспалительным препаратом индометацин по 50 мг 3 раза в сутки с последующим постепенным снижением частоты приема до 3 раз в неделю в течение второго месяца. Индометацин, как известно, ингибирует синтез простагландинов и вызывает вазоконстрикцию. При этом полная ремиссия симптомов отмечена после четвертой недели лечения. В то же время остается нераскрытой патофизиология вазодилатации при синдроме красной мошонки.

Местная терапия считается неэффективной, если и проводится, то как дополнение к системной терапии. Так, U. Wollina (2011) [14] описывает применение наружно ингибитора кальциневрина такролимуса в сочетании с доксициклином и габапентином.

В качестве препаратов топической терапии предложен тимолол, неселективный блокатор β -адренорецепторов, основным механизмом действия которого является вазоконстрикция [31, 32], что патогенетически обосновано, учитывая предположение о причине синдрома красной мошонки — длительном применении топических стероидов и вазодилатации.

Уменьшение выраженности жжения, зуда на короткий промежуток времени отмечается после назначения 2 раза в сутки 0,8% порошка ментола [20].

К сожалению, все предложенные и примененные методы терапии синдрома красной мошонки часто подразумевают, что эритема остается, несмотря на улучшение симптомов.

Прогноз

Дерматоз может продлиться фактически пожизненно, что провоцирует психологический стресс и ухудшение качества жизни. Случаи самостоятельного разрешения дерматоза в доступных источниках информации не описаны. Пациенты испытывают значительный психологический дискомфорт, включая снижение концентрации внимания, бессонницу, ослабление либидо, снижение аппетита с потерей веса [20].

Таким образом, как показывает анализ литературных источников, определение этиологии, выяснение патогенеза и разработка этиопатогенетически обоснованного метода терапии синдрома красной мошонки остаются актуальной проблемой дерматовенерологии. Крупные клинико-эпидемиологические исследования, позволяющие оценить истинную распространенность синдрома красной мошонки, отсутствуют. Кроме того, вероятно, не все пациенты обращаются за медицинской помощью и не во всех случаях клиницисты у обратившихся больных распознают дерматоз. ■

Литература/References

- Fisher BK. The red scrotum syndrome. *Cutis*. 1997;60(3):139–141.
- Rubin MB. Red scrotum syndrome. *Cutis*. 1998;61(1):28D.
- Rapaport MJ. Red scrotum syndrome. *Cutis*. 1998;61(3):128B.
- Khalil S, Kurban M, Abbas O. Red scrotum syndrome: An update on clinicopathologic features, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(3):614–622. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.113
- Abbas O, Kibbi AG, Chedraoui A, Ghosn S. Red scrotum syndrome: successful treatment with oral doxycycline. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(6):1–2. doi: 10.1080/09546630802033858
- Narang T, Kumaran MS, Dogra S, Saikia UN, Kumar B. Red scrotum syndrome: idiopathic neurovascular phenomenon or steroid addiction? *Sex Health*. 2013;10(5):452–455. doi: 10.1071/SH13052
- Wollina U. Three orphans one should know: red scalp, red ear and red scrotum syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2016;30(11):169–170. doi: 10.1111/jdv.13474.
- Verma SB, Wollina U, Das A. A curious observation of passive transfer of steroid antifungal combination creams to the scrotum in patients of tinea cruris—is this forme fruste of red scrotum syndrome? *Dermatol Ther*. 2020;33(6):14212. doi: 10.1111/dth.14212
- Khalil S, Kurban M, Abbas O. Red scrotum syndrome: An update on clinicopathologic features, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(3):614–622. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.113
- Martinez JD, Soria Orozco M, Cardenas-de la Garza JA. Oral ivermectin for the treatment of red scrotum syndrome. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(2):1102–1103. doi: 10.1080/09546634.2020.1773378
- Rapaport MJ, Rapaport VH. Serum nitric oxide levels in "red" patients: separating corticosteroid-addicted patients from those with chronic eczema. *Arch Dermatol*. 2004;140(8):1013–1014. doi: 10.1001/archderm.140.8.1013
- Rapaport M. Rebound vasodilation from long-term topical corticosteroid use. *Arch Dermatol*. 2007;143(2):268–269. doi: 10.1001/archderm.143.2.268-b
- Prevost N, English JC. Case reports: red scrotal syndrome: a localized phenotypical expression of erythromelalgia. *J Drugs Dermatol*. 2007;6(9):935–936.
- Wollina U. Red scrotum syndrome. *Dermatol Case Rep*. 2011;5(3):38–41. doi: 10.3315/jdcr.2011.1072
- Markos AR, Dinsmore W. Persistent genital arousal and restless genitalia: sexual dysfunction or subtype of vulvodynia? *Int J STD AIDS*. 2013;24(11):852–858. doi: 10.1177/0956462413489276
- Miller J, Leicht S. Pregabalin in the treatment of red scrotum syndrome: a report of two cases. *Dermatol Ther*. 2016;29(4):244–248. doi: 10.1111/dth.12354
- Mizes A, Bunimovich O, Bunimovich YuL. Combined carvedilol and gabapentin treatment induces a rapid response in red scrotum syndrome. *Dermatol Online J*. 2021;27(5). doi: 10.5070/D327553619
- Thompson GH, Hahn G, Rang M. Erythromelalgia. *Clin Orthop Relat Res*. 1979;(144):249–254.
- Perry TW. Cutaneous microbial biofilm formation as an underlying cause of red scrotum syndrome. *Eur J Med Res*. 2021;26(1):95. doi: 10.1186/s40001-021-00569-9
- Romano C, Ghilardi A, Papini M. Nine male cases of tinea genitalis. *Mycoses*. 2005;48(3):202–204. doi: 10.1111/j.1439-0507.2005.01127.x
- Merhi R, Ayoub N, Mrad M. Carvedilol for the treatment of red scrotum syndrome. *JAAD Case Rep*. 2017;3(5):464–466. doi: 10.1016/j.jdcr.2017.06.021
- Griffin MO, Fricovsky E, Ceballos G, Villarreal F. Tetracyclines: a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;299(3):539–548. doi: 10.1152/ajpcell.00047.2010
- Byun JW, Hong WK, Han SH, Song HJ, Lee HS, Choi GS, et al. Red scrotum syndrome: successful treatment with oral doxycycline. *Int J Dermatol*. 2012;51(3):362–363. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04548.x
- Ceyhan AM, Gurses I, Yildirim M, Akkaya VB. A case of erythromelalgia: good response to treatment with gabapentin. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(5):565–567.
- Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice ASC. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(4):CD007938. doi: 10.1002/14651858.CD007938.pub3
- Cardenas-de la Garza JA, Villarreal-Villarreal CD, Cuellar-Barboza A, Cardenas-Gonzalez RE, Gonzalez-Benavides N, Cruz-Gomez LG, et al. Red Scrotum Syndrome Treatment with Pregabalin: A Case Series. *Ann Dermatol*. 2019;31(3):320–324. doi: 10.5021/ad.2019.31.3.320
- Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(1):38–56. doi: 10.1177/2042098613505614
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0
- Wang BCM, Liu D, Furnback WE, Bifa F, Dong P, Xie L, et al. The Cost-Effectiveness of Pregabalin Versus Gabapentin for Peripheral Neuropathic Pain (pNeP) and Postherpetic Neuralgia (PHN) in China. *Pain Ther*. 2016;5(1):81–91. doi: 10.1007/s40122-016-0048-z
- Hwang AS, Costello CM, Yang YW. Rapid improvement of burning scrotum syndrome with indomethacin. *JAAD Case Rep*. 2021;12:32–33. doi: 10.1016/j.jdcr.2021.03.050
- Pyle TM, Heymann WR. Managing red scrotum syndrome (RSS) with topical timolol. *Int J Dermatol*. 2019;58(8):162–163. doi: 10.1111/ijd.14463
- Alzaid M, Al-Naseem A, Al-Naiami F, Ali FR. Topical timolol in dermatology: infantile haemangiomas and beyond. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(5):819–832. doi: 10.1111/ced.15021

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования, анализ и подбор данных литературы, подготовка рукописи — Н.К. Абудуев; анализ данных литературы, раздел «лечение» — Г.Л. Катунин; итоговое редактирование статьи — К.И. Плахова.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study, analysis and selection of literature data, preparation of the manuscript — Nazirbek K. Abuduyev; analysis of literature data, section "treatment" — Georgiy L. Katunin; final editing of the article — Xenia I. Plahova.

Информация об авторах

***Абудуев Назирбек Каримуллаевич** — д.м.н.; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6550-9348>; eLibrary SPIN: 5805-3882; e-mail: abuduyevnk@mail.ru

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

Катунин Георгий Леонидович — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0599-6305>; eLibrary SPIN: 1598-8595; e-mail: g.katunin@rambler.ru

Information about the authors

***Nazirbek K. Abuduyev** — MD, Dr. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6550-9348>; eLibrary SPIN: 5805-3882; e-mail: abuduyevnk@mail.ru

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

Georgiy L. Katunin — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0599-6305>; eLibrary SPIN: 1598-8595; e-mail: g.katunin@rambler.ru

Статья поступила в редакцию: 23.08.2022

Принята к публикации: 20.09.2022

Дата публикации: 15.10.2022

Submitted: 23.08.2022

Accepted: 20.09.2022

Published: 15.10.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1330>

Роль клеток врожденной иммунной системы при псориазе

© Сорокина Е.В.^{1,2*}, Бишева И.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова
105064, Россия, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а

² Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
125371, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91

Псориаз является иммуноопосредованным заболеванием со сложным патогенезом. Уже известна тесная взаимосвязь развития псориаза с адаптивным иммунным ответом. Однако последние данные показали, что клетки врожденного иммунитета также играют важную роль в развитии псориаза. Врожденные лимфоидные клетки, дендритные клетки, $\gamma\delta$ Т-клетки, НК-клетки и NKT-лимфоциты активируются при псориазе, внося свой вклад в патологию заболевания посредством IL-17-зависимых и независимых механизмов. Во время развития заболевания $\gamma\delta$ Т-клетки секретируют провоспалительные цитокины, которые индуцируют и усугубляют течение псориаза. $\gamma\delta$ Т-клетки обладают свойствами клеток памяти, которые быстро реагируют на вторичную стимуляцию, что способствует рецидиву заболевания. В статье представлен обзор последних результатов, демонстрирующих роль врожденного иммунитета при псориазе.

Ключевые слова: псориаз, врожденный иммунитет, $\gamma\delta$ Т-клетки, НК-клетки, NKT-лимфоциты

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: Сорокина Е.В., Бишева И.В. Роль клеток врожденной иммунной системы при псориазе. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(5):59–64. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1330>



The role of cells of the innate immune system in psoriasis

© Ekaterina V. Sorokina^{1,2*}, Irina V. Bisheva¹

¹ I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera
Maly Kazenny Pereulok, 5a, 105064, Moscow, Russia

² Federal Medical-Biological Agency of Russia
Volokolamskoe sh., 91, 125371, Moscow, Russia

Psoriasis is an immune-mediated disease with a complex pathogenesis. The close relationship between the development of psoriasis and the adaptive immune response is already known. However, recent data have shown that innate immune cells also play an important role in the development of psoriasis. Congenital lymphoid cells, dendritic cells, $\gamma\delta$ T cells, NK cells, and NKT lymphocytes are activated in psoriasis, contributing to disease pathology through IL-17-dependent and independent mechanisms. During disease progression, $\gamma\delta$ T cells secrete proinflammatory cytokines that induce and exacerbate the course of psoriasis. $\gamma\delta$ T cells have memory cell properties that respond rapidly to secondary stimulation, which contributes to disease relapse. This article presents an overview of recent findings demonstrating the role of innate immunity in psoriasis.

Keywords: psoriasis, innate immunity, $\gamma\delta$ T cells, NK cells, NKT lymphocytes

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: Sorokina EV, Bisheva IV. The role of cells of the innate immune system in psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(5):59–64. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1330>



■ Псориаз — хронический иммуноопосредованный дерматоз, в сложном патогенезе которого задействованы процессы интенсивной пролиферации кератиноцитов, инфильтрация кожи клетками иммунной системы и факторы межклеточного взаимодействия — провоспалительные цитокины, вырабатываемые иммунными клетками, включая врожденные, такие как врожденные лимфоидные клетки группы 3 (ILC3s), $\gamma\delta$ Т-клетки, естественные киллерные (NK) клетки и естественные киллерные Т-клетки (NKT) [1–3].

Врожденные лимфоидные клетки (ILCs) — недавно идентифицированные представители лимфоидной линии, которые являются ключевыми участниками поддержания барьерной функции кожи [4]. В отличие от Т-клеток и В-клеток, ILCs не имеют антиген-специфического рецептора [4, 5], активируются посредством сигналов от цитокиновых рецепторов и рецепторов натуральных киллеров (NK) и быстро вырабатывают большое количество цитокинов. ILCs условно делятся на три вида в зависимости от типа продуцируемых цитокинов и экспрессии транскрипционных факторов: ILC1 производят IL-12/IFN- γ , ILC2 — IL-4/IL-5, а ILC3 — IL-17/IL-22 [4]. Считается, что ILC3 вносят вклад в патогенез псориаза посредством продукции IL-17 [4]. ILC3, выделенные из псориазных поражений, продуцируют высокий уровень IL-22 при стимуляции IL-2, IL-23 и IL-1 β *in vitro* [6]. Было показано увеличение доли врожденных лимфоидных клеток с рецепторами естественной цитотоксичности (NCR+ ILC3s) в общем количестве ILC3 периферической крови больных псориазом [6, 7]. NCR+ ILC3s больных псориазом обладают способностью продуцировать IL-22 [6], кроме того, доля NCR+ ILC3s в периферической крови положительно коррелирует с тяжестью поражения кожи и уменьшается в зависимости от разрешения очагов псориаза в ответ на лечение анти-TNF- α антителами [7].

Другой группой клеток врожденного иммунитета, участвующих в патогенезе псориаза, являются NKT-клетки (Natural killer T-лимфоциты). NKT-клетки быстро продуцируют большое количество цитокинов в ответ на различные стимулы, такие как липиды, цитокины и клеточные стрессоры [8]. NKT-клетки обнаруживаются в псориазных поражениях кожи [9], и их число снижается после лечения [10, 11]. Однако в настоящее время нет единого мнения относительно изменения количества циркулирующих NKT-клеток при псориазе. NKT-клетки и кератиноциты могут образовывать петлю клеточной активации с положительной обратной связью через IFN- γ . Некоторые NKT-клетки (NKT17-клетки) вырабатывают IL-17, участвующий в патологии псориаза [12]. NKT17-клетки продуцируют IL-17 в ответ на стимуляцию IL-1 β и IL-23 [13, 14]. Однако роль клеток NKT17 при псориазе еще не определена [15, 16]. При изучении роли NK-клеток при псориазе было показано их увеличение в псориазных очагах [17–19] на фоне снижения в периферической крови [20, 21]. Известно, что IL-17, IL-22 и IL-23 играют важную роль в патогенезе псориаза, а NK-клетки могут продуцировать как IL-17, так и IL-22. Количество IL-17-продуцирующих NK-клеток увеличивается в синовиальной жидкости пациентов с недифференцированным спондилоартритом — заболеванием, тесно связанным с псориазическим артритом [22]. В настоящее время роль IL-17-продуцирующих NK-клеток и NK-22-клеток при псориазе не изучалась, и их роль в этом контексте еще предстоит выяснить.

Роль NK-клеток в мышиных моделях псориаза остается неясной, хотя маркеры созревания NK-клеток, такие как CD11b, CD43, CD27 и лектин-подобный рецептор G1 (KLRG1), увеличиваются в периферической крови и NK-клетках селезенки мышей в имиквимод-индуцированной модели псориаза [23]. Кроме того, изменения в экспрессии маркеров созревания коррелируют с тяжестью заболевания [23].

Таким образом, вероятно, ILC3s, NKT-клетки и NK-клетки связаны с патогенезом псориаза. Повышение числа этих клеток в очагах псориаза, а также снижение индукции псориаза в мышиных моделях, лишенных этих типов клеток, и индукция псориаза при трансплантации этих типов клеток в мышиных моделях указывают на то, что эти клетки принимают участие в развитии псориаза. Кроме того, количество NCR+ ILC3s в периферической крови уменьшается после лечения, что позволяет расценивать это как маркер тяжести течения псориаза.

Дендритные клетки (ДК), являясь клетками врожденной иммунной системы, считаются центральными регуляторами иммунитета и дирижерами адаптивного иммунного ответа. В норме ДК выполняют функции драйверов и тонкой настройки Т-клеточных реакций, направленных против вторжения патогенов, а также контролируют аутореактивные Т-клетки, тем самым поддерживая их толерантность.

Развивающийся при псориазе феномен Кёбнера вследствие повреждения кожи указывает на способность врожденных сигналов опасности вызвать развитие очага воспаления. Ксенотрансплантация непораженной кожи пациентов с псориазом иммунодефицитным мышам вызывала аутоиндукцию псориазных поражений у экспериментальных животных, что указывает на важную роль резидентных иммунных клеток и микроокружения в формировании аутоиммунного процесса [24]. В этой модели плазмацитоидные ДК (pDCs), продуцирующие большое количество IFN I типа в ответ на связывание с TLR7 и TLR9, быстро рекрутировались в очаги поражения, где выполняли важную роль во время фазы инициации формирования псориазного очага.

В экспериментальных моделях на мышах в очагах псориазоподобного воспаления отмечается резкое увеличение числа инфильтрирующих кожных миелоидных ДК, экспрессирующих провоспалительные молекулы TNF- α и iNOS [25]. Псориазные воспалительные ДК характеризуются способностью поляризовать и стимулировать Th1/Th17 иммунный ответ, а пораженные участки кожи в этих моделях содержат повышенное количество Т-клеток Th1/Th17 типов.

Псориазные воспалительные ДК участвуют в развитии и поддержании воспаления главным образом за счет выработки основных патогенетически важных цитокинов, включая TNF- α и IL-23. Использование блокаторов TNF- α при псориазе способствует и IL-17 в очагах [26], блокирование IL-23 IL-12/23p40 или IL-23p19 также демонстрирует высокую клиническую эффективность.

Согласно современным иммунологическим данным, развитие псориазных бляшек поддерживается взаимодействиями между aberrantly дифференцированными кератиноцитами и иммунными клетками как резидентными, так и рекрутированными. Миелоидные и лимфоидные иммунные клетки, включая Т-клетки,

врожденные лимфоидные клетки, воспалительные ДК и нейтрофилы накапливаются в очагах поражения и продуцируют в очаге эффекторные молекулы, такие как IL-23, TNF, IL-17, IL-22, транзим А и IFN- γ .

В развитии рецидивов псориаза медиаторы воспаления TNF и IL-1 β уже доказали свою важную роль. Показано, что главными ДК, ответственными за продукцию этих провоспалительных цитокинов, являются ДК моноцитарного происхождения, в том числе популяция клеток Лангерганса (КЛ) [27]. Эти наблюдения вновь подчеркивают роль КЛ при формировании Th17 иммунного ответа, который характерен для пораженной кожи при псориазе. Несколько исследований показали, что ДК, полученные из очагов поражения при псориазе, поддерживают воспаление, продуцируя TNF, iNOS и IL-23 [28, 29]. Кроме того, ДК из очагов способны активировать Т-клетки и индуцировать выработку IL-17, IL-22 и IFN- γ .

В очагах псориаза КЛ перемещаются как в пределах эпидермиса, так и в дерму. Их локализация в тесном контакте с Т-клетками в очагах поражения указывает на то, что КЛ могут участвовать в очаговой иммунопатологии. Действительно, при прогрессирующем псориазе и в разрешившихся очагах КЛ могут вырабатывать IL-23. Однако, несмотря на значительные усилия в исследованиях на экспериментальных моделях при различных условиях, роль КЛ в патогенезе псориаза еще предстоит выявить. При нынешних темпах развития экспериментальных методик в сочетании с разнообразием новых методов иммунотерапии в ближайшие годы должны появиться широкие возможности для полного выяснения вовлеченности КЛ в псориазическое воспаление.

Еще одной группой клеток врожденного иммунитета, принимающих участие в патогенезе псориаза, являются гамма-дельта Т-клетки ($\gamma\delta$ Т-клетки). $\gamma\delta$ Т-клетки активируются преимущественно при стимуляции цитокинами и проявляют эффекторные функции в отсутствие стимуляции TCR. $\gamma\delta$ Т-клетки также экспрессируют Toll-подобные рецепторы, которые распознают внутренние и внешние сигналы опасности.

В экспериментальных моделях псориаза $\gamma\delta$ Т-клетки интенсивно изучались у мышей. Отмечалось повышение числа IL-17-продуцирующих $\gamma\delta$ Т-клеток в дерме мышей после развития псориазоподобного дерматита на введение рекомбинантного IL-23 [26]. Около 90% IL-17-продуцирующих клеток при IL-23-индуцированном дерматите мышей являются дермальными $\gamma\delta$ Т-клетками [26]. Кроме того, в культивируемой суспензии дермальных клеток, стимулированных IL-23, около 90% IL-17-продуцирующих клеток являются $\gamma\delta$ Т-клетками [26]. В совокупности эти данные позволяют предположить, что $\gamma\delta$ Т-клетки являются основным источником IL-17 в мышинной модели дерматита, вызванного IL-23. Более того, индукция псориазоподобного дерматита IL-23 ослаблена у мышей Tcr $^{-/-}$, у которых отсутствуют $\gamma\delta$ Т-клетки, о чем свидетельствуют слабо выраженные утолщение кожи и инфильтрация воспалительными клетками [26]. При этом IL-23 вызывает псориазический дерматит у Tcr $^{-/-}$ -мышей так же, как и у мышей дикого типа, несмотря на истощение $\alpha\beta$ Т-клеток [26]. Индукция интерлейкином IL-23 выработки IL-17 значительно ниже в коже мышей Tcrd $^{-/-}$ по сравнению с мышами дикого типа и Tcr α $^{-/-}$. В совокупности эти данные позволяют предположить, что IL-23 вызывает псориазопод-

обный дерматит у мышей, индуцируя секрецию IL-17 в $\gamma\delta$ Т-клетках, а не в $\alpha\beta$ Т-клетках. С другой стороны, при IL-23-индуцированном псориазоподобном дерматите увеличивается число эпидермальных IL-22-продуцирующих $\gamma\delta$ Т-клеток [27]. Аналогичным образом при имиквимод-индуцированном псориазоподобном дерматите увеличиваются число дермальных $\gamma\delta$ Т-клеток и экспрессия IL-23 и IL-17 [26]. Хотя производство IL-17 индуцируется IL-23 в дермальных $\gamma\delta$ Т-клетках, IL-17 сильнее индуцируется при совместной стимуляции IL-1 β и IL-23 [28]. Было показано, что у мышей продуцируемый клетками Лангерганса IL-23 отвечает за IL-17A, продуцируемый $\gamma\delta$ Т-клетками, которые стимулируют рост кератиноцитов и приводят к появлению псориазических очагов [29].

Вполне вероятно, что $\gamma\delta$ Т-клетки обладают иммунной функцией, подобной клеткам памяти. В имиквимод-индуцированной модели псориазоподобного дерматита имиквимод активирует IL-17-продуцирующие V γ 4+ Т-клетки, вызывая миграцию $\gamma\delta$ Т-клеток в лимфатические узлы и последующую пролиферацию и длительное выживание $\gamma\delta$ Т-клеток [25]. Более того, повторное применение имиквимода приводит к усилению воспаления кожи за счет миграции $\gamma\delta$ Т-клеток в обработанную область. $\gamma\delta$ Т-клетки могут обладать иммунологической памятью, что может способствовать быстрому рецидиву псориаза после повторного наружного применения имиквимода на очаги псориаза [30, 31].

К увеличению концентрации IL-17A может приводить стимуляция $\gamma\delta$ Т-клеток в псориазических очагах синтезируемыми макрофагами TNF- α [32]. На эти цитокины реагируют не только эпидермальные $\gamma\delta$ Т-клетки, но и циркулирующие в крови $\gamma\delta$ Т-клетки.

При изучении субпопуляции V γ 9V δ 2+ Т-клеток при псориазе отмечено снижение их числа в периферической крови и увеличение в очагах [33]. Также выявлено, что число V γ 9V δ 2 Т-клеток значительно меньше у пациентов с псориазом, чем у здоровых людей. При оценке фенотипа V γ 9V δ 2 Т-клеток установлено, что у пациентов с псориазом число клеток, несущих провоспалительный кожный лимфоцитарный антиген (CLA+), было меньше по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [33]. CLA+ V γ 9V δ 2+ Т-клетки могут проникать из периферической крови в очаги псориаза. CLA+/V γ 9V δ 2+ Т-клетки здоровых людей из контрольной группы продуцируют IFN- γ , TNF- α и IL-17 в ответ на стимуляцию *in vitro* [33]. Супернатант культуры CLA+/V γ 9V δ 2+ Т-клеток активирует кератиноциты и вызывает экспрессию молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), HLA-DR, IL-6 и TNF- α [33], что свидетельствует о провоспалительном взаимодействии между CLA+/V γ 9V δ 2+ Т-клетками и кератиноцитами. Однако существуют разногласия относительно выраженности инфильтрации очагов $\gamma\delta$ Т лимфоцитами. Скрининг TCRs показал, что доля $\gamma\delta$ Т-клеток от общего числа Т-клеток составляет менее 1% в псориазических поражениях кожи у человека [34], а большинство клонов Т-клеток, продуцирующих IL-17, являются $\alpha\beta$ Т-клетками. При этом в других исследованиях выявлено значительное увеличение числа дермальных $\gamma\delta$ Т-клеток, в том числе IL-17-продуцирующих, в очагах псориаза по сравнению со здоровой кожей [26, 29]. Поэтому необходимо продолжить оценку того, как $\gamma\delta$ Т-клетки участвуют в развитии псориаза, и их относительной роли по сравнению с $\alpha\beta$ Т-клетками.

Заключение

Псориаз является иммуноопосредованным заболеванием со сложным иммуногенезом. Одной из актуальных задач современной медицины является изучение молекулярных механизмов индукции и развития псориаза, а также поиск новых терапевтических мишеней и методов воздействия на них. Во время развития заболевания $\gamma\delta$ Т-клетки секретируют провоспалительные цитокины, такие как IL-17 и IFN- γ , которые индуцируют и усугубляют течение псориаза. $\gamma\delta$ Т-клетки обладают свойствами клеток памяти, ко-

торые быстро реагируют на вторичную стимуляцию, что способствует рецидиву псориаза. В перспективе необходимо провести дальнейшие исследования для выяснения возможных функций $\gamma\delta$ Т-клеток в качестве резидентных клеток памяти в очагах, длительности их сохранения, определить, какие ниши в периферических тканях поддерживают их долгосрочное выживание, а также приблизиться к уточнению механизмов, оказывающих влияние на численность и активность $\gamma\delta$ Т-клеток, и их взаимосвязь с развитием рецидивов псориаза. ■

Литература/References

- Keijsers RRMC, Joosten I, Erp PEJ van, Koenen HJPM, Kerkhof PCM van de. Cellular sources of IL-17 in psoriasis: a paradigm shift? *Exp Dermatol*. 2014;23(11):799–803. doi: 10.1111/exd.12487
- Hirota K, Ahlfors H, Duarte J, Stockinger B. Regulation and function of innate and adaptive interleukin-17-producing cells. *EMBO Rep*. 2012;13(2):113–120. doi: 10.1038/embor.2011.248
- Sato Y, Ogawa E, Okuyama R. Role of Innate Immune Cells in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6604. doi: 10.3390/ijms21186604
- Spits H, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, Koyasu S, et al. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(2):145–149. doi: 10.1038/nri3365
- Diefenbach A, Colonna M, Koyasu S. Development, differentiation, and diversity of innate lymphoid cells. *Immunity*. 2014;41(3):354–365. doi: 10.1016/j.immuni.2014.09.005
- Teunissen M, Munneke J, Bernink JH, Spuls PI, Res PCM, Velde AT, 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
- Villanova F, Flutter B, Tosi I, Grys K, Sreeneebus H, Perera G, et al. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC3 in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(4):984–991. doi: 10.1038/jid.2013.477
- Brennan PJ, Brigl M, Brenner MB. Invariant natural killer T cells: an innate activation scheme linked to diverse effector functions. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(2):101–117. doi: 10.1038/nri3369
- Bonish B, Jullien D, Dutronc Y, Huang BB, Modlin R, Spada FM, et al. Overexpression of CD1d-dependent INF- γ production by NK-T cells. *J Immunol*. 2000;165(7):4076–4085. doi: 10.4049/jimmunol.165.7.4076
- Vissers WHPM, Berends M, Muys L, Erp PEJ van, Jong EMGJ de, Kerkhof PCM van de. The effect of the combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate versus both monotherapies on epidermal proliferation, keratinization and T-cell subsets in chronic plaque psoriasis. *Exp Dermatol*. 2004;13(2):106–112. doi: 10.1111/j.0906-6705.2004.00151.x
- Bovenschen HJ, Gerritsen WJ, Rens DWA van, Seyger MMB, Jong EMGJ de, Kerkhof PCM van de. Explorative immunohistochemical study to evaluate the addition of a topical corticosteroid in the early phase of alefacept treatment for psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2007;298(9):457–463. doi: 10.1007/s00403-006-0716-7
- Coquet JM, Chakravarti S, Kyparissoudis K, McNab FW, Pitt LA, McKenzie BS, et al. Diverse cytokine production by NKT cell subsets and identification of an IL-17-producing CD4-NK1.1-NKT cell population. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(12):11287–11292. doi: 10.1073/pnas.0801631105
- Doisne JM, Soulard V, Bécourt C, Amniai L, Henrot P, Havenar-Daughton C, et al. Cutting edge: crucial role of IL-1 and IL-23 in the innate IL-17 response of peripheral lymph node NK1.1- invariant NKT cells to bacteria. *J Immunol*. 2011;186(2):662–666. doi: 10.4049/jimmunol.1002725
- Doisne JM, Bécourt C, Amniai L, Duarte N, Le Luduec JB, Eberl G, et al. Skin and peripheral lymph node-invariant NKT cells are mainly retinoic acid receptor-related orphan receptor γ t+ and respond preferentially under inflammatory conditions. *J Immunol*. 2009;183(3):2142–2149. doi: 10.4049/jimmunol.0901059
- Webster KE, Kim HO, Kyparissoudis K, Corpuz TM, Pinget GV, Uldrich AP, et al. IL-17-producing NKT cells depend exclusively on IL-7 for homeostasis and survival. *Mucosal Immunol*. 2014;7(5):1058–1067. doi: 10.1038/mi.2013.122
- Milosavljevic N, Gazdic M, Markovic BS, Arsenijevic A, Nurkovic J, Dolicanin Z, et al. Mesenchymal stem cells attenuate acute liver injury by altering ratio between interleukin 17 producing and regulatory natural killer T cells. *Liver Transpl*. 2017;23(8):1040–1050. doi: 10.1002/lt.24784
- Cameron AL, Kirby B, Fei W, Griffiths CEM. Natural killer and natural killer-T cells in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2002;294(8):363–369. doi: 10.1007/s00403-002-0349-4
- Vissers WHPM, Arndtz CHM, Muys L, Erp PEJ van, Jong EMGJ de, Kerkhof PCM van de. Memory effector (CD45RO+) and cytotoxic (CD8+) T cells appear early in the margin zone of spreading psoriatic lesions in contrast to cells expressing natural killer receptors, which appear late. *Br J Dermatol*. 2004;150(5):852–859. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05683.x
- Ottaviani C, Nasorri F, Bedini C, Pità O de, Girolomoni G, Cavani A. CD56brightCD16(-) NK cells accumulate in psoriatic skin in response to CXCL10 and CCL5 and exacerbate skin inflammation. *Eur J Immunol*. 2006;36(1):118–128. doi: 10.1002/eji.200535243
- Cameron AL, Kirby B, Griffiths CEM. Circulating natural killer cells in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2003;149(1):160–164. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05319.x
- Gambichler T, Zhang Y, Höxtermann S, Kreuter A. Natural killer cells and B lymphocytes in peripheral blood of patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):894–896. doi: 10.1111/bjd.12067
- Chowdhury AC, Chaurasia S, Mishra SK, Aggarwal A, Misra R. IL-17 and IFN- γ producing NK and $\gamma\delta$ -T cells are preferentially expanded in synovial fluid of patients with reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthritis. *Clin Immunol*. 2017;183:207–212. doi: 10.1016/j.clim.2017.03.016
- Surcel M, Munteanu AN, Huică RI, Isvoranu G, Pirvu IR, Constantin C, et al. Reinforcing involvement of NK cells in psoriasisform dermatitis animal model. *Exp Ther Med*. 2019;18(6):4956–4966. doi: 10.3892/etm.2019.7967
- Schiavoni G, Mattei F, Sestili P, Borghi P, Venditti M, Morse HC, et al. ICSBP is essential for the development of mouse type I interferon-producing cells and for the generation and activation of CD8 α (+) dendritic cells. *J Exp Med*. 2002;196(11):1415–1425. doi: 10.1084/jem.20021263
- Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Abello MV, Novitskaya I, Pierson KC, et al. Psoriasis is characterized by accumulation

of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol.* 2009;129(1):79–88. doi: 10.1038/jid.2008.194

26. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med.* 2007;204(13):3183–3194. doi: 10.1084/jem.20071094

27. Singh TP, Zhang HH, Borek I, Wolf P, Hedrick MN, Singh SP, et al. Monocyte-derived inflammatory Langerhans cells and dermal dendritic cells mediate psoriasis-like inflammation. *Nat Commun.* 2016;7:13581. doi: 10.1038/ncomms13581

28. Brunner PM, Koszik F, Reininger B, Kalb ML, Bauer W, Stingl G. Infliximab induces downregulation of the IL-12/IL-23 axis in 6-sulfo-LacNac (slan)+ dendritic cells and macrophages. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1184–1193. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.036

29. Jariwala SP. The role of dendritic cells in the immunopathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2007;299(8):359–366. doi: 10.1007/s00403-007-0775-4

30. Bonneville M, O'Brien RL, Born WK. $\gamma\delta$ T cell effector functions: a blend of innate programming and acquired plasticity. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(7):467–478. doi: 10.1038/nri2781

31. Cai Y, Xue F, Fleming C, Yang J, Ding C, Ma Y, et al. Differential developmental requirement and peripheral regulation for dermal V γ 4 and V γ 6T17 cells in health and inflammation. *Nat Commun.* 2014;5:3986. doi: 10.1038/ncomms 4986

32. Mabuchi T, Takekoshi T, Hwang ST. Epidermal CCR6+ $\gamma\delta$ T cells are major producers of IL-22 and IL-17 in a murine model of psoriasisiform dermatitis. *J Immunol.* 2011;187(10):5026–5031. doi: 10.4049/jimmunol.1101817

33. Witherden DA, Johnson MD, Havran WL. Coreceptors and their ligands in epithelial $\gamma\delta$ T cell biology. *Front Immunol.* 2018;9:731. doi: 10.3389/fimmu.2018.00731

34. Cai Y, Shen X, Ding C, Qi C, Li K, Li X, et al. Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation. *Immunity.* 2011;35(4):596–610. doi: 10.1016/j.immuni.2011.08.001

Участие авторов: постановка проблемы, анализ литературных данных, формулировка, окончательное редактирование статьи — Е.В. Сорокина; поиск литературных источников, перевод — И.В. Бишева.

Authors' participation: statement of the problem, analysis of literary data, formulation, final editing of the article — Ekaterina V. Sorokina; search for literary sources, translation — Irina V. Bisheva.

Информация об авторах

*Сорокина Екатерина Вячеславовна — д.м.н.; адрес: 105064, Россия, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1188-6578>; eLibrary SPIN: 1052-6474; e-mail: sorokina-cathrine@yandex.ru

Бишева Ирина Васильевна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8143-7356>; eLibrary SPIN: 9846-1006; e-mail: ibisheva@yandex.ru

Information about the authors

*Ekaterina V. Sorokina — MD, Dr. Sci. (Med.); address: 5a Maly Kazenny Pereulok, 105064, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1188-6578>; eLibrary SPIN: 1052-6474; e-mail: sorokina-cathrine@yandex.ru

Irina V. Bisheva — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8143-7356>; eLibrary SPIN: 9846-1006; e-mail: ibisheva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 16.05.2022

Принята к публикации: 07.09.2022

Дата публикации: 15.10.2022

Submitted: 16.05.2022

Accepted: 07.09.2022

Published: 15.10.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1342>

И нновационный филагринол-содержащий эмомент

© Снарская Е.С., Братковская А.В.*

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
119992, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Обоснование. В последнее десятилетие значительно возрос уровень интереса к исследованию роли целостности структур эпидермального барьера с целью определения перспектив его патогенетической коррекции. В настоящее время известно, что у пациентов с мутациями в гене филагрина отмечается повышенный риск развития атопического дерматита, ксероза, ихтиоза, экземы. Филагрин участвует в формировании полноценного рогового слоя, обеспечивает образование натурального увлажняющего фактора, стабилизируя водный баланс рогового слоя. В России зарегистрирован инновационный филагринол-содержащий эмомент «Адмера» («Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия), открывающий значительные перспективы в ведении пациентов с заболеваниями, сопровождающимися нарушением барьерной функции кожи.

Цель исследования. Оценка клинической эффективности и безопасности применения эмомента «Адмера» у пациентов с первичным и вторичным ксерозом кожи.

Методы. Одноцентровое проспективное интервенционное исследование проводилось в период с декабря 2021 по март 2022 г. на кафедре кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). В исследование было включено 32 пациента (22 — основная группа, 10 — контрольная) в возрасте от 18 до 60 лет ($29 \pm 9,78$), из них мужчин — 14, женщин — 18, с диагнозом — атопический дерматит, ксероз кожи. Пациенты наносили увлажняющие средства по схеме не менее 3 раз в день в течение 21 дня. Оценка эффективности проводилась с помощью шкал VIGA-AD, POEM, EASI, 5D Elman scale, SKINDEX-29, HADS, а также на аппаратах Capricorn AI, ANTERA 3D.

Результаты. В ходе исследования был отмечен устойчивый регресс клинических симптомов ксероза, что подтверждено динамикой показателей по исследуемым шкалам. Среднее значение показателя EASI снизилось на 67% со значения $25,25 \pm 18,78$ на визите скрининга до $7,8 \pm 4,41$ на контрольном визите ($p < 0,001$). Оценка динамики индекса РОЕМ показала значительное снижение суммарного балла показателя с 18,65 до 6,6 ($p < 0,001$). Отмечалась хорошая переносимость препарата и отсутствие нежелательных явлений.

Заключение. Филагринол-содержащий эмомент «Адмера» («Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия) продемонстрировал высокую эффективность и безопасность у всех пациентов исследуемой группы. Данный эмомент может быть рекомендован в качестве базового средства ухода в схемах лечения и профилактики первичного и вторичного ксероза, в том числе рецидивов атопического дерматита.

Ключевые слова: первичный и вторичный ксероз, филагринол-содержащий эмомент, атопический дерматит, филагрин

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

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

Для цитирования: Снарская Е.С., Братковская А.В. Инновационный филагринол-содержащий эмомент. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(5):65–89. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1342>



Novel filaggrinol-containing emollient

© Elena S. Snarskaya, Anna V. Bratkovskaya*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya str., 8, bldg 2, 119991, Moscow, Russia

Background. In the last decade, there has been a significant increase in interest in the study of the role of epidermal barrier structural integrity in order to determine the prospects for its pathogenetic correction. It is now known that patients with filaggrin gene mutations have increased risk of developing atopic dermatitis, xerosis, ichthyosis, eczema. Filaggrin participates in the formation of a full-fledged stratum corneum, provides formation of a natural moisturizing factor, stabilizing the water balance of the stratum corneum. In Russia, the innovative filaggrin-containing "Admera" has been registered, which opens up prospects in the management impaired skin barrier function diseases.

Aims. Efficacy and safety of "Admera" emollient in patients with primary and secondary xerosis.

Materials and methods. A single-center prospective interventional study December 2021 — March 2022 at the Department of Skin and Venereal Diseases of the Sechenov University. The study included 32 patients (22 — main group, 10 — control group) aged 18 to 60 years (29 ± 9.78), 14 men and 18 women diagnosed with atopic dermatitis, skin xerosis. Patients applied moisturizers 3 times a day for 21 days. Performance was evaluated using vIGA-AD, POEM, EASI, 5D Elman scale, SKINDEX-29, HADS, on Capricorn AI, ANTERA 3D machines.

Results. A steady regression of clinical symptoms of xerosis was noted during the study by the dynamics of the study scales. The mean EASI score decreased by 67% from 25.25 ± 18.78 — screening to 7.8 ± 4.41 — control visit ($p < 0.001$). Assessment of POEM index dynamics showed a significant decrease in total score from 18.65 to 6.6 ($p < 0.001$). There was good tolerability of the product and absence of adverse events.

Conclusions. The filaggrinol-containing emollient "Admera" (Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India) demonstrated high efficacy and safety in all patients. This emollient can be recommended as a basic care product in the treatment schemes and prevention of primary, secondary xerosis, relapses of atopic dermatitis.

Keywords: primary and secondary xerosis, filaggrinol containing emollient, atopic dermatitis, filaggrin

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

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

For citation: Snarskaya ES, Bratkovskaya AV. Novel filaggrinol-containing emollient. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(5):65–89. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1342>



Обоснование

Ксероз (сухая кожа, син. ксеродермия) — патологическое состояние, при котором наблюдается повышенная сухость кожи вследствие нарушений функций кожного барьера [1]. Несмотря на то что клиническая картина ксероза малосимптомна, причины его развития многочисленны. В большинстве случаев симптомы хронического ксероза приводят к значительной социальной дезадаптации пациентов [1–3].

Ксероз является значимой проблемой в дерматологии [4]. Общая распространенность ксероза в мире оценивается в 29–85%, то есть наблюдается почти у каждого второго человека [5].

В кросс-секционном исследовании, проведенном в Англии и Голландии, было показано, что почти 75% людей в возрасте от 50 лет и старше страдают ксерозом [5–7], предрасполагающими факторами, помимо возрастных, могут быть гендерные (женский пол), а также наличие в анамнезе atopического дерматита (АД) [4]. При этом сухая кожа у больных АД встречается почти в 98% случаев [8].

В центре внимания терапии при atopическом дерматите базовым компонентом является укрепление неполноценного эпидермального барьера. Сухая кожа является ведущим симптомом не только во время обострения, но даже в период ремиссии из-за реактивного субклинического воспаления и длительно текущих иммунологических процессов [9]. Клинические исследования эффективности увлажняющих средств для базового ухода не теряют своей актуальности, они помогают врачам определить наиболее подходящие варианты терапии для пациентов с ксерозом кожи.

В качестве потенциальных триггеров развития первичного ксероза рассматриваются следующие:

- климатический фактор, особенно зимнее время года, когда из-за низкой влажности окружающего воздуха на фоне работы системы центрального отопления создаются условия для увеличения испарения воды с поверхности кожи;
- частое использование горячего душа или ванны (способствует разрушению структур липидного барьера кожи);
- плавание в бассейнах с хлорированной водой;
- постоянное использование моющих средств, содержащих лаурилсульфат натрия (SLS), приводит к процессу вымывания липидов эпидермального барьера кожи, экстрагированию молекул натурального увлажняющего фактора (НУФ) и повышению уровня pH кожи;
- длительное воздействие ультрафиолетового излучения приводит к развитию солнечного эластоза;
- возрастные особенности (с возрастом отмечается снижение синтеза филаггрина и основных липидов эпидермального барьера).

Вторичный ксероз является клиническим симптомом и развивается при целом ряде хронических рецидивирующих дерматозов, прежде всего при atopическом дерматите, ихтиозе, псориазе, экземе.

Кроме того, некоторые соматические заболевания, включая сахарный диабет и другие эндокринопатии, хронические заболевания печени, почек, лимфолейкоз и другие гематологические и онкологические заболевания, а также длительный прием цитостатической и иммуносупрессивной терапии могут сопровождаться сухостью кожи [4].

Известно, что существует генетическая предрасположенность к ксерозу. Так, современными исследованиями доказано, что основной вклад в дисфункцию эпидермального барьера вносят генетические мутации, в частности гена, кодирующего белок филаггрин (FLG) [10].

Филаггрин (FLG) — важный эпидермальный структурный белок, имеющий решающее значение для структуры и функции рогового слоя. Предшественник филаггрина профилаггрин — высокофосфорилированный полипептид, который расщепляется во время ороговения и высвобождает функциональный филаггрин. Филаггрин связывается с кератиновым цитоскелетом, способствуя образованию корнеоцитов, которые формируют роговой слой. В верхней части рогового слоя филаггрин затем деградирует до свободных аминокислот и последующих производных, включая урокановую кислоту и пирролидонкарбоновую кислоту, являющихся частью натурального увлажняющего фактора (НУФ) (рис. 1). Более того, дефицит филаггрина приводит к клеточным аномалиям в кератиноцитах и вызывает тонкое нарушение эпидермального барьера, достаточное для проникновения экзогенных молекул и аллергенов в эпидермис [10, 11]. Считается, что низкое количество профилаггрина может изменить процесс ороговения. Это также может нарушать клеточный метаболизм, потенциально вызывая преждевременную гибель клеток через дегенерацию ядра.

Таким образом, ФЛГ и продукты его распада играют важнейшие роли в роговом слое, способствуя увлажнению кожи, балансу pH, целостности эпидермального барьера и антимикробной защите:

- выравнивая промежуточные филаменты кератина;
- контролируя форму клеток;
- поддерживая эпидермальную текстуру посредством производства водоудерживающих молекул, а именно уроганиновой (УКК) и пирролидонкарбоновой кислот (ПКК) [13].

Так, мутации с потерей функции в гене филаггрина (FLG) снижают содержание филаггрина и продуктов его деградации, что приводит к низкой гидратации рогового слоя и, кроме того, к нарушению целостности кожного барьера, снижению защиты от бактериальной колонизации и фотонов UVB. Дефицит филаггрина может быть как первичным из-за мутаций FLG, так и вторичным из-за экзогенных факторов или воспалительных заболеваний кожи [3]. Интересен тот факт, что наличие одной мутации FLG увеличивает риск развития atopического дерматита в 6 раз, а двух мутаций — в 150 раз [12]. В дополнение к мутациям потери функции внутригенные изменения числа копий в FLG с аллелями, кодирующими 10, 11 и 12 мономерных повторов FLG, также могут приводить к снижению уровня экспрессии FLG. Крупномасштабное исследование показало, что снижение числа копий в экзоне 3 FLG способствует риску развития АД и увеличению его тяжести. Интересно, что этот эффект не зависит от классических мутаций потери функции в FLG [13]. В коже при АД концентрация продуктов распада филаггрина коррелирует с числом копий ФЛГ, причем УКК имеет большую корреляцию, чем ПКК [14].

Исследования, проведенные на мышах, показывают, что низкие уровни НУФ в результате дефицита филаггрина придают жесткость корнеоцитам, что в конечном итоге может привести к снижению эластичности

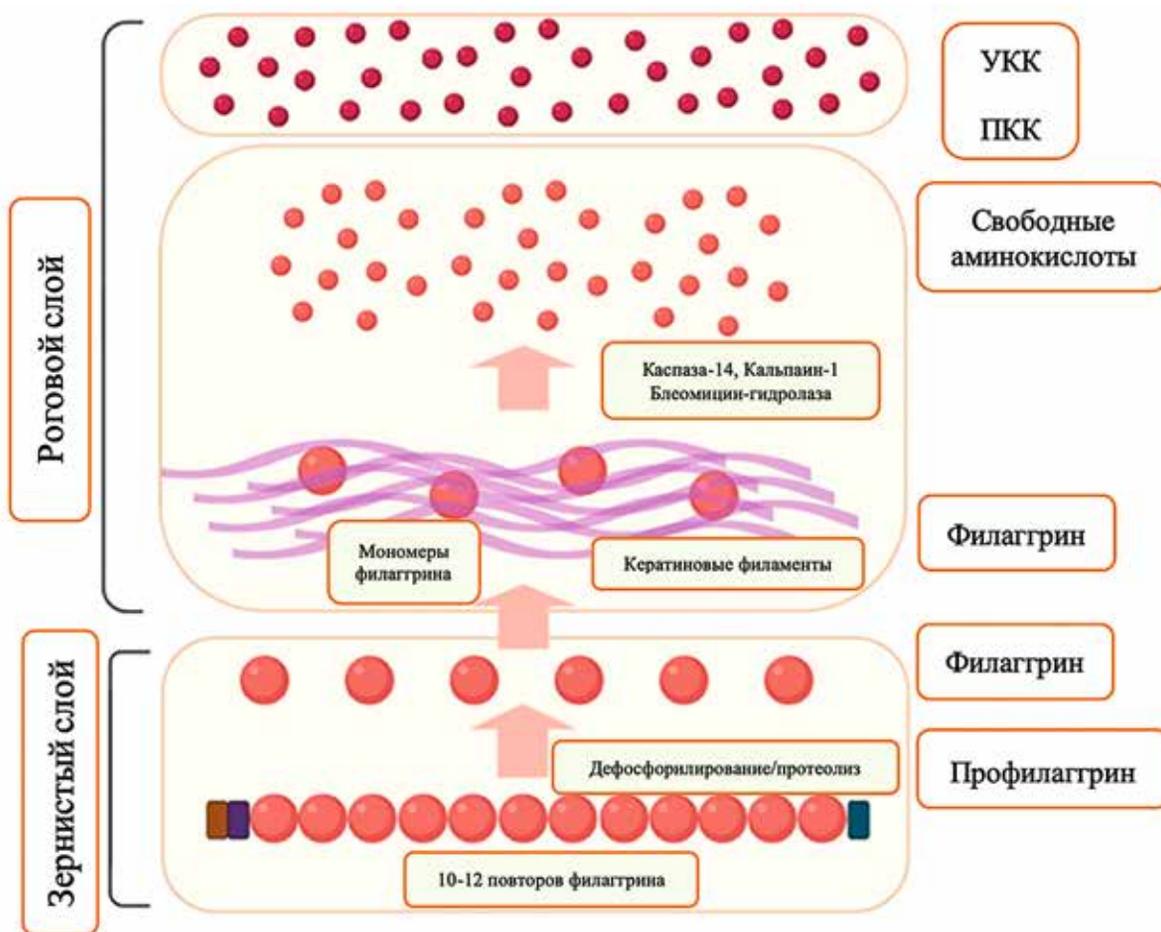


Рис. 1. Жизненный цикл филаггрина. Филаггрину предшествует профилаггрин в кератогиалиновых гранулах зернистого слоя эпидермиса. Профилаггрин деградирует с образованием филаггрина в процессе терминальной дифференцировки. Затем в верхней части рогового слоя филаггрин деградирует до аминокислот и играет решающую роль в поддержании гидратации и pH рогового слоя путем образования естественного увлажняющего фактора, включая пирролидонкарбоновую кислоту (ПКК) и уроканиновую кислоту (УКК)

Fig. 1. Life cycle of filaggrin. Filaggrin is preceded by profilaggrin in the keratohyalin granules of the granular layer of the epidermis. Profilaggrin is degraded to form filaggrin during terminal differentiation process. Then, in the upper part of the stratum corneum, filaggrin is degraded to amino acids and plays a crucial role in maintaining the hydration and pH of the stratum corneum by forming a natural moisturizing factor, including pyrrolidone carboxylic acid (PCA) and urocanic acid (UCA)

кожи и усилению зуда [15, 16]. Кроме того, мутации с потерей функции FLG предрасполагают к определенному фенотипу АД, который включает пальмарную гиперлинейность, раннее начало заболевания, затяжное и более тяжелое течение, повышенный риск аллергической сенсибилизации, астмы и контактного дерматита, а также повышенную восприимчивость к инфекциям [11].

Одним из индукторов активности филаггрина является филаггринол, он содержит липидные компоненты — неомыляемые фракции липидов. Вещества липидной природы, входящие в состав филаггринола, действуют как первичные сигнальные молекулы; для своей функциональной активности они должны взаимодействовать со специфическими рецепторами, которые затем действуют в ядре эпителиальной клетки и стимулируют синтез белков профилаггрина и филаггрина [17]. В последние годы уделяется большое внимание роли дерматокосметического ухода за сухой, атопичной кожей с целью удлинения периода ремиссии, снижения частоты применения кортикостероидов. Согласно кли-

ническим рекомендациям пациентам с атопическим дерматитом необходимо постоянно, часто и в больших количествах использовать увлажняющие и смягчающие средства (не менее 3–4 раз в день) [18]. В России зарегистрирован инновационный филаггринол-содержащий эмомент «Адмера», открывающий значительные перспективы в ведении пациентов с заболеваниями, сопровождающимися нарушением барьерной функции кожи, такими как первичный и вторичный ксероз кожи.

Цель исследования: оценка клинической эффективности и безопасности применения эмомента, содержащего филаггринол, — «Адмера» («Д-р Редди'с Лаботорис Лтд.», Индия) у пациентов с первичным и вторичным ксерозом кожи.

Методы

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное интервенционное исследование с группой контроля. Под нашим наблюдением находились 32 человека с установленным диагнозом: атопический дерматит, ксероз кожи в возрасте

от 18 до 60 лет (29 лет, $\pm 9,78$), из которых 22 пациента входили в основную группу, из них мужчин — 10, женщин — 12. Группу контроля составляли 10 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет ($31 \pm 7,6$), из которых мужчин — 4, женщин — 6, ($M \pm \delta$, где M — среднее арифметическое, δ — стандартное отклонение).

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты в возрасте от 18 до 60 лет с установленным диагнозом: атопический дерматит, ксероз кожи согласно уточненным критериям диагностики АД Ханифина — Райка (EEA Brenpinkmeijer et al., 2008) в стадии ремиссии или обострения;
- наличие подписанного и датированного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- любые тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, угрожают жизни больного или ухудшают прогноз заболевания (анемия, сахарный диабет и др.);
- другие сопутствующие заболевания, которые требуют назначения системных кортикостероидов, цитостатиков, иммуносупрессантов, антиметаболитов, антицитокиновых препаратов в ходе исследования;
- гиперчувствительность к компонентам препаратов;
- беременность или лактация;
- острая психотическая продуктивная симптоматика (психоз, галлюцинации, бред);
- участие в другом клиническом исследовании в последние 30 дней;
- известен факт наличия ВИЧ-инфекции, либо гепатита В, либо гепатита С;
- топическое применение какого-либо исследуемого препарата в течение 4 недель или 5 периодов полувыведения соответствующего препарата, в зависимости от того, что больше, до запланированного начала терапии, либо участие в исследовании топической терапии в настоящее время;
- любое состояние, способное, по мнению исследователя, представлять угрозу для благополучия участника исследования или затруднять выполнение/соблюдение им требований, предъявляемых в ходе исследования.

Критерии предварительного исключения из исследования:

- недооценка критериев включения/исключения на скрининге;
- развитие нежелательного явления, требующего изменения эмоленга или назначения дополнительной терапии;
- появление у пациента критериев исключения во время проведения исследования;
- нарушение протокола;
- утрата связи с пациентом при наблюдении;
- отзыв информированного согласия.

Условия проведения

Исследование проводилось в период с декабря 2021 по март 2022 г. на кафедре кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Протокол исследования

Исследование включало три периода общей продолжительностью 21 ± 3 дня:

1-й период: скрининговое обследование (0–7 дней).

После получения информированного согласия и в течение 7 дней до рандомизации пациенты проходили скрининг для определения возможности участвовать в исследовании.

2-й период: основная группа получала филагринол-содержащий эмоленг «Адмера» в виде ежедневных аппликаций на весь кожный покров, 3–4 раза в день в течение 21 дня. Дополнительные аппликации крема следовало наносить после контакта с водой [19]. Контрольная группа пациентов использовала крем «Унна» для ухода за кожей не менее 2 раз в день в течение 21 дня. Средняя частота нанесения и количество продукта соответствовали стандартным рекомендациям об использовании эмоленгов при атопическом дерматите (для достижения оптимального эффекта адекватное количество эмоленга составляет 250–500 г/неделю) [20]. В рамках комплексной терапии разрешалось использовать топические глюкокортикостероиды, это требовалось пациентам со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом. Кроме этого, такие пациенты могли получать сопутствующее фототерапевтическое лечение (УФБ-311 нм) при необходимости. Применение филагринол-содержащего эмоленга «Адмера» у пациентов с атопическим дерматитом на фоне применения комплексной терапии приводило к более эффективно устранению симптомов ксероза, в частности, путем восстановления кожного барьера, увлажнения и смягчения кожи, положительного воздействия на субъективные ощущения.

3-й период: последующее наблюдение (30 ± 3 дня).

Каждый пациент проходил двукратное исследование по протоколу — до курса терапии в точке 0 и по окончании курса применения эмоленга — через 21 день. В случае необходимости было возможно проведение дополнительного дистанционного визита.

Кроме того, пациенты заполняли опросники с целью определения степени тяжести заболевания, выраженности симптомов зуда и сухости кожи, степени влияния дерматоза на их психологическое состояние, качество жизни.

Методы регистрации исходов

С целью проведения комплексной оценки состояния кожных покровов проводилось исследование при помощи 8-спектрального светового анализа на аппарате для 3D-визуализации Capricorn Intelligent Imager. Это позволяет оценить такие показатели, как гидратация кожи, выраженность лихенификации, пигментации, нарушения структуры коллагеновых волокон, секреция кожного сала, выраженность воспаления, чувствительность кожи и др.

Оценка клинической эффективности применения средств у пациентов с сухой, атопичной, чувствительной кожей также проводилась на аппарате ANTERA 3D Miravex limited. Компьютерная программа аппарата ANTERA 3D позволяет создавать на основе серии из множества снимков компьютерную 3D-модель поверхности кожи для оценки степени изменений рельефа. Различное по типу освещение позволяет выявить признаки ксероза, в том числе те, которые плохо фиксируются обычной фотосъемкой.

Опросники, используемые в ходе исследования:

Валидированная оценка атопического дерматита исследователем (vIGA-AD) (табл. 1)

- оценка клинического состояния пациента исследователем.

Индекс распространенности и тяжести экземы (Eczema area and severity index — EASI) — влияние на интенсивность и продолжительность клинических проявлений (табл. 2)

- оценка процента пораженной поверхности тела и степени тяжести ключевых симптомов: эритемы, инфильтрации, папул, отека, экскориаций, лихенификации. Чем выше балл, полученный по указанно-

му индексу, тем более выражены проявления атопического дерматита.

Пациент-ориентированная оценка экземы (Patient Oriented Eczema Measure — POEM) — заполняется пациентом (табл. 3)

- оценка степени тяжести по отзывам пациентов, используется для оценки симптомов АД и нарушений сна. В частности, оценивают частоту ощущений сухости, зуда, шелушения, нарушения сна в течение последней недели. Варианты ответов: 0 = нет дней, 1 = 1–2 дня, 2 = 3–4 дня, 3 = 5–6 дней и 4 = каждый день, количество баллов варьируется от 0 до 28.

Таблица 1. Валидированная оценка клинического состояния пациента врачом при атопическом дерматите
Table 1. Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis [vIGA-AD]

Оценка	Морфологическое описание
Чистая кожа (0)	Отсутствие воспалительных признаков атопического дерматита (отсутствие эритемы, индурации/папулы, лихенификации, мокнутия/корки). Может присутствовать поствоспалительная гиперпигментация и/или гипопигментация
Почти чистая кожа (1)	Едва заметная эритема, едва заметные индурация/папулы и/или минимальная лихенификация. Отсутствие мокнутия или корочек
Легкая степень тяжести (2)	Незначительная, но присутствующая эритема (розовая), незначительная, но присутствующая индурация/папуляция и/или незначительная, но присутствующая лихенификация. Отсутствие мокнутия или корочек
Средняя степень тяжести (3)	Ясно различимая эритема (тускло-красная), ясно различимая индурация/папулы и/или ясно различимая лихенификация. Могут присутствовать мокнутие и корки
Тяжелая степень тяжести (4)	Заметная эритема (глубокая или ярко-красная), заметная индурация/папулы и/или заметная лихенификация. Обширная распространенность. Могут присутствовать мокнутие или корки

Таблица 2. Индекс распространенности и тяжести экземы
Table 2. Eczema area and severity index

Область вовлечения							
Каждая область тела потенциально вовлечена на 100%. Оцените от 0 до 6 баллов по следующей таблице:							
% вовлечения	0	1–9	10–29	30–49	50–69	70–89	90–100
Оценка	0	1	2	3	4	5	6

Тяжесть признаков
Оцените тяжесть каждого признака по шкале от 0 до 3:

0	Отсутствуют
1	Легкая
2	Средняя
3	Тяжелая

Таблица оценки

Область тела	Эритема (0–3)	Отек/папулы (0–3)	Экскориации (0–3)	Лихенификация (0–3)	Оценка области	Множитель	Оценка на область тела	
Голова/шея	+	+	+	+	×	0,1		
Туловище	+	+	+	+	×	0,3		
Верхние конечности	+	+	+	+	×	0,2		
Нижние конечности	+	+	+	+	×	0,4		
Общая оценка за 4 области тела								(0–72)

Оцените каждую область от 0 до 100%

Индекс площади и тяжести экземы (EASI) — тяжесть кожного процесса

Таблица 3. Пациент-ориентированная оценка экземы
Table 3. Patient-Oriented Eczema Measure

Пожалуйста, обведите один из вариантов ответа на каждый из приведенных ниже семи вопросов, касающихся течения Вашего атопического дерматита. Пожалуйста, оставьте незаполненными те вопросы, на которые Вы затрудняетесь ответить.

1. Сколько дней за последнюю неделю Вы испытывали кожный зуд из-за атопического дерматита?

Ни одного 1–2 дня 3–4 дня 5–6 дней Каждый день

2. Сколько ночей за последнюю неделю Ваш сон был нарушен из-за атопического дерматита?

Ни одного 1–2 дня 3–4 дня 5–6 дней Каждый день

3. Сколько дней за последнюю неделю Ваша кожа кровоточила из-за атопического дерматита?

Ни одного 1–2 дня 3–4 дня 5–6 дней Каждый день

4. Сколько дней за последнюю неделю на Вашей коже отмечалось мокнутие (выделялась прозрачная жидкость) из-за атопического дерматита?

Ни одного 1–2 дня 3–4 дня 5–6 дней Каждый день

5. Сколько дней за последнюю неделю у Вас трескалась кожа из-за атопического дерматита?

Ни одного 1–2 дня 3–4 дня 5–6 дней Каждый день

6. Сколько дней за последнюю неделю у Вас шелушилась кожа из-за атопического дерматита?

Ни одного 1–2 дня 3–4 дня 5–6 дней Каждый день

7. Сколько дней за последнюю неделю Ваша кожа была сухой или грубой из-за атопического дерматита?

Ни одного 1–2 дня 3–4 дня 5–6 дней Каждый день

Всего РОЕМ баллов (максимально 28): _____

Как производится оценка результатов?

Каждый из семи вопросов оценивается одинаково по шкале от 0 до 4, как описано ниже:

- Ни одного = 0
- 1–2 дня = 1
- 3–4 дня = 2
- 5–6 дней = 3
- Каждый день = 4

Что означают баллы РОЕМ?

Чтобы помочь пациентам и врачам понять результаты РОЕМ, были установлены следующие диапазоны:

- 0–2 = Чистая или почти чистая кожа
- 3–7 = Легкий атопический дерматит
- 8–16 = Атопический дерматит средней степени тяжести
- 17–24 = Тяжелый атопический дерматит
- 25–28 = Очень тяжелый атопический дерматит

Оценка интенсивности зуда по шкале 5Д (адаптация шкалы Элмана) (5D Elman scale) (табл. 4)

- оценка влияния зуда по 5 параметрам: продолжительность, степень, направление, степень нарушения трудоспособности и распределение зуда. Баллы по каждому из пяти разделов рассчитываются отдельно, а затем суммируются для получения общего балла по шкале 5D. Оценка по шкале 5D может варьироваться от 5 (отсутствие зуда) до 25 (самый сильный зуд). Баллы по отдельным пунктам (продолжительность, степень и направление) равны значению, указанному под вариантом ответа в опроснике (диапазон 1–5). Раздел нетрудоспособности включает четыре пункта, которые оценивают влияние зуда на повседневную деятельность: сон, досуг/социальная сфера, работа по дому/поручения и работа/школа. Для оценки нетрудоспособности берется наивысший балл по любому из четырех пунктов. Для области распределения количество пораженных частей тела подсчитывается (потенциальная сумма 0–16), и сумма сортируется по пяти категориям: сумма 0–2 = оценка 1, сумма 3–5 = оценка 2, сумма 6–10 = оценка 3, сумма 11–13 = оценка 4 и сумма 14–16 = оценка 5.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) (табл. 5)

- оценка клинически значимых симптомов тревоги и депрессии у пациентов, находящихся на лечении,

оценивается в баллах: 0–7 баллов — норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8–10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше — клинически выраженная тревога/депрессия.

Оценка влияния кожного заболевания на качество жизни (SKINDEX-29) (табл. 6)

- оценка влияния кожного заболевания на эмоциональное состояние, функциональные нарушения и выраженность клинических симптомов. Общий балл варьируется от 0 до 100, причем более высокие баллы указывают на большее ухудшение качества жизни. Для интерпретации баллов Skindex-29 в клинической практике используются срезовые баллы, определенные Prinsen et al., чтобы классифицировать пациентов как имеющих легкое (< 32), умеренное (32–44) и тяжелое (≥ 44) нарушение качества жизни.

Общая оценка своего состояния пациентом: эффективность проведенной терапии (табл. 7)

Оценка удовлетворенности пациентов использованием эмолента «Адмера» (табл. 8)

- в день контрольного визита участники отвечали на анкеты удовлетворенности продуктами, которые включали следующие вопросы: насколько им понравился/не понравился продукт, используя пятибалльную оценку, где 1 = очень не понравился, 2 = слегка не понравился, 3 = нейтрально, 4 = понравился и 5 = очень

Таблица 4. Оценка интенсивности зуда по шкале 5Д (адаптация шкалы Элмана)
Table 4. 5D itch scale adapted from Elman

1. Продолжительность: в течение последних 2 недель сколько часов в день вы испытывали зуд?

Менее 6 ч/день	6–12 ч/день	12–18 ч/день	18–23 ч/день	Весь день
----------------	-------------	--------------	--------------	-----------

2. Степень: оцените, пожалуйста, интенсивность Вашего зуда за последние 2 недели

Нет	Слабый	Умеренный	Сильный	Невыносимый
-----	--------	-----------	---------	-------------

3. Динамика: за последние 2 недели Ваш зуд усилился или уменьшился по сравнению с предыдущим месяцем?

Полностью исчез	Гораздо лучше, но еще есть	Немного лучше, но еще есть	Не изменился	Ухудшился
-----------------	----------------------------	----------------------------	--------------	-----------

4. Ограничение трудоспособности: оцените влияние зуда на следующие виды деятельности за последние 2 недели

<i>Сон</i>					
Никогда не мешает	Иногда мешает уснуть	Часто мешает уснуть	Мешает уснуть и иногда будит	Мешает уснуть и часто будит ночью	
1	2	3	4	5	
<i>Досуг/общение</i>					
Не применим	Никогда не влияет	Редко влияет	Иногда влияет	Часто влияет	Всегда
1	2	3	4	5	6
<i>Домашняя работа/обязанности</i>					
Не применим	Никогда не влияет	Редко влияет	Иногда влияет	Часто влияет	
1	2	3	4	5	
<i>Работа/учеба</i>					
Не применим	Никогда не влияет	Редко влияет	Иногда влияет	Часто влияет	
1	2	3	4	5	

5. Распространение: отметьте, присутствовал ли зуд кожи следующих частей Вашего тела в течение последних 2 недель.

Если часть тела не указана, выберите ту, которая ближе всего анатомически

Голова/волосистая часть головы	Тыл стопы
Лицо	Подошвы
Грудь	Ладони
Живот	Тыл кистей
Спина	Плечи
Ягодицы	Места контакта/трения с одеждой
Бедра	Паховая область
Голень	Предплечья

понравился; и по каждому из следующих вопросов, используя пятибалльную оценку, где 1 = не согласен категорически, 2 = не совсем согласен, 3 = нейтрален, 4 = согласен и 5 = очень согласен (успокаивает ли продукт кожу, уменьшает ли зуд, делает ли кожу более гладкой и увлажненной, легко ли наносить и легко ли впитывается в кожу, имеет ли продукт приятную консистенцию и запах, хотели бы использовать продукт снова).

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с действующей версией Хельсинской декларации, положениями Национального стандарта РФ ГОСТ Р 52379-2005 о Надлежащей клинической практике от 1 апреля 2006 г., Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля

2016 г. №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» и положениями качественной клинической практики (GCP).

Локальный этический комитет ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) одобрил исследование: «Инновационный филагринол-содержащий эмульгент в топической терапии первичного и вторичного ксероза», протокол № 18 от 23 сентября 2021 г.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Математико-статистическая обработка полученных результатов производилась при помощи программ IBM SPSS Statistics 23.0 и Microsoft Excel 2016. Анализ данных проводился с помощью таблиц сопряженности,

Таблица 5. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)
Table 5. Hospital Anxiety and Depression Scale

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)

1. Я испытываю напряжение, мне не по себе

- 3 — все время
- 2 — часто
- 1 — время от времени, иногда
- 0 — совсем не испытываю

2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться

- 3 — определенно, это так, и страх очень велик
- 2 — да, это так, но страх не очень велик
- 1 — иногда, но это меня не беспокоит
- 0 — совсем не испытываю

3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове

- 3 — постоянно
- 2 — большую часть времени
- 1 — время от времени и не так часто
- 0 — только иногда

4. Я легко могу присесть и расслабиться

- 0 — определенно, это так
- 1 — наверно, это так
- 2 — лишь изредка это так
- 3 — совсем не могу

5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь

- 0 — совсем не испытываю
- 1 — иногда
- 2 — часто
- 3 — очень часто

6. Я испытываю неуверенность, мне постоянно нужно двигаться

- 3 — определенно, это так
- 2 — наверно, это так
- 1 — лишь в некоторой степени это так
- 0 — совсем не испытываю

7. У меня бывает внезапное чувство паники

- 3 — очень часто
- 2 — довольно часто
- 1 — не так уж часто
- 0 — совсем не бывает

Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)

1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство

- 0 — определенно, это так
- 1 — наверно, это так
- 2 — лишь в очень малой степени это так
- 3 — это совсем не так

2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное

- 0 — определенно, это так
- 1 — наверно, это так
- 2 — лишь в очень малой степени это так
- 3 — совсем не способен

3. Я испытываю бодрость

- 3 — совсем не испытываю
- 2 — очень редко
- 1 — иногда
- 0 — практически все время

4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно

- 3 — практически все время
- 2 — часто
- 1 — иногда
- 0 — совсем нет

5. Я не слежу за своей внешностью

- 3 — определенно, это так
- 2 — я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
- 1 — может быть, я стал меньше уделять этому времени
- 0 — я слежу за собой так же, как и раньше

6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения

- 0 — точно так же, как и обычно
- 1 — да, но не в той степени, как раньше
- 2 — значительно меньше, чем обычно
- 3 — совсем так не считаю

7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио-или телепрограммы

- 0 — часто
- 1 — иногда
- 2 — редко
- 3 — очень редко

критерия Хи-квадрат (χ^2) Пирсона с поправками на непрерывность, парного критерия Вилкоксона, точного критерия Фишера, критерия ϕ , критерия V Крамера, критерия тау-с Кендалла, коэффициента неопределенности.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследовании, согласно критериям включения, невключения и исключения, приняли участие 32 человека (22 — основная группа, мужчины — 10, женщины — 12, 10 — контрольная группа, мужчины — 4, женщины — 6), из них 18 женщин и 14 мужчин в возрасте от 18 до 60 лет ($29 \pm 9,78$), у всех пациентов основной и контрольной групп был установлен диагноз: атопический дерматит, ксероз кожи на этапе включения в исследование.

Основные результаты исследования

При оценке состояния пациента исследователем показатели были следующими:

Валидированная оценка атопического дерматита исследователем [vIGA-AD] (рис. 2).

На этапе скрининга: тяжелая степень тяжести ксероза при атопическом дерматите отмечалась у 61,1% пациентов основной группы, средняя степень тяжести регистрировалась у 27,8% пациентов основной группы, легкая степень тяжести — у 11,1% пациентов основной группы.

По окончании исследования: по результатам наблюдения у всех пациентов основной группы был достигнут выраженный положительный клинический эффект: состояния чистой кожи достигли 42,9% пациентов основной группы. Почти чистая кожа отмечалась у 38,1% пациентов. Динамика степени тяжести с тяжелой на легкую отмечалась у 19,1%, при этом регистрировалось выраженное снижение степени тяжести.

Контрольная группа

На этапе скрининга: тяжелая степень тяжести ксероза при атопическом дерматите отмечалась у 50% пациентов контрольной группы, средняя степень тяжести регистрировалась у 30% пациентов контрольной

Таблица 7. Общая оценка своего состояния пациентом: эффективность проведенной терапии
Table 7. General assessment of the patient's condition: effectiveness of the therapy

Как Вы оцениваете свое состояние после последнего посещения врача?		
Полное улучшение состояния	Улучшение 100%	5
Отличное состояние	Улучшение 75–99%	4
Хорошее состояние	Улучшение 50–74%	3
Удовлетворительное состояние	Улучшение 25–49%	2
Незначительное улучшение	Улучшение 1–24%	1
Без изменений	Улучшение 0%	0
Состояние ухудшилось		-1

Таблица 8. Оценка удовлетворенности пациентов использованием препарата «Адмера»
Table 8. Assessment of patient satisfaction with the use of "Admera"

	«Адмера» (M ± δ)	Крем «Унна» (M ± δ)
Средство понравилось	4,15 ± 0,88	3,05 ± 1,10
Успокаивающее действие	4,40 ± 0,68	4,2 ± 0,64
Уменьшение зуда	4,65 ± 0,59	4,1 ± 0,88
Продукт делал кожу гладкой	3,9 ± 1,20	3,8 ± 1,02
Продукт делал кожу мягкой	4,1 ± 0,79	3,5 ± 1,06
Хорошее увлажняющее действие	4,35 ± 0,67	4,1 ± 0,79
Легкость нанесения	4,65 ± 0,80	2,60 ± 0,88
Хорошо впитывается	4,30 ± 0,51	2,15 ± 1,15
Приятная консистенция	4,40 ± 0,99	2,95 ± 1,14
Приятный запах	3,8 ± 1,35	3,4 ± 1,04
Стали бы использовать средство вновь	«Адмера»	Крем «Унна»
Да	20	3
Нет	2	7

через 21 день зафиксировано статистически значимое снижение среднего значения индекса до 7,8 ± 4,41 (p < 0,001). В контрольной группе изменение индекса было следующим: визит скрининга — 19,4 ± 9,85, через 21 день зафиксировано статистически значимое снижение среднего значения индекса до 10,2 ± 5,37.

Пациент-ориентированная оценка экземы (РОЕМ) (рис. 3–6).

Анализ данных показал следующие результаты.

На скрининге: среднее значение среди пациентов основной группы = 18,65 (7,24) (5–34). Показатели распределялись на уровни: средний уровень 11,41–25,89. Низкий уровень — ниже 11,41. Высокий уровень — выше 25,89. Из них к высокому уровню относились 5 пациентов (22,7%), к среднему — 12 пациентов (54,54%), к низкому — 5 пациентов (22,7%).

По окончании наблюдения: среднее значение среди пациентов основной группы = 6,6 (6,3) (0–20). Высокий уровень не регистрировался ни в одном случае,

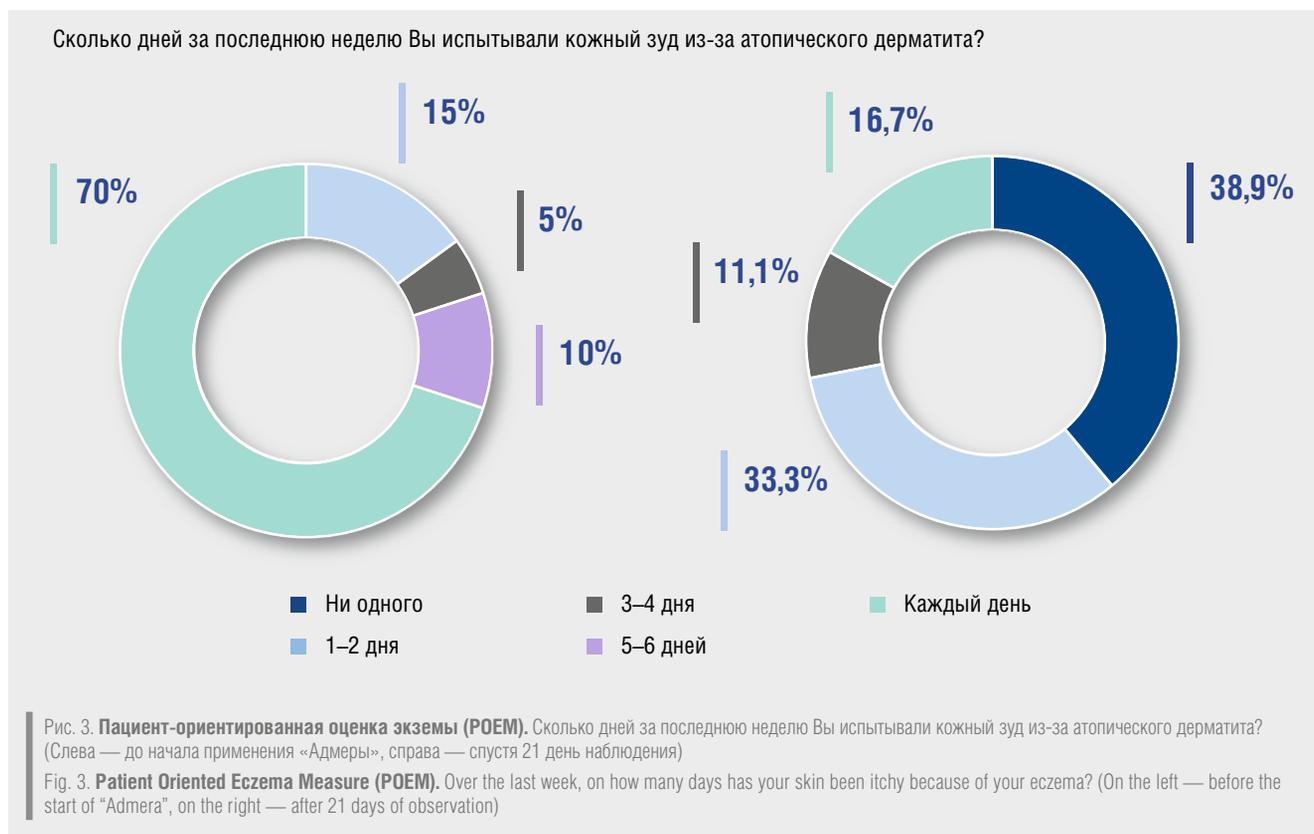
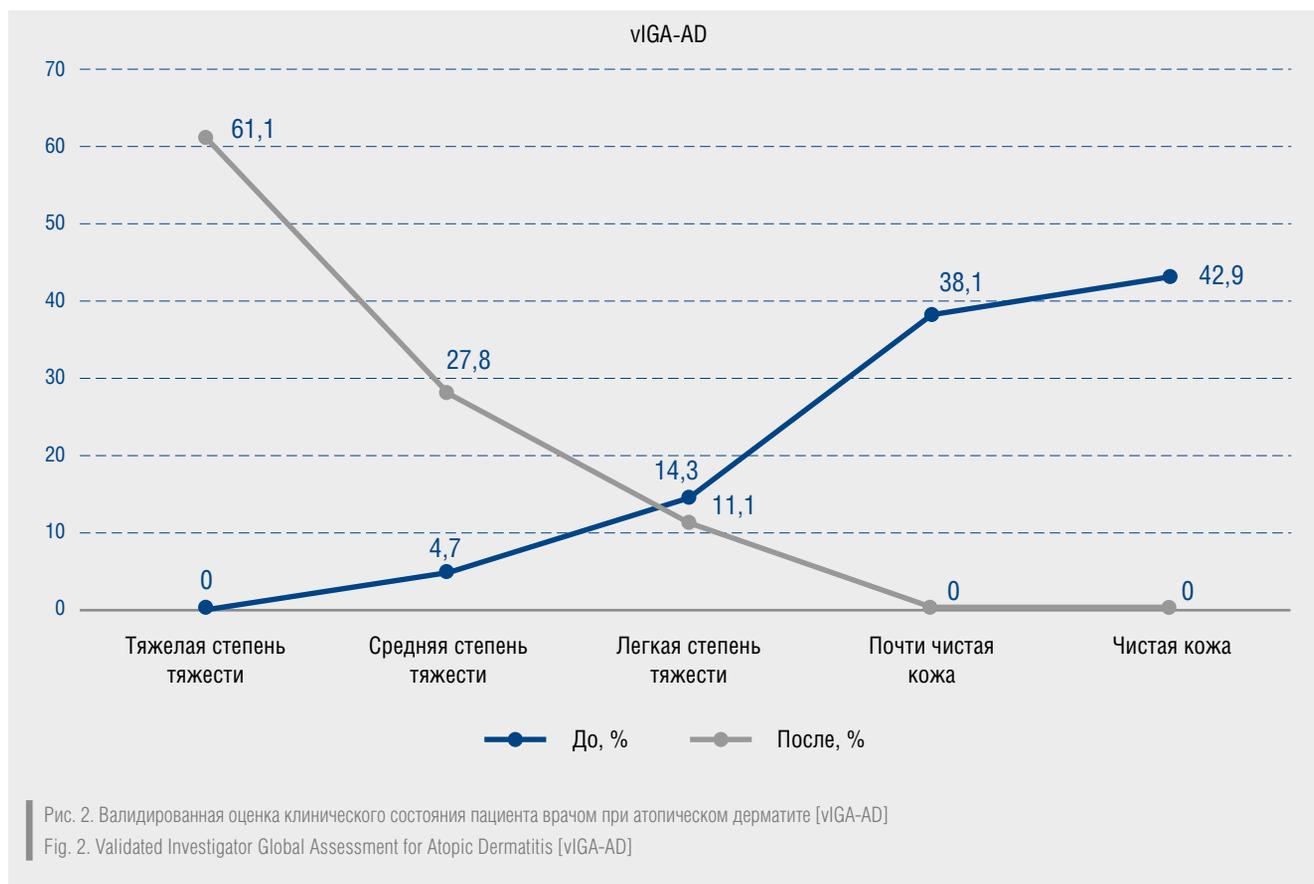
средний уровень — 5 пациентов (22,7%), 17 пациентов (77,3%) перешли на низкий уровень показателя.

В группе сравнения показатели также отражали значительное снижение средних значений: на скрининге — среднее значение было равно 17,55 (6,8) (4–31), спустя 21 день — 11,1 (5,73) (3–22).

Оценивая динамику индекса РОЕМ, наблюдалось снижение среднего общего балла РОЕМ, а также баллов по отдельным пунктам в течение 3-недельного периода.

При сравнении показателей пациентов из обеих групп в группе участников, получавших «Адмеру», динамика индекса показала большее изменение, чем в группе сравнения.

Оценка интенсивности зуда по шкале 5Д (адаптация шкалы Элмана) (5D Elman scale) (рис. 7–9): средний ± SD балл 5D, полученный в исследуемой группе на скрининге, составил 16,05 ± 4,75 балла при диапазоне от 8 до 25 баллов. 85% опрошенных отметили влияние зуда на сон. Другие пункты этой категории (досуг/соци-



Сколько ночей за последнюю неделю Ваш сон был нарушен из-за атопического дерматита?

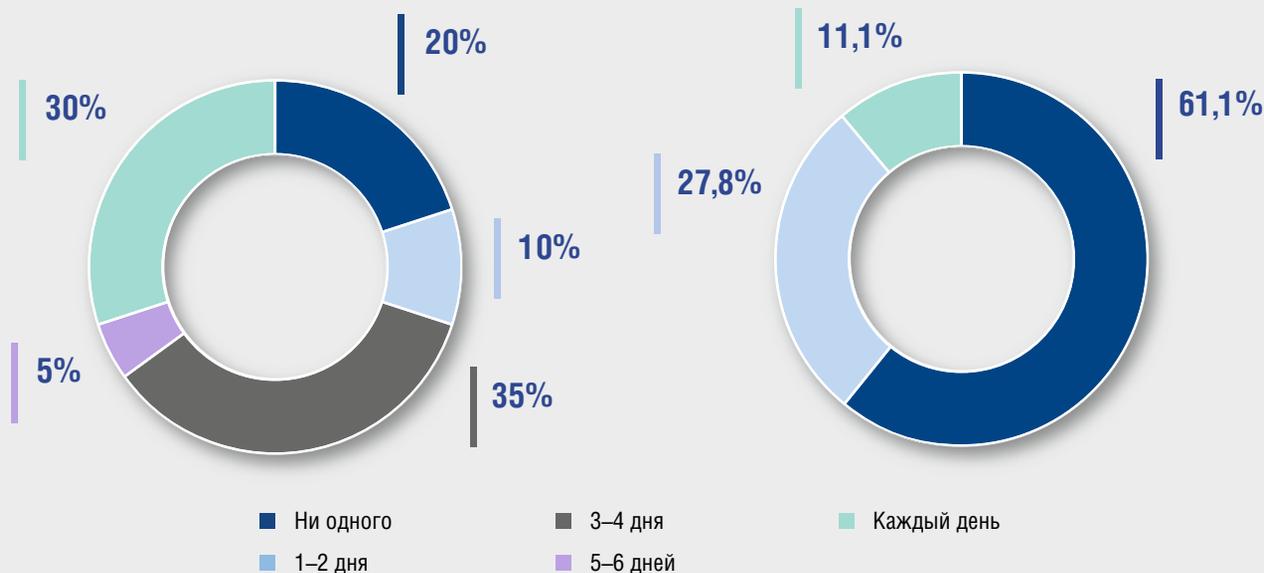


Рис. 4. Пациент-ориентированная оценка экземы (РОЕМ). Сколько ночей за последнюю неделю Ваш сон был нарушен из-за атопического дерматита? (Слева — до начала применения «Адмеры», справа — спустя 21 день наблюдения)

Fig. 4. Patient Oriented Eczema Measure (POEM). Over the last week, on how many nights has your sleep been disturbed because of your eczema? (On the left — before the start of “Admera”, on the right — after 21 days of observation)

Сколько дней за последнюю неделю у Вас шелушилась кожа из-за атопического дерматита?

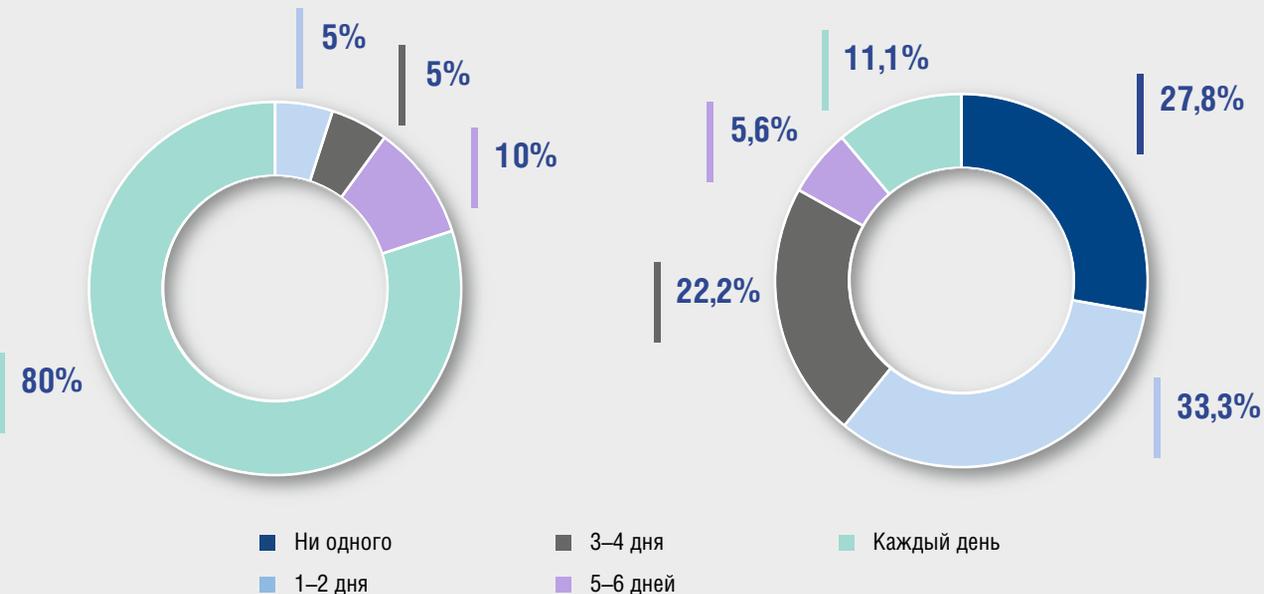
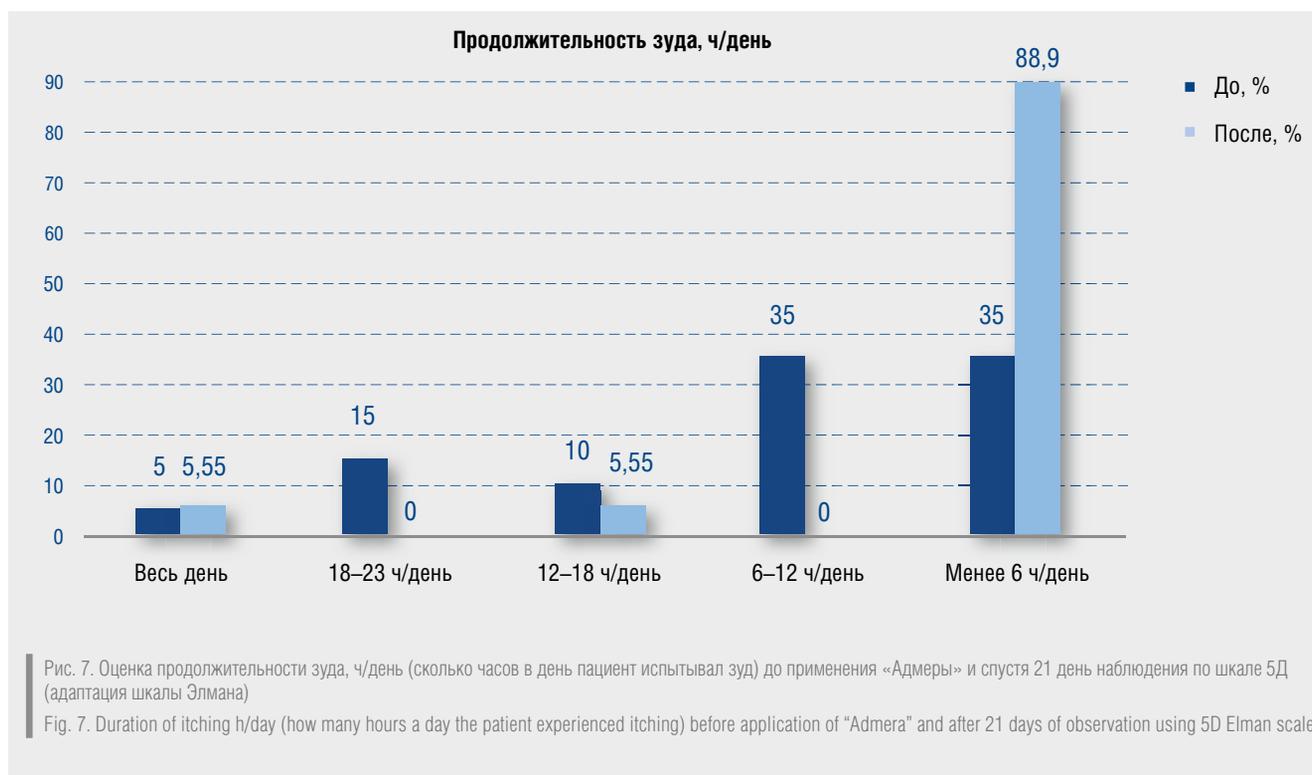
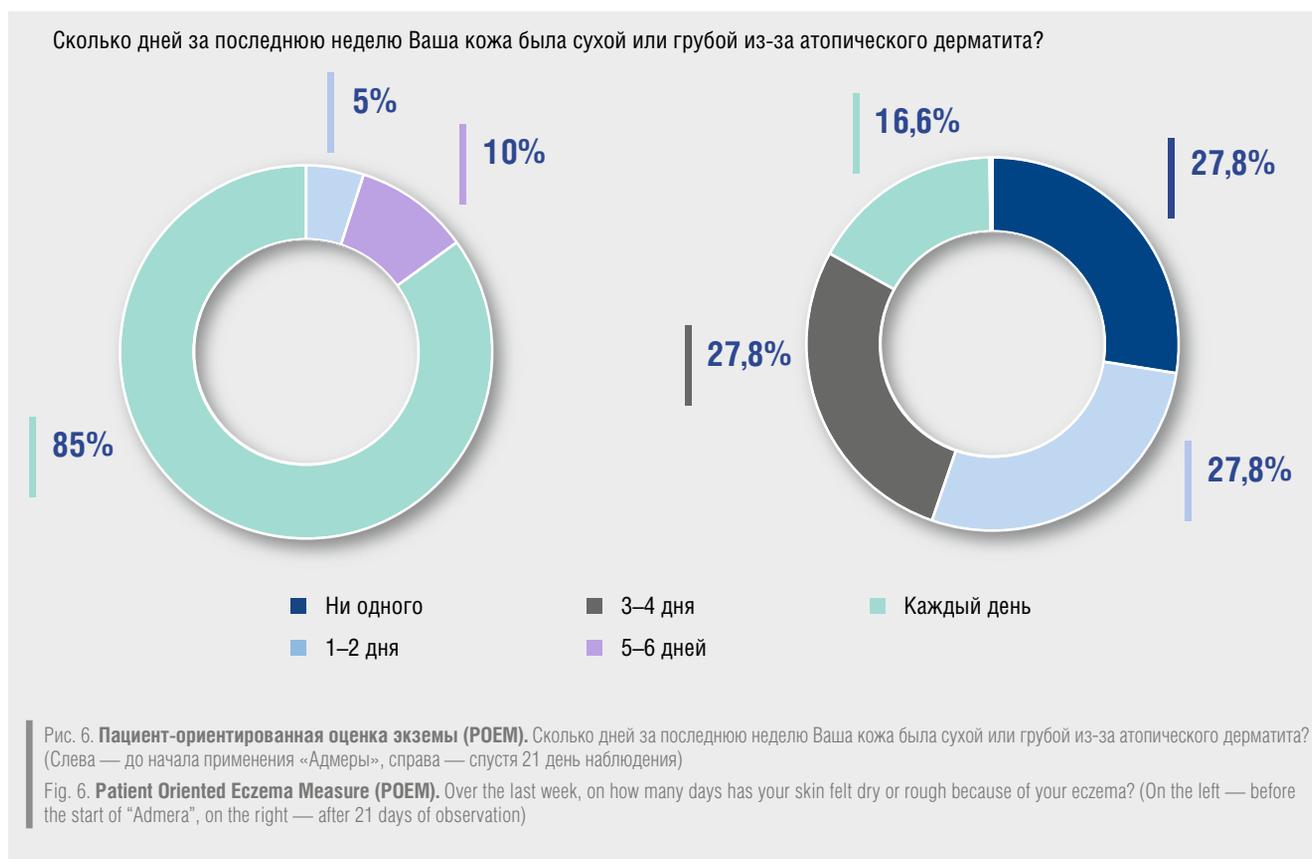
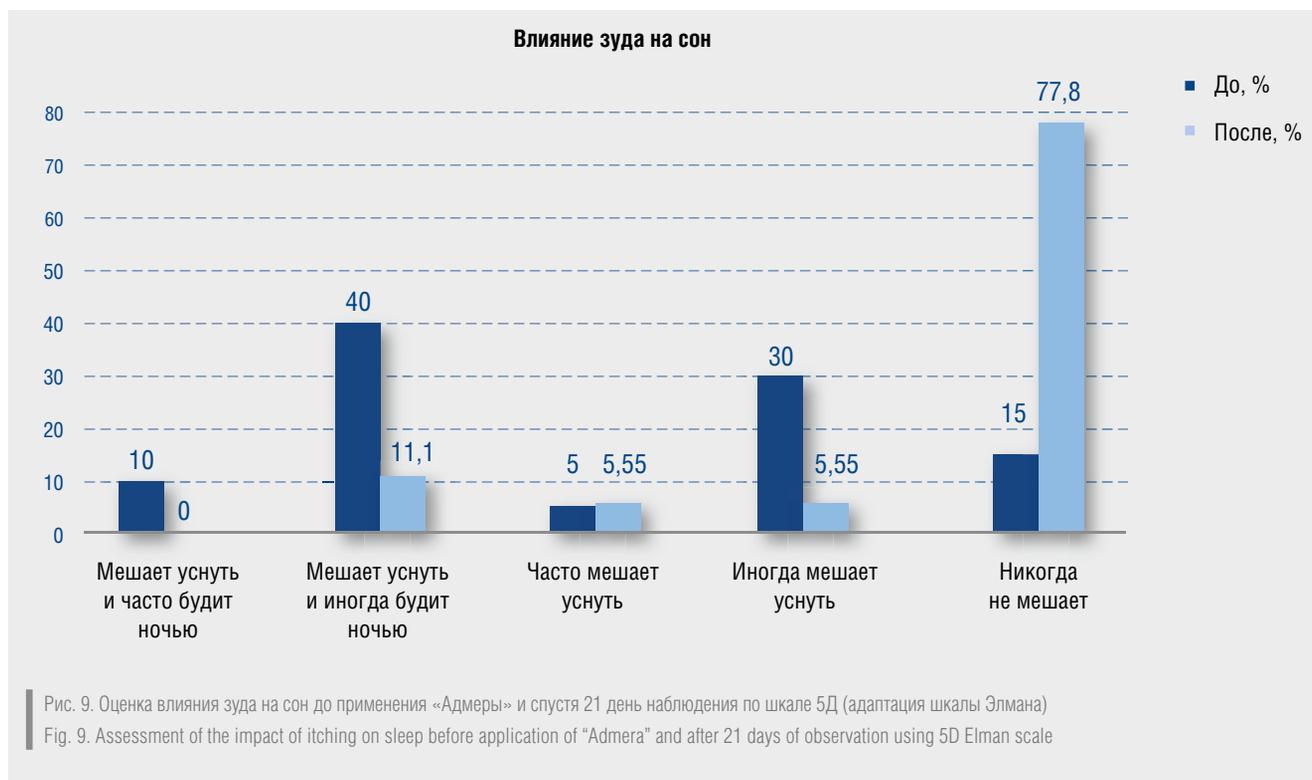
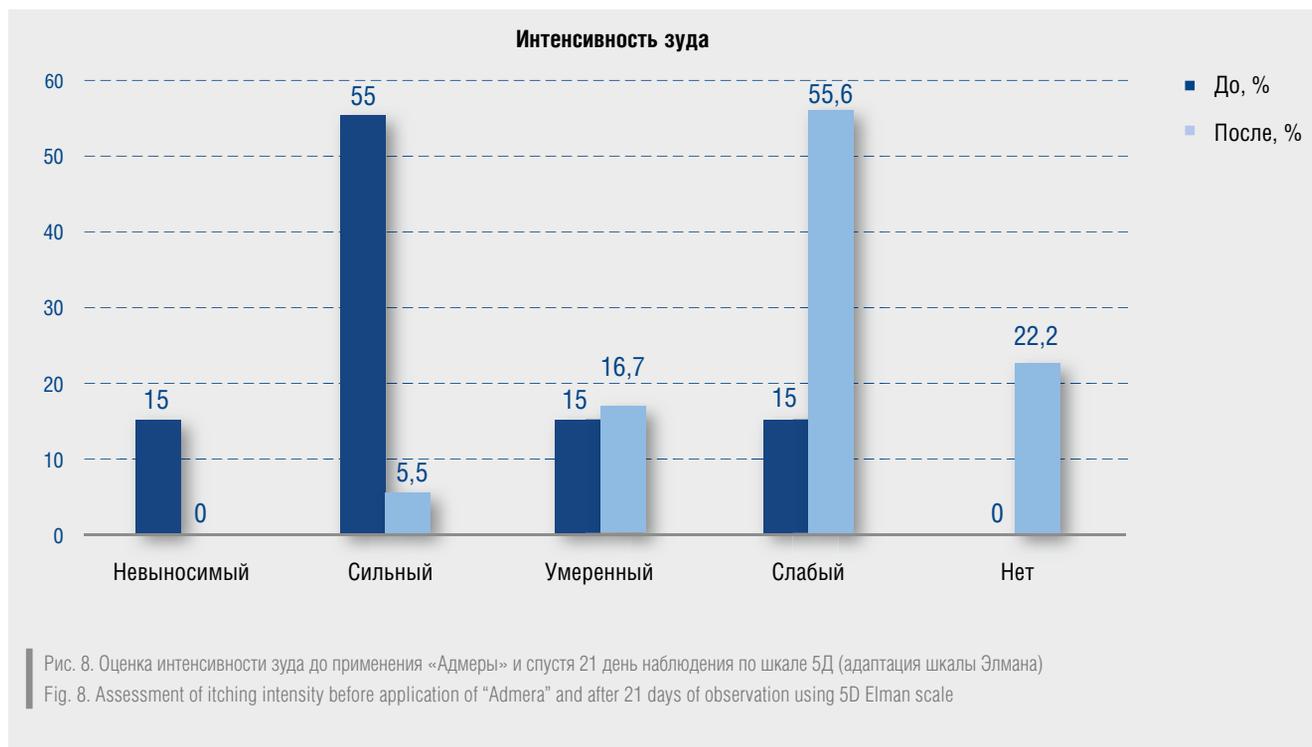


Рис. 5. Пациент-ориентированная оценка экземы (РОЕМ). Сколько дней за последнюю неделю у Вас шелушилась кожа из-за атопического дерматита? (Слева — до начала применения «Адмеры», справа — спустя 21 день наблюдения)

Fig. 5. Patient Oriented Eczema Measure (POEM). Over the last week, on how many days has your skin been flaking off because of your eczema? (On the left — before the start of “Admera”, on the right — after 21 days of observation)





альная сфера, работа по дому/поручения и работа/школа) оказались столь же значимыми: 70, 65 и 80% испытуемых соответственно указали на влияние зуда на эти виды деятельности. Средний \pm SD балл 5Д, полученный в исследуемой группе спустя 21 день, составил $9 \pm 4,04$ балла при диапазоне от 5 до 20 баллов.

При повторном опросе видны значимые изменения по всем разделам опросника.

Так, более 70% отмечают, что их сон более не нарушен из-за зуда. Влияние зуда на досуг/социальную сферу, работу по дому/поручения и работу/школу составляли 38,9, 27,8 и 33,3% соответственно.

Пациенты группы сравнения также отмечали положительную динамику в отношении уменьшения ощущения чувства зуда в процессе наблюдения. Средние баллы до и после использования крема составляли $12,63 \pm 3,55$ балла и $5 \pm 4,52$ балла соответственно.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) (рис. 10–11). Показатели тревоги и депрессии по шкале HADS были значительно выше на скрининге по сравнению с окончанием периода наблюдения ($p < 0,001$) в обеих группах. Парное сравнение между основной и контрольной группами выявило значительное улучшение показателей тревожности по шкале HADS в группе исследования: средняя разница 2,195, $p < 0,001$. По шкале депрессии HADS существенных различий между группами не было.

На 0-м визите выявлялись следующие значения. Среднее значение показателя тревоги в основной группе составляло 8,2 (SD = 3,5; 1–15), что соответствует тревоге легкой степени тяжести.

Среднее значение по шкале депрессии составляло 5,36 (SD = 3,5; 1–10), согласно критериям оценки данное значение соответствует отсутствию депрессии.

В группе сравнения среднее значение уровня тревоги на этапе скрининга составляло 5,2 (SD = 2,5; 1–10), что соответствует отсутствию тревоги, показатель депрессии оценивался в 5,36 (SD = 3,5; 1–10), согласно критериям оценки данное значение соответствует отсутствию депрессии.

По окончании исследования показатели были следующими. Тревога среднее значение — 5,4 (SD = 1,41; 1–10), отсутствие тревоги. Среднее значение по шкале депрессии составляло 4 (SD = 3,5; 0–10) отсутствие депрессии.

В группе сравнения на контрольном визите регистрировалось снижение уровня тревоги и депрессии до 5,1 (SD = 1,41; 1–9) и 4,5 (SD = 3,5; 2–10) соответственно.

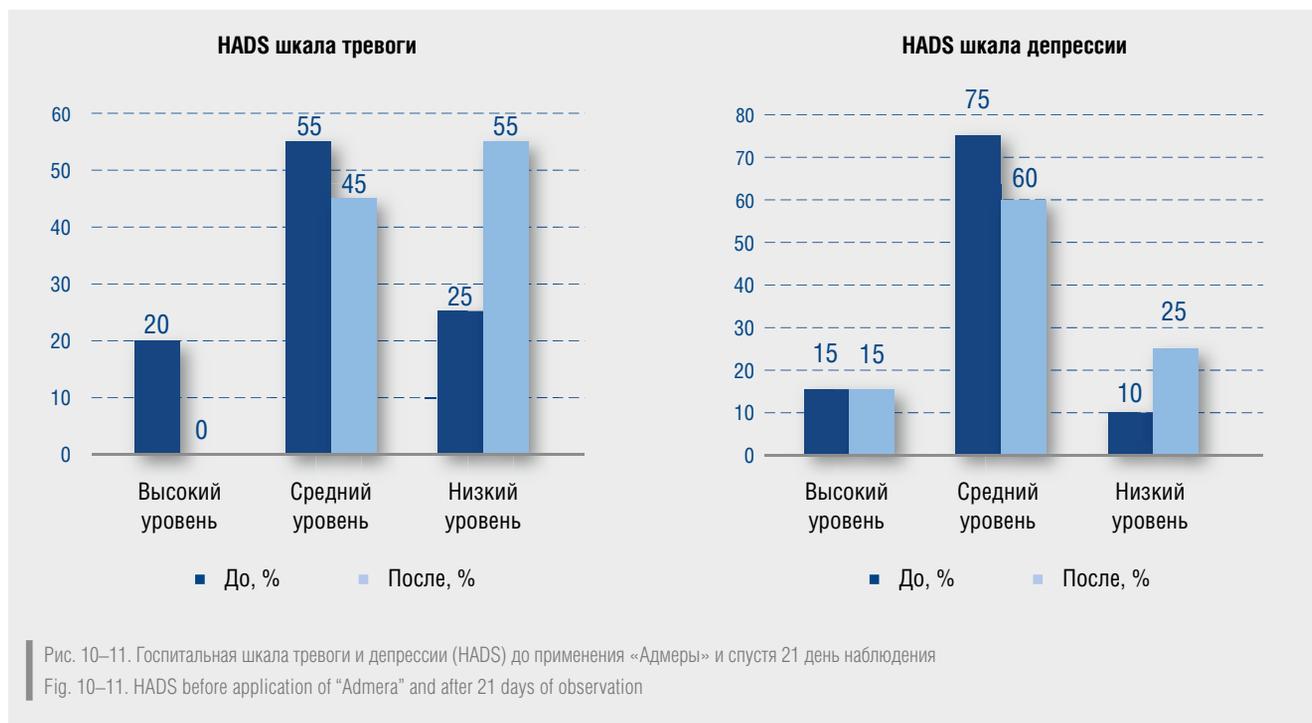
При анализе данных 32 пациентов, оцениваемых на исходном уровне и через 21 день относительно показателя тревоги, 17 (54,5%) улучшили состояние, 0 (0%) ухудшили и 15 (45,46%) остались без изменений (в основном регистрировался низкий уровень).

При оценке уровня депрессии 13 (40,62%) улучшили свое состояние, 3 (12,5%) ухудшили, 15 (46,87%) остались без изменения.

Оценка влияния кожного заболевания на качество жизни (SKINDEX-29). При анализе полученных данных между группами не наблюдалось существенных отличий по данному индексу. Таким образом, средние значения оценки влияния кожного заболевания на скрининге среди участников исследования были следующими: симптомы — 24 (1,41; 9–34), что характеризуется легкой степенью влияния симптомов на качество жизни; обращает на себя внимание эмоциональная сфера — 38,33 (12,72; 13–47), демонстрирующая среднюю степень тяжести эмоционального вовлечения; так же, как и функциональные нарушения — 35,7 (13,43; 14–47), что соответствует средней степени влияния заболевания на повседневную деятельность. Общее значение — 2,85 (0,926; 1,58–4,2).

Анализ полученных данных через 21 день показывает уменьшение средних показателей после курса использования эмоленгов: симптомы — 18,76 (6,38) (8–24), легкая степень влияния симптомов на качество жизни; эмоции — 15,8 (8,01) (10–28), легкая степень эмоционального вовлечения; функции — 19,4 (8,68) (12–33), легкая степень влияния заболевания на повседневную деятельность. Общее значение — 1,8 (0,77) (0,68–2,72).

Capricorn Intelligent Imager (рис. 12–14). При визуализации кожи под УФО достоверно регистрируется улучшение увлажненности пораженных участков кожи спустя 21 день наблюдения. Также отмечается значительное уменьшение лихенификации в области век,



купирование клинических симптомов АД (эритема, воспалительные явления, выраженное шелушение).

Antera 3D: (рис. 15–19) Прослеживается выраженная тенденция к регенерации нарушенной целостности кожных покровов, уменьшение эритемы и нарушения текстуры кожи, уменьшение отложения меланина и гемоглобина в очагах поражения.

Общая оценка своего состояния пациентом: эффективность курса эмолентов (табл. 2), (рис. 20–26).

По результатам наблюдения у всех больных основной и контрольной групп был констатирован положительный терапевтический эффект: в основной группе — у 10,5% отмечалось полное улучшение состояния, у 36,8% отличное состояние, у 31,6% хорошее состояние; у 21,1% удовлетворительное улучшение (улучшение на 25%).

В группе сравнения у 6,5% отмечалось полное улучшение состояния, у 33,4% отличное состояние, у 29,6% хорошее состояние; у 30,5% удовлетворительное улучшение (улучшение на 25%). Ни одного результата с отрицательной динамикой получено не было.

Оценка удовлетворенности пациента применяемой топической терапией (табл. 8).

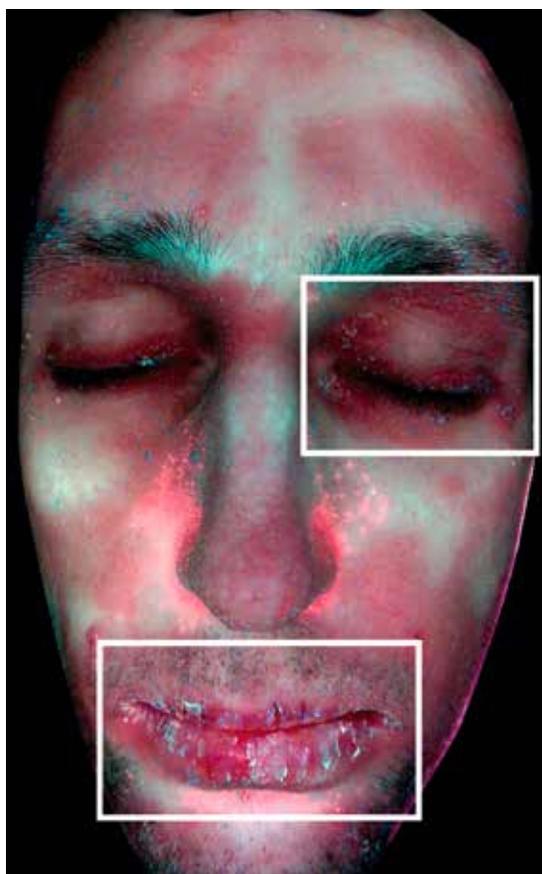
Субъективное отношение к косметическим средствам считается очень важным. Мы провели опрос, попросив оценить применяемые пациентами увлажняющие средства.

Результаты оценки удовлетворенности продукцией представлены в табл. 8. Оценки обоих продуктов в целом указывают на различный уровень удовлетворенности (в отличие от неудовлетворенности, т. е. средние баллы были > 3) по большинству критериев с заметными исключениями только для крема «Унна», такими как «легкость нанесения» (оценка 2,60), «впитывание в кожу» (оценка 2,15) и «приятная консистенция» (оценка 2,95).

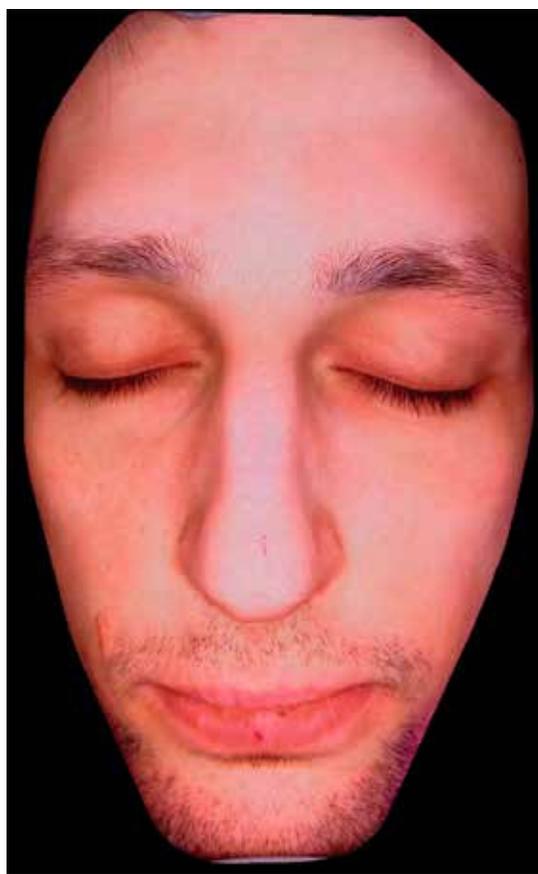
Соответствующие оценки для «Адмеры» были значительно выше (4,65, 4,30 и 4,40 соответственно), так что уровень удовлетворенности в пользу «Адмеры» был высоко статистически значимым ($p < 0,0001$) по каждому из этих параметров. Что касается ответов участников на вопрос о том, насколько им нравятся или не нравятся продукты в целом, средний балл для крема «Унна» составил 3,05, тогда как балл для «Адмеры» составил 4,15, и разница между ними была высоко статистически значимой ($p = 0,002$). Двадцать участников (85%) сказали, что хотели бы снова использовать «Адмеру», по сравнению с тремя участниками (30%), которые сказали, что хотели бы снова использовать крем «Унна». Эта разница в пользу «Адмеры» также была высоко статистически значимой ($p = 0,0038$).

Период последующего наблюдения.

Проводился через 1 месяц после окончания исследования. Был проведен опрос о сохранении эффекта,



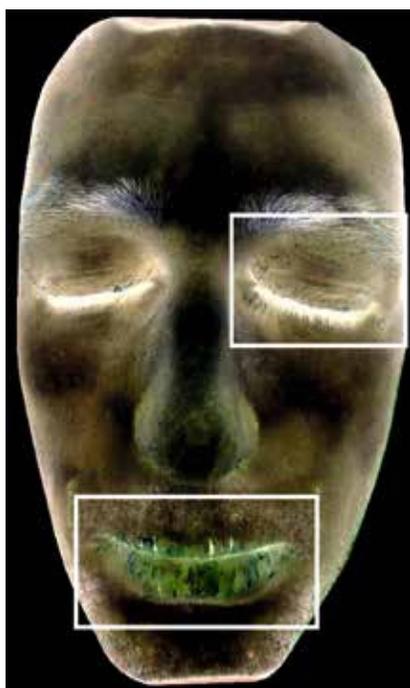
а



б

Рис. 12. Пациент П., 27 лет. Визуализация признаков воспаления до применения «Адмеры» (а) и спустя 21 день наблюдения (б). "Facies Atopica"

Fig. 12. Patient P., 27 years old. Visualization of signs of inflammation before application of "Admera" (a) and after 21 days of observation (b). "Facies Atopica"



а



б

Рис. 13. Пациент П., 27 лет. Визуализация очагов лихенификации в динамике лечения больного АД в УФ свете до применения «Адмеры» (а) и спустя 21 день наблюдения (б). Вывод: степень выраженности лихенификации уменьшилась. "Facies Atopica"

Fig. 13 Patient P., 27 years old. Visualization of lichenification foci in the dynamics of AD treatment in UV light before "Admera" application (a) and after 21 days of observation (b). Conclusion: the degree of lichenification decreased. "Facies Atopica"



а



б

Рис. 14. Пациент П., 27 лет. Визуализация кожи в УФ свете позволяет диагностировать потерю увлажненности кожи и лихенификацию до применения «Адмеры» (а), выявить признаки восстановления увлажненности в очагах поражения, а также оценить эффективность использования «Адмеры» (б) спустя 21 день

Fig. 14. Patient P., 27 years old. Visualization of the skin in UV light allows diagnosing the loss of skin hydration and lichenification before the use of "Admera" (a), revealing the signs of hydration recovery in the lesion areas, as well as evaluating the effectiveness of "Admera" (b) after 21 days of observation

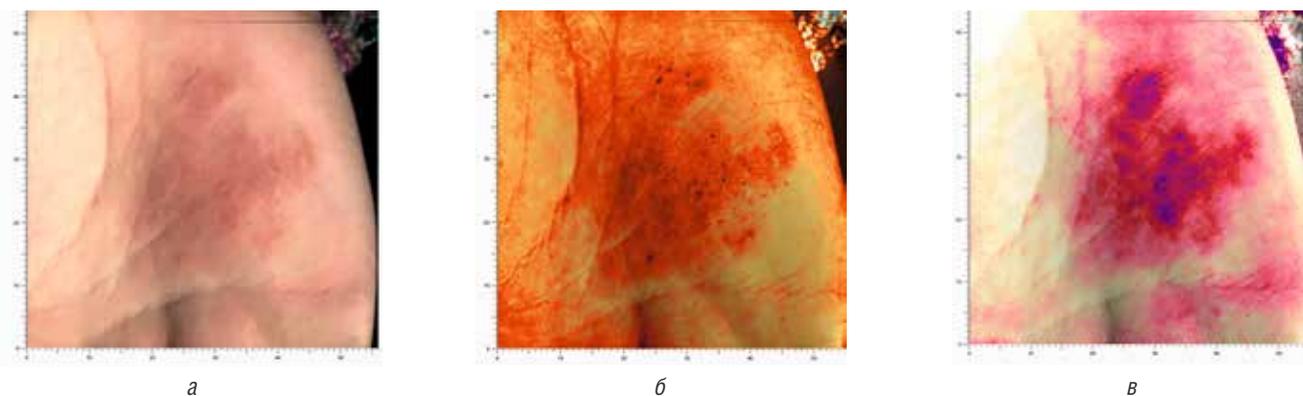


Рис. 15. Antera 3D. Пациентка М., atopический дерматит, поражение кожи левой ладони до начала применения «Адмеры» (а–в)
 Fig. 15. Antera 3D. Patient M., atopic dermatitis skin lesion of the left palm before starting "Admera" (a–b)

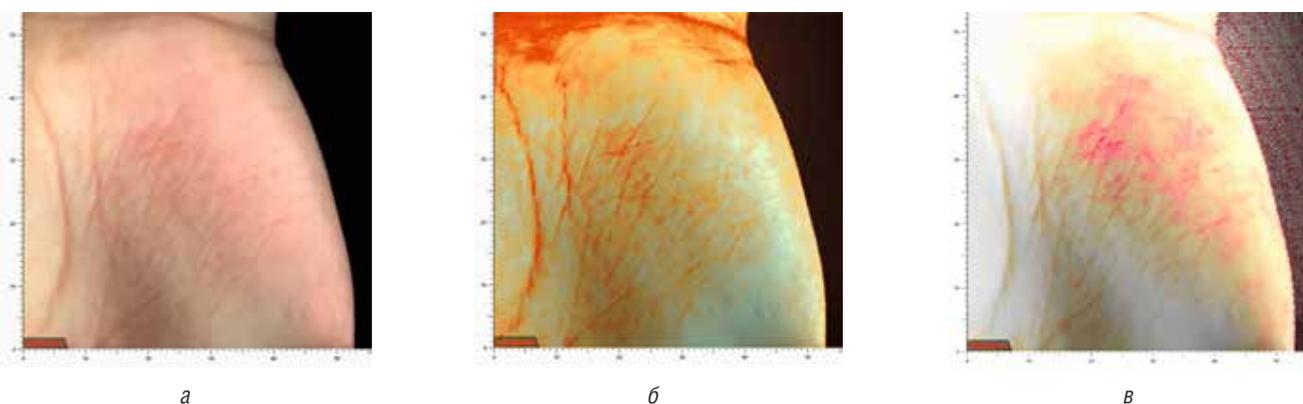


Рис. 16. Antera 3D. Пациентка М., atopический дерматит, поражение кожи левой ладони после использования «Адмеры» (а–в)
 Fig. 16. Antera 3D. Patient M., atopic dermatitis skin lesion of the left palm after "Admera" (a–b)

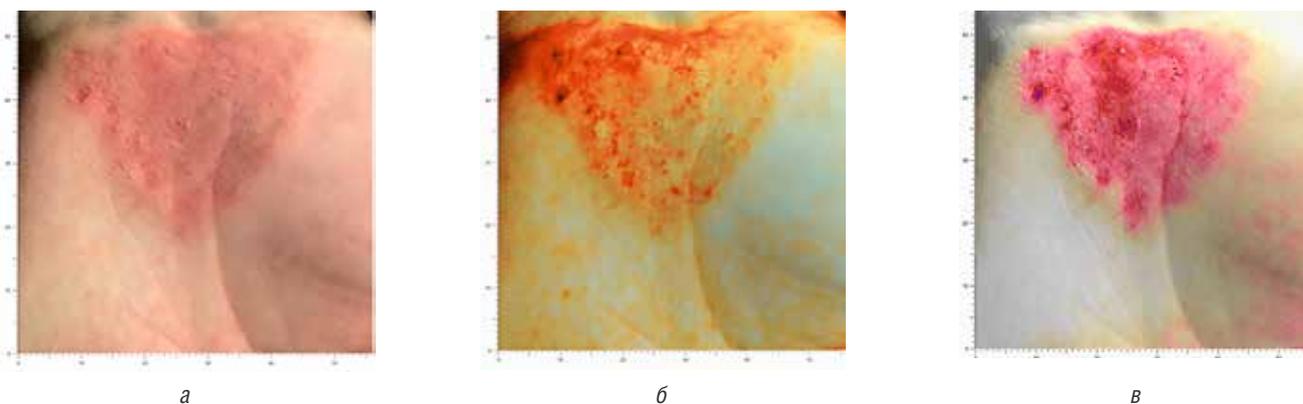


Рис. 17. Antera 3D. Пациентка М., atopический дерматит, поражение кожи правой ладони до начала применения «Адмеры» (а–в)
 Fig. 17. Antera 3D. Patient M., atopic dermatitis skin lesion of the right palm before starting "Admera" (a–b)

полученного после завершения курса использования эмолентов и длительности состояния ремиссии, а также о субъективной оценке увлажненности кожных покровов. Основная группа: 19 (86,3%) участников подтверждали,

что увлажненность кожи сохранялась стабильной в течение месяца, и не наблюдалось обострения дерматоза. В группе контроля, получавшей крем «Унна», эффект был кратковременным.

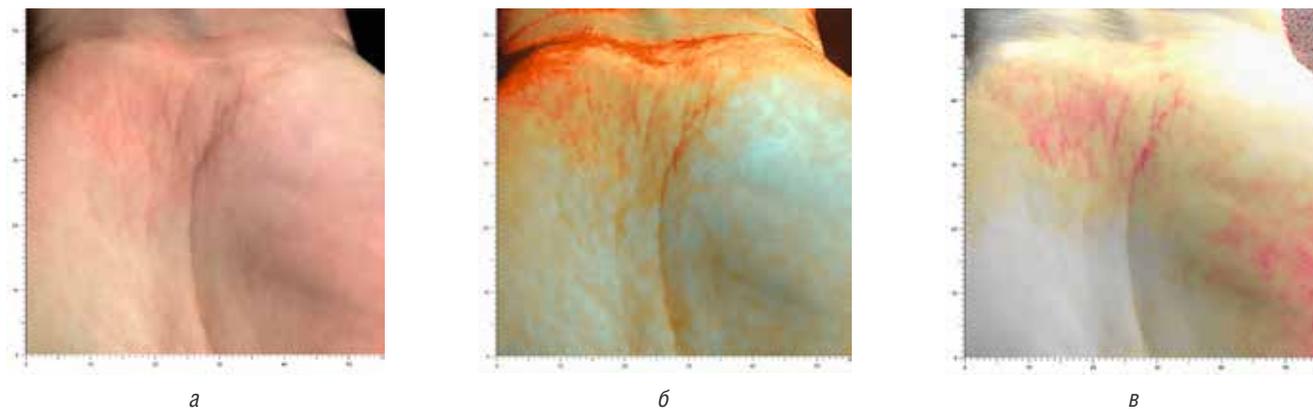


Рис. 18. Antera 3D. Пациентка М., atopический дерматит, поражение кожи правой ладони после использования «Адмеры» (а–в)
 Fig. 18. Antera 3D. Patient M., atopic dermatitis skin lesion of the right palm after "Admera" (a–v)

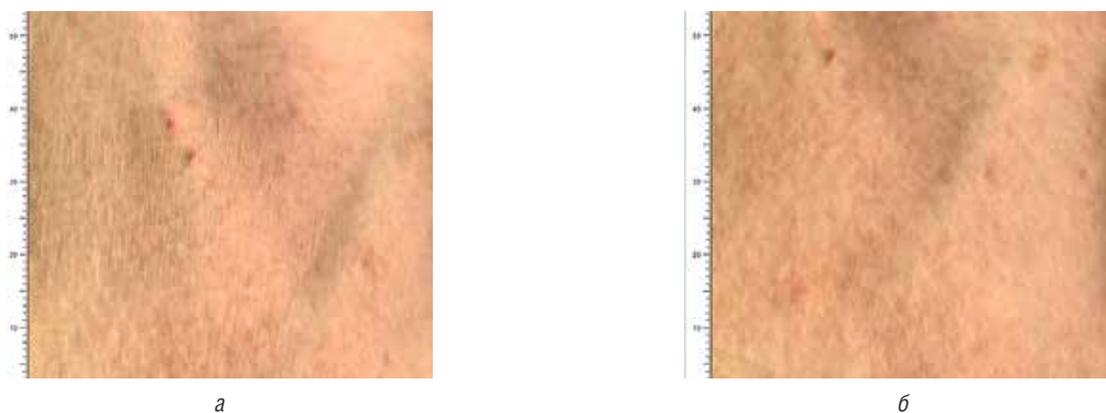


Рис. 19. Antera 3D. Пациент Ф., atopический дерматит средней степени тяжести до и после курса нанесения «Адмеры», уменьшение ксероза кожи (а–б)
 Fig. 19. Antera 3D. Patient F., moderately severe atopic dermatitis before and after "Admera", reduction of skin xerosis (a–б)



Рис. 20. Пациент А., 28 лет. Atopический дерматит, среднетяжелая степень тяжести до (а) и после применения эмолиента «Адмера» (б)
 Fig. 20. Patient A., 28 years old. Atopic dermatitis, moderate severity before treatment (a) and after application of "Admera" emollient (б)



a



б

Рис. 21. Пациентка М., 56 лет. Атопический дерматит, среднетяжелая степень тяжести до лечения (а) и после применения эмолянта «Адмера» (б)
 Fig. 21. Patient M., 56 years old. Atopic dermatitis, moderate severity before treatment (a) and after application of "Admera" emollient (б)



a



б

Рис. 22. Пациентка М., 60 лет. Атопический дерматит, тяжелая степень тяжести до (а) и после применения эмолянта «Адмера» (б)
 Fig. 22. Patient M., 60 years old. Severe atopic dermatitis before treatment (a) and after application of "Admera" emollient (б)



а



б

Рис. 23. Пациент П., 26 лет. Атопический дерматит, тяжелая степень тяжести до (а) и после применения эмолента «Адмера» (б)
 Fig. 23. Patient P., 26 years old. Severe atopic dermatitis before treatment (a) and after application of "Admera" emollient (b)



а



б

Рис. 24. Пациент Д., 21 год. Атопический дерматит, средняя степень тяжести до (а) и после применения эмолента «Адмера» (б)
 Fig. 24. Patient D., 21 years old. Atopic dermatitis, moderate severity before treatment (a) and after application of "Admera" emollient (b)



а



б



а



б

Рис. 25–26. Пациент Д., 28 лет. Атопический дерматит, тяжелая степень тяжести до (а) и после применения эмолента «Адмера» (б)
 Fig. 25–26. Patient D., 28 years old. Severe atopic dermatitis before treatment (a) and after application of “Admera” emollient (b)

Обсуждение

Результаты данного исследования показывают, что использование крема «Адмера», содержащего инновационный компонент филагринол, специально разработанный с целью воздействия на патофизиологию ксероза кожи, связанного с мутациями в гене FLG, быстро и значительно улучшило визуальные аспекты ксероза, увлажнило, уменьшило зуд и положительно повлияло на качество жизни у исследуемой популяции.

В ходе клинического исследования был отмечен устойчивый регресс клинических симптомов ксероза, что подтверждено динамикой показателей по шкалам vIGA-AD, EASI, POEM, ELMAN, HADS, SKINDEX-29. Среднее значение показателя Eczema area and severity index (EASI) снизилось на 67% со значения $25,25 \pm 18,78$ на визите скрининга до $7,8 \pm 4,41$ на контрольном визите. Оценка динамики индекса Patient Oriented Eczema Measure (POEM) показала значительное снижение суммарного балла показателя с 18,65 до 6,6 через 21 день терапии. Средний балл по шкале ELMAN в исследуемой группе на этапе включения в исследование составлял $16,05 \pm 4,75$ балла, после 21 дня наблюдения $9 \pm 4,04$ балла.

В результате исследования мы также определили ряд клинических и анамнестических критериев, которые смогли бы помочь в выделении группы пациентов, для которых крем «Адмера» будет приоритетен в качестве средства ухода. Так, семейный характер заболевания регистрировался у 85% больных, ранняя манифестация клинических проявлений атопического дерматита отмечалась почти в 65% случаев, гиперлинеарность ладоней, фолликулярный гиперкератоз и мелкопластинчатое шелушение — у 45% участников исследования. Помимо этого, фенотип, связанный с мутациями в гене FLG, характеризуется затяжным и более тяжелым течением АД, повышенным риском аллергической сенсibilизации, астмы и контактного дерматита, а также повышенной восприимчивостью к инфекциям [16], все это может являться потенциаль-

ными индикаторами в назначении таких патогенетически обусловленных средств, как «Адмера».

Выводы:

- увлажнение кожи филагринол-содержащим кремом «Адмера» должно проводиться не менее 2–3 раз в день;
- рекомендуется увлажнять всю поверхность кожного покрова, включая видимо здоровые участки кожи;
- эффективность применения увлажняющих средств увеличивается сразу после кратковременных водных процедур;
- продолжительность применения средств лечебной косметики определяется клинической необходимостью и не ограничена по длительности применения.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало хороший клинический эффект, безопасность, значительное улучшение клинических и инструментальных параметров, отсутствие побочных эффектов, комфорт и удобство применения эмолента «Адмера» («Д-р Редди's Лабраторис Лтд.», Индия) у больных атопическим дерматитом с сопутствующим ксерозом кожи, что позволяет рекомендовать применение «Адмеры» в качестве уходового средства как в период обострения с целью патогенетического воздействия на кожный процесс при атопическом дерматите с явлениями ксероза кожи, так и в период ремиссии в качестве поддерживающего базового ухода.

Можно предположить высокую эффективность назначения «Адмеры» при первичном и вторичном ксерозе кожи различной этиологии, как, например, при генетически детерминированном ксерозе кожи при атопии, сухой и очень сухой коже при ихтиозе, после физиотерапевтического лечения, в случае лечения ретиноидами, в процессе химиотерапии, при эндокринопатиях (сахарный диабет, гипотиреоз), гиповитаминозах, а также для ухода за кожей, подверженной возрастным изменениям. ■

Литература/References

1. Augustin M, Kirsten N, Körber A, Wilsmann-Theis D, Itschert G, Staubach-Renz P, et al. 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
2. Chang ALS, Chen SC, Osterberg L, Brandt S, von Grote EC, Meckfessel MH. A daily skincare regimen with a unique ceramide and filaggrin formulation rapidly improves chronic xerosis, pruritus, and quality of life in older adults. *Geriatr Nurs.* 2018;39(1):24–28. doi: 10.1016/j.gerinurse.2017.05.002
3. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1527–1534. doi: 10.1038/jid.2013.446
4. Engebretsen KA, Linneberg A, Thuesen BH, Szecsi PB, Stender S, Menné T, et al. Xerosis is associated with asthma in men independent of atopic dermatitis and filaggrin gene mutations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(9):1807–1815. doi: 10.1111/jdv.13051
5. Mekić S, Jacobs LC, Gunn DA, Mayes AE, Ikram MA, Pardo LM, et al. Prevalence and determinants for xerosis cutis in the middle-aged and elderly population: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(4):963–969.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2018.12.038
6. Proksch E, Berardesca E, Misery L, Engblom J, Bouwstra J. Dry skin management: practical approach in light of latest research on skin structure and function. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(7):716–722. doi: 10.1080/09546634.2019.1607024
7. Andriessen A. Prevention, recognition and treatment of dry skin conditions. *Br J Nurs.* 2013;22(1):26–30. doi: 10.12968/bjon.2013.22.1.26
8. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020;396(10247):345–360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1. Erratum in: *Lancet.* 2020;396(10253):758
9. Elias PM. Optimizing emollient therapy for skin barrier repair in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;128(5):505–511. doi: 10.1016/j.anai.2022.01.012

10. Luger T, Amagai M, Dreno B, Dagnelie MA, Liao W, Kabashima K, et al. Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents. *J Dermatol Sci.* 2021;102(3):142–157. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.04.007

11. Dębińska A. New Treatments for Atopic Dermatitis Targeting Skin Barrier Repair via the Regulation of FLG Expression. *J Clin Med.* 2021;10(11):2506. doi: 10.3390/jcm10112506

12. McGrath JA. Profilaggrin, dry skin, and atopic dermatitis risk: size matters. *J Invest Dermatol.* 2012;132(1):10–11. doi: 10.1038/jid.2011.360

13. Yang G, Seok JK, Kang HC, Cho YY, Lee HS, Lee JY. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2867. doi: 10.3390/ijms21082867

14. Kezic S, O'Regan GM, Yau N, Sandilands A, Chen H, Campbell LE, et al. Levels of filaggrin degradation products are influenced by both filaggrin genotype and atopic dermatitis severity. *Allergy.* 2011;66(7):934–940. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02540.x

15. Thyssen JP, Jakasa I, Riettmüller C, Schön MP, Braun A, Haftek M, et al. Filaggrin Expression and Processing Deficiencies Impair

Corneocyte Surface Texture and Stiffness in Mice. *J Invest Dermatol.* 2020;140(3):615–623.e5. doi: 10.1016/j.jid.2019.07.716

16. Moosbrugger-Martinz V, Leprince C, Méchin MC, Simon M, Blunder S, Gruber R, et al. Revisiting the Roles of Filaggrin in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5318. doi: 10.3390/ijms23105318

17. Active Epidermal Moisturization: Filaggrin Modulator from Fractions of vegetable Unsaponifiables. *Lexicon Vevy Europe.* 2011;26(1):1–4.

18. Федеральные клинические рекомендации: Атопический дерматит, 2020. [Federal clinical guidelines: Atopic dermatitis; 2020. (In Russ.)]

19. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jul;118(1):214–9. doi: 10.1016/j.jaci.2006.05.004. Epub 2006 Jun 9. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(4):922. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(3):724

20. Moncrieff G, Cork M, Lawton S, Kokiet S, Daly C, Clark C. Use of emollients in dry-skin conditions: consensus statement. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38(3):231–238; quiz 238. doi: 10.1111/ced.12104

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка литературных источников, подготовка и написание статьи, научное редактирование текста, доработка исходного текста — Е.С. Снарская, А.В. Братковская. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

Authors' participation: concept and design of the research, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text, scientific editing of the text, revision of the original text — Elena S. Snarskaya, Anna V. Bratkovskaya. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информация об авторах

***Братковская Анна Вадимовна** — адрес: Россия, 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 4, стр. 1; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7284-9113>; e-mail: annabratk24@gmail.com
Снарская Елена Сергеевна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>; eLibrary SPIN: 3785-7859; e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Information about the authors

***Anna V. Bratkovskaya** — address: 4 bldg 1 Bolshaya Pirogovskaya street, 119991, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7284-9113>; e-mail: annabratk24@gmail.com
Elena S. Snarskaya — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>; eLibrary SPIN: 3785-7859; e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 01.07.2022
 Принята к публикации: 30.08.2022
 Дата публикации: 15.10.2022

Submitted: 01.07.2022
 Accepted: 30.08.2022
 Published: 15.10.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1310>

Механизмы патогенеза розацеа. Фенотипический подход к терапевтической тактике

© Дрождина М.Б.*, Бобро В.А.

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

Розацеа — широко распространенное по всему миру заболевание, затрагивающее 5,5% человеческой популяции и сопровождающееся значительным ухудшением качества жизни пациента. В настоящее время существуют две классификации розацеа, первая из которых основана на подходе, выделяющем эритематозно-телеангиэктатический, папуло-пустулезный, фиматозный и офтальмологический подтипы, либо на индивидуальном анализе представленного фенотипа розацеа. Появились новые данные по патофизиологии розацеа, которые показывают, что генетические факторы и компоненты окружающей среды могут вызывать инициирование и обострение розацеа из-за нарушения регуляции врожденной и адаптивной иммунной системы. Помимо этого, триггерные факторы могут напрямую взаимодействовать с кожной нервной системой и с помощью нейроваскулярных и нейроиммунных активных нейропептидов приводить к проявлению розацеа. Основными механизмами патогенеза розацеа в настоящее время являются: активация иммунной системы, нарушения нейро-иммунной регуляции, генетическая предрасположенность. Выявленные новые патогенетические механизмы розацеа дают возможность продолжения диагностического поиска и терапевтических подходов с персонализацией тактики ведения применительно к каждому пациенту в зависимости от превалирования клинических особенностей течения заболевания. Необходимо оценить достоинства и недостатки подходов к классификации розацеа, основанных на выделении подтипов и фенотипов, и выбрать оптимальный из них. В статье приводятся доводы и аргументы по данной проблематике, а также предлагается оценить необходимость перехода к новой классификации с целью улучшения результативности терапии и повышения качества жизни пациентов с учетом многообразия механизмов патогенеза и клинических проявлений данного заболевания.

Ключевые слова: подтипы и фенотипы розацеа, механизмы патогенеза, изотретиноин, метронидазол

Конфликт интересов: М.Б. Дрождина получала гонорары и являлась консультантом/лектором/участником мероприятий, клинических исследований, спонсируемых ООО «ЯДРАН», «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Янссен» (Janssen), «Берингер Ингельхайм» (Boehringer Ingelheim). В.А. Бобро получала гонорары и являлась лектором/участником мероприятий, клинических исследований, спонсируемых ООО «ЯДРАН», «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Берингер Ингельхайм» (Boehringer Ingelheim).

Источник финансирования: работа поддержана Фармацевтической компанией ООО «ЯДРАН».

Для цитирования: Дрождина М.Б., Бобро В.А. Механизмы патогенеза розацеа. Фенотипический подход к терапевтической тактике. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(5):90–97.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1310>



Mechanisms of rosacea pathogenesis. A phenotypic approach to therapeutic tactics

© Marianna B. Drozhdina*, Varvara A. Bobro

Kirov State Medical University
K. Marks str., 112, 610027, Kirov, Russia

Rosacea is a widespread disease worldwide, affecting 5.5% of the human population and accompanied by a significant deterioration in the patient's quality of life. Currently, there are two classifications of rosacea, the first of which is based on a subtype approach (erythematous-telangiectatic, papulo-pustular, phimatous and ophthalmological subtypes), or on an individual analysis of the presented phenotype of rosacea. New data on the pathophysiology of rosacea have emerged, which show that genetic factors and environmental components can cause the initiation and exacerbation of rosacea due to a violation of the regulation of the innate and adaptive immune system. In addition, trigger factors can directly interact with the cutaneous nervous system and, with the help of neurovascular and neuroimmune active neuropeptides, lead to the manifestation of rosacea foci. The main mechanisms of rosacea pathogenesis are currently: activation of the immune system, disorders of neuro-immune regulation, genetic predisposition. New pathogenetic mechanisms of rosacea make it possible to continue the diagnostic search and therapeutic approaches with the personalization of management tactics for each patient, depending on the prevalence of clinical features of the course of the disease. It is necessary to evaluate the advantages and disadvantages of subtypical and phenotypic approaches to rosacea classification and choose the most optimal one. The article presents arguments on this issue, and also suggests assessing the need to switch to a new classification in order to improve the effectiveness of therapy and improve the quality of life of patients.

Keywords: subtypes and phenotypes of rosacea, mechanisms of pathogenesis, isotretinoin, metronidazole

Conflict of interest: M.B. Drozhdina received fees and was a consultant /lecturer /participant in events, clinical trials sponsored by LLC "JADRAN", "Novartis" (Novartis), "Pfizer" (Pfizer), "Janssen" (Janssen), "Boehringer Ingelheim" (Boehringer Ingelheim). V.A. Bobro received fees and was a lecturer /participant in events, clinical trials sponsored by LLC "JADRAN", "Novartis" (Novartis), "Pfizer" (Pfizer), "Boehringer Ingelheim" (Boehringer Ingelheim).

Source of funding: the work is supported by the Pharmaceutical company LLC "JADRAN".

For citation: Drozhdina MB, Bobro VA. Mechanisms of rosacea pathogenesis. A phenotypic approach to therapeutic tactics. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(5):90–97. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1310>



■ Розацеа — хроническое воспалительное заболевание преимущественно кожи лица, чаще встречающееся у женщин старше 30 лет с 1–2-м фототипом и генетической предрасположенностью. Клинические проявления заболевания напрямую зависят от патологических изменений, в основе которых лежит нарушение нейроваскулярной регуляции. Триггерные факторы являются важными элементами в патогенезе розацеа, провоцируют вазодилатацию и неангиогенез — первопричину объективной и субъективной симптоматики.

Распространенность розацеа по оценкам ряда экспертов в 2018 г. составила 5,5% взрослого населения Земли с преимущественным вовлечением белокожих пациентов [1–3]. Несмотря на то что розацеа преобладает у женщин, наиболее тяжелая разновидность данного заболевания — ринофима, намного выше у мужчин, особенно в возрасте после 40 лет, с соотношением мужчин и женщин от 5:1 до 30:1 [1, 3, 4].

Механизмы патогенеза розацеа остаются до конца не выясненными и считаются мультифакториальными, включают сочетание нервно-сосудистой дисрегуляции и врожденных иммунных ответов. Принято считать, что эритематозно-телеангиэктатический подтип розацеа тесно связан с нейроваскулярным воспалительным ответом, в то время как при папуло-пустулезном подтипе, помимо нейроваскулярного воспаления, наблюдаются аномальные врожденные и адаптивные иммунные реакции [3]. Повышенное присутствие тучных клеток в очаге отмечается при всех формах розацеа и проявляется появлением уплотнения и инфильтрации, особенно при папуло-пустулезных формах заболевания. Сложный механизм патогенеза розацеа лежит в основе полиморфизма клинических проявлений, что затрудняет выбор оптимальной терапии. В этой связи возникли предпосылки обсудить подходы к классификации заболевания и предложить новые возможности назначения терапевтических схем.

Долгое время считалось, что, дебютировав с пре-розацеа в виде кратковременных приливов, процесс прогрессирует и последовательно переходит в гиперемическую и папуло-пустулезную форму розацеа, а в случае генетической детерминированности процесс может завершиться формированием фимы. За последние годы накопилось достаточно сообщений о различных вариантах дебюта и развития патологического процесса при данном заболевании. В зависимости от типа кожи, расовой принадлежности, особенностей врожденного и адаптивного иммунитета клиническая картина заболевания у разных пациентов развивается по неповторяющимся сценариям, зачастую демонстрируя отсутствие стадийности патологического процесса. Эти данные позволили предложить фенотипический подход к терапевтической тактике ведения пациентов с розацеа, который в отличие от подхода, основанного на выделении подтипов, позволяет индивидуализировать лечение для каждого конкретного пациента.

Доказано, что при розацеа активируется деятельность *Demodex folliculorum*. *Bacillus oleronius*, содержащаяся в пищеварительном тракте демодекса, активирует toll-like рецепторы 2-го типа, которые совместно с кателицидинами обуславливают повышение активности сериновых протеиназ: калликреин-5 и калликреин-7 (KLK-5 и KLK-7), тем самым вызывая запуск вос-

палительного процесса [5, 6]. Кателицидин LL-37 играет одну из ключевых ролей при розацеа.

Активация нейтрофилов, вызванная присутствием инфекционного фактора (*B. oleronius*), приводит к секреции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF- α) и IL-8, которые помимо воспалительной реакции также индуцируют дальнейшую миграцию нейтрофилов, тем самым замыкая порочный круг патогенеза [7, 8]. Нейтрофилы также секретируют матриксную металлопротеиназу-9 и кателицидин, которые разрушают коллаген и действуют как противомикробные средства [9]. Последующие эффекты врожденной иммунной защиты приводят к воспалению и дегенерации тканей в непосредственной близости от сальных желез, запускаются многочисленные факторы неангиогенеза, активируются соответствующие рецепторы, что приводит к общему состоянию аномальной реактивности сосудов. Активация врожденной иммунной защиты приводит к воспалению и дегенерации тканей. В частности, увеличивается экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецепторов VEGF, маркеров активации лимфатического эндотелия D2-40 и CD31, обеспечивающих стимуляцию пролиферации эндотелиальных клеток кровеносных и лимфатических сосудов [10, 11].

Необходимо отметить и значение повышенного уровня окислительного стресса, а также дисбаланса между свободными радикалами и антиоксидантами в крови у пациентов с розацеа. Эти процессы с течением времени могут вызвать воспаление и повреждение, потенциально делая организм более восприимчивым к широкому спектру системных заболеваний, включая сердечно-сосудистые, нейродегенеративные и желудочно-кишечные заболевания, ассоциация которых с розацеа была выявлена ранее [12–14].

Лежащие в основе розацеа нейрокутанные механизмы, отражающие реакцию на изменение температуры, физическую нагрузку, УФ-излучение, острую пищу и алкоголь, могут быть опосредованы активацией рецепторов анкиринового и ваниллоидного подсемейств переходного рецепторного потенциала (TRP). Специфические подсемейства рецепторов могут реагировать на различные внешние триггеры, приводящие к высвобождению вазоактивных нейропептидов (вещество P, пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза, пептид, родственные гену кальцитонина).

Наиболее распространенные триггеры розацеа, пути их активации и режим терапии представлены в табл. 1.

Генетическая детерминированность клинических проявлений розацеа подтверждается отягощенным семейным анамнезом пациентов. Кроме того, в последние годы было проведено несколько полногеномных ассоциативных исследований, предлагающих локусы генетического риска для розацеа [16, 17]. В одном из американских исследований у лиц европейского происхождения были выявлены однонуклеотидные полиморфизмы в генах *BTNL2* и *DRA*. Оба гена связаны с основным комплексом гистосовместимости приобретенной иммунной системы, что указывает на центральную роль нарушений регуляции иммунной системы в патогенезе розацеа [18]. Другое исследование обнаружило полиморфизм нулевой мутации в гене *GST*, который кодирует фермент, участвующий в окислительном стрессе клетки [19]. В описании клинического

случая пациента с гранулематозной розацеа исследователи выявили полиморфизм в гене *NOD2/CARD15* [20]. Белок *NOD2/CARD15* функционирует как белок рекрутирования каспаз и связан с функцией рецепторов врожденной иммунной системы, таких как TLR-2, и связанными с ними последующими воспалительными процессами. Интересно, что недавнее популяционное исследование «случай — контроль» показало, что розацеа имеет общие локусы генетического риска с различными аутоиммунными заболеваниями, такими как рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, целиакия и ревматоидный артрит. Это наблюдение подчеркивает важность тщательной оценки риска для каждого отдельного пациента с розацеа и риском развития аутоиммунного заболевания [21].

В 2002 г. была впервые опубликована классификация розацеа на основе подхода в зависимости от подтипа, выделившая эритематозно-телеангиэктатическую, папуло-пустулезную, фиматозную и глазную розацеа [22]. Данная классификация позволила систематизировать диагностику розацеа и предоставила критерии для терапевтической тактики в каждом подтипе. Внедрение данной классификации в повседневную медицинскую практику позволило улучшить медицинскую помощь пациентам с розацеа во всем мире [23]. В 2017 г. была опубликована обновленная классификация розацеа, в которой подчеркивается более ориентированный на пациента фенотипический подход. В обновленной классификации были учтены новые аспекты патофизиологии розацеа, что дало возможность назначать терапию конкретному пациенту с розацеа на основе его индивидуальной симптоматики. Ввиду ограниченности подхода, основанного на подтипах розацеа, международный консенсус по розацеа (ROSCO) рекомендовал перейти при классификации, диагностике и лечении данного заболевания к фенотипическому подходу, объединяющему последние опубликованные данные с клиническим экспертным мнением [24]. В настоящее время рекомендации уточняются, расширяются и постепенно внедряются в повседневную практику.

Фенотипический подход во многом обеспечивает индивидуализацию и оптимизирует результаты терапии розацеа, так как лечение, основанное на выявлении признаков, а не подтипов, может улучшить конечный результат лечения пациента, воздействуя на те аспекты, которые беспокоят его больше всего. Кроме того, учитывая то, что ряд признаков и симптомов розацеа могут пересекаться между подтипами, и тот факт, что ни одно лечение не устраняет полностью все признаки розацеа, вполне вероятно, что потребуются несколько курсов лечения для устранения спектра признаков у отдельного пациента.

Для разработки клинических рекомендаций высокого уровня убедительности, как правило, используются данные клинических исследований, основанных на большой выборке пациентов. В такие исследования набирают больных, отвечающих критериям включения на основе подтипов розацеа, и оценивают результаты проведенного исследования в соответствии с этими подтипами. В результате терапевтический эффект достигается не всегда, поскольку не может быть устранен весь спектр присутствующих признаков. Кроме того, в этом случае редкие формы розацеа (фимы, офтальморозацеа), как правило, не оцениваются, или пациенты с данными клиническими проявлениями не включаются в исследование.

Прослеживается связь фенотипов розацеа с гистологической картиной заболевания. Персистирующая центрофациальная эритема не имеет характерных гистологических признаков: в верхних слоях дермы отмечаются дилатированные капилляры и вены причудливой формы, слабая лимфоцитарная инфильтрация, умеренно выраженный отек. При превалировании папул и пустул отмечается выраженная воспалительная инфильтрация с большим количеством плазматических клеток, нейтрофилов и в некоторых случаях эозинофилов, обнаруживаются множественные фолликулярные пустулы, характерный признак — солнечный эластоз. При сформировавшихся фимах гистологически определяются гиперплазия сальных желез и фиброз, могут

Таблица 1. Распространенные триггеры розацеа, пути их активации и текущий режим терапии по Joerg Buddenkotte, 2018 [15]
Table 1. Common rosacea triggers, their activation pathways and current therapy regimen according to Joerg Buddenkotte, 2018 [15]

Путь активации	Пусковой механизм	Терапевтическая тактика
Инфламасома (NALP3)	Воздействие солнца, ветер, тяжелые упражнения, употребление алкоголя, эмоциональный стресс, средства по уходу за кожей и косметика (формальдегид), лекарства и микроорганизмы	Устранить воздействие, противовоспалительная терапия, антибиотики
TLR-2	Воздействие солнца, эмоциональный стресс, алкоголь, упражнения, микроорганизмы/микробиом кишечника, местные препараты	Устранить воздействие, солнцезащитный крем с SPF 30+, бримонидин
TRPV1	Эмоциональный стресс, жара / жаркая погода / горячий пар, упражнения, алкоголь и острая пища (капсаицин)	Устранить воздействие, бримонидин
TRPV2	Высокая температура	Устранить воздействие
TRPV4	Воздействие солнца / ультрафиолетовое излучение, влажность и осмотические изменения	Устранить воздействие, солнцезащитный крем SPF30+
TRPA1	Холодная погода, чесночное/горчичное масло (острота), средства по уходу за кожей и косметика (формальдегид)	Устранить воздействие, бримонидин
PAR2	Протеиназы и микроорганизмы	Противовоспалительная терапия и антибиотики

наблюдаться эпидермальные кисты, воспалительный инфильтрат, расположенный вокруг гипертрофированных фолликулов, представлен преимущественно лимфоцитами и нейтрофилами [24, 25].

Разнообразие механизмов патогенеза розацеа определяет разнообразие клинических проявлений данного заболевания. В этой связи неоднократно предпринимались попытки классифицировать розацеа, однако трудности в данном вопросе имеют место и сегодня.

В соответствии с классификацией, основанной на подтипах розацеа, выделяют основные, большие и малые критерии, на основании которых ставится диагноз. Основные критерии:

1. Персистирующая центрофациальная эритема.
2. Фимы.

Большие критерии:

1. Транзиторная фациальная эритема.
2. Воспалительные папулы/пустулы.
3. Телеангиэктазии.
4. Офтальморозацеа.

Малые критерии:

1. Повышенная чувствительность.
2. Жжение/покалывание.
3. Отек.
4. Сухость кожи.

Диагноз розацеа требует наличия не менее одного признака из перечня основных критериев и нескольких больших критериев. Малые критерии используются в качестве дополнительных диагностических признаков.

Обновленные данные о патогенезе розацеа, а также исследования, направленные на изучение каждого признака, а не подтипа, были систематизированы в виде предложений по терапевтической тактике в зависимости от фенотипа пациента, что выглядит весьма логично. Предпочтительность фенотипического подхода к терапии розацеа была предложена в 2019 г. в виде согласованного дерматологами и офтальмологами документа международной группы экспертов ROSacea

COnsensus (ROSCO), основанного на Кокрейновском обзоре 2015 г. по терапии розацеа [26–28]. Разработанный алгоритм лечения кожных проявлений розацеа на основе фенотипа представлен в табл. 2.

Комиссия ROSCO сошлась во мнении, что несколько кожных проявлений розацеа можно лечить более чем одним препаратом одновременно. Был достигнут консенсус в отношении того, что в случае неэффективности лечения первой линии врачи должны либо рассмотреть альтернативный вариант первой линии, как показано в табл. 2, либо добавить дополнительный препарат первой линии [23]. Кроме того, было достигнуто соглашение в отношении того, что умеренные и тяжелые проявления основных и больших признаков (персистирующая и транзиторная центрофациальная эритема, фимы, воспалительные папулы/пустулы, телеангиэктазии, офтальморозацеа) требуют комбинированных методов лечения, которые могут включать в себя общий уход за кожей или физические методы, а также фармацевтические препараты. Исключение составляли телеангиэктазии, в отношении которых мнения разделились по поводу использования монотерапии или комбинированной терапии при любой степени тяжести. Мнения также разделились и по поводу того, следует ли лечить легкие проявления розацеа монотерапией или комбинированной терапией [25, 29, 30].

В зависимости от индивидуальной симптоматики, представленной у конкретного больного, возможно одновременное назначение различных препаратов для купирования тех или иных проявлений розацеа. Так, например, у пациента, имеющего папуло-пустулезные проявления, одновременно не исключено возможное присутствие эритемы. В этой связи целесообразно одновременное назначение одного из препаратов местного применения: метронидазол, азелаиновая кислота, ивермектин для успешной терапии папул и пустул, а также бримонидина, IPL или PDL для коррекции эритемы. При ярко выраженном воспалении, склонности к образованию фим рассматривается применение изотретиноина или доксициклина.

Таблица 2. Средства терапии розацеа с учетом клинических проявлений и их выраженности, в соответствии с консенсусом ROSacea COnsensus [23]
Table 2. Means of rosacea therapy, taking into account clinical manifestations and their severity, in accordance with the ROSacea COnsensus [23]

Транзиторная эритема	Стойкая эритема	Воспалительные папулы/пустулы			Телеангиэктазии	Фимы	
		Легкая форма	Среднетяжелая форма	Тяжелая форма		Клинически воспаленные	Клинически невоспаленные
α-адренергические средства (местно)	Бримонидин (местно)	Азелаиновая кислота (местно)	Азелаиновая кислота (местно)	Ивермектин (местно)	Электродиссекция	Доксициклин (перорально)	Физические модальности
	IPL — интенсивная световая терапия	Ивермектин (местно)	Ивермектин (местно)	Доксициклин (перорально)			
Бета-блокаторы (перорально)	PDL — импульсный лазер на красителях	Метронидазол (местно)	Метронидазол (местно)	Изотретиноин (перорально)	Лазеры	Изотретиноин (перорально)	
		Доксициклин (перорально)	Доксициклин (перорально)				

Бримонидин — высокоселективный агонист альфа2-адренергических рецепторов, показал хорошую результативность в терапии эритемы при розацеа. Его эффект связан с вазоконстрикцией гладких мышц, окружающих сосуды поверхностных и глубоких дермальных сосудистых сплетений.

Азелаиновая кислота, применяемая в виде местной терапии в форме 15% геля, используется в терапии папулезных и пустулезных проявлений розацеа. Эффект препарата связан со снижением экспрессии KLK5, TLR2 и кателицидина, а также с антибактериальным действием, основанным на ингибировании синтеза белков *S. epidermidis* и *C. acnes*.

Ивермектин, применяемый в форме 1% крема, также используется в терапии папуло-пустулезных проявлений розацеа. Являясь противопаразитарным препаратом, вызывает гибель *D. folliculorum*, а также оказывает противовоспалительное действие путем подавления выработки цитокинов, индуцированной липополисахаридами.

Терапия препаратами метронидазола для местного применения является рекомендованным вариантом лечения при превалировании папуло-пустулезной клинической картины заболевания при легком и среднетяжелом вариантах течения, при которых может использоваться в качестве монотерапии, а также как компонент комбинированной терапии при тяжелой форме розацеа. Возможно использование метронидазола в качестве поддерживающей топической терапии розацеа сроком на 1–2 месяца.

Начиная с 1980-х гг. и по настоящее время была собрана убедительная доказательная база по применению метронидазола местного действия в терапии розацеа. Было проведено более 20 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, доказавших эффективность и безопасность метронидазола в терапии эритематозно-телеангиэктатического и папуло-пустулезного подтипов розацеа [31]. В России в соответствии с клиническими рекомендациями РОДВК при терапии папуло-пустулезного подтипа розацеа от легкой до умеренной степени тяжести рекомендован 1% метронидазол в виде мази или крема для местного нанесения. В Российской Федерации препарат метронидазола для местного применения доступен в виде 1% крема Розамет, получил в РФ широкое распространение и подтвердил свою высокую эффективность в клинических исследованиях данной категории пациентов [32, 33]. Розамет 1% крем уменьшает воспаление кожи, в результате клинически наблюдается уменьшение гиперемии, отека и пустул. Препарат обладает антиоксидативным действием, помогая защищать кожу от окислительного стресса и последующего повреждения. Окислительный стресс имеет важное значение в патогенезе розацеа: он возникает, когда активные формы кислорода вырабатываются в коже вследствие воспаления.

Пациентам со средне-тяжелыми и тяжелыми проявлениями папуло-пустулезных высыпаний, при атипичных локализациях розацеа и распространенном патологическом процессе в настоящее время рекомендуется применение доксициклина, терапевтическая эффективность которого в данном случае связана с противовоспалительными свойствами, ингибированием выработки провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8, IL-17, ФНО- α) и металлопротеиназ, снижением активности фосфолипазы A2 [34].

Изотретиноин обладает противовоспалительными, антиоксидантными, антифибротическими и ангиогенными свойствами. При его применении снижается экспрессия toll-подобных рецепторов 2-го типа, что также способствует подавлению воспалительной реакции и в некоторой степени снижает кровотоки на лице. При своевременном начале терапии изотретиноином минимизируются риски формирования рубцовых изменений при разрешении пустулезных элементов.

Изотретиноин имеет высокую степень рекомендаций при пустулезной розацеа средней и тяжелой степени, а также при неэффективном лечении антибиотиками [31, 35–37]. Глобальная проблема антибиотикорезистентности, о которой в настоящее время ведется междисциплинарная дискуссия по всему миру, создает новые предпосылки для ограничения применения антибиотиков в лечении ряда воспалительных процессов, терапию которых можно с успехом осуществить и другими группами препаратов, ограничив риски дальнейшей неэффективности антибиотиков для лечения более серьезных и угрожающих жизни пациента состояний. В отчетах Центра по контролю за распространением заболеваний США сообщается, что ежегодно причиной около 23 000 летальных случаев являются устойчивые к антибиотикам бактерии [36–38]. В этой связи необходимо рассмотреть возможность предпочтительного назначения изотретиноина для лечения ряда нозологий и их разновидностей, к которым можно отнести среднетяжелые и тяжелые формы акне и среднетяжелые папуло-пустулезные проявления розацеа.

В настоящее время активно применяются различные формы изотретиноина. Практикующие врачи стараются обеспечить максимально эффективное соотношение результативности с минимумом побочных эффектов для пациента. В этой связи многие врачи по всему миру отдают предпочтение препарату с использованием уникальной технологии изотретиноин LIDOSE. Технология LIDOSE позволяет снизить дозировку изотретиноина на 20%, не меняя биодоступность.

Консенсусное мнение по поддерживающей терапии розацеа зависит от метода лечения и желания пациента продолжать терапию. Следует использовать минимальное лечение для предотвращения развития рецидива заболевания [25].

Накопленные новые данные по патофизиологии розацеа, широкий спектр симптоматики данного заболевания, многочисленные варианты сочетания симптомов, частое развитие рецидивов диктуют необходимость разработки интегрированной стратегии для обеспечения широкого перехода к фенотипическому подходу по ведению пациента с розацеа. По данным J. Tap и соавт., в настоящее время несколько зарубежных рабочих групп по разработке рекомендаций ведения пациентов с розацеа придерживаются более ориентированного на пациента фенотипического подхода, основанного на комбинировании индивидуальных признаков и симптомов [39]. В случае разработки новых практических рекомендаций и перехода от подтипного к фенотипическому подходу ведения пациента с розацеа мы сможем достичь улучшения результативности терапии и в значительной степени прогнозируемо повысить качество жизни пациентов. ■

Литература/References

- Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6 Suppl 1):27–35. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.043
- Hampton PJ, Berth-Jones J, Duarte Williamson CE, Hay R, Leslie TA, Porter I, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with rosacea 2021. *Br J Dermatol.* 2021;185(4):725–735. doi: 10.1111/bjd.20485
- Zhang J, Jiang P, Sheng L, Liu Y, Liu Y, Li M, et al. A Novel Mechanism of Carvedilol Efficacy for Rosacea Treatment: Toll-Like Receptor 2 Inhibition in Macrophages. *Front Immunol.* 2021;12:609615. doi: 10.3389/fimmu.2021.609615
- Tüzün Y, Wolf R, Kutlubay Z, Karakuş O, Engin B. Rosacea and rhinophyma. *Clin Dermatol.* 2014;32(1):35–46. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.024
- Walter S, Krueger S, Ho J, Reddy KK. Unilateral rhinophyma: report of a case and review. *Plast Aesthet Res.* 2017;4:49–53. doi:10.20517/2347-9264.2017.08
- Little SC, Stucker FJ, Compton A, Park SS. Nuances in the management of rhinophyma. *Facial Plast Surg.* 2012;28(2):231–237. doi: 10.1055/s-0032-1309304
- McMahon F, Banville N, Bergin DA, Smedman C, Paulie S, Reeves E, et al. Activation of neutrophils via IP3 pathway following exposure to Demodex-associated bacterial proteins. *Inflammation.* 2016;39(1):425–433. doi: 10.1007/s10753-015-0264-4
- Jarmuda S, McMahon F, Żaba R, O'Reilly N, Jakubowicz O, Holland A, et al. Correlation between serum reactivity to Demodex-associated Bacillus oleronius proteins, and altered sebum levels and Demodex populations in erythematotelangiectatic rosacea patients. *J Med Microbiol.* 2014;63(Pt 2):258–262. doi: 10.1099/jmm.0.065136-0
- O'Reilly N, Bergin D, Reeves EP, McElvaney NG, Kavanagh K. Demodex-associated bacterial proteins induce neutrophil activation. *Br J Dermatol.* 2011;166(4):753–760. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10746.x
- Gomaa AHA, Yaar M, Eyada MMK, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J of Cutan Pathol.* 2007;34(10):748–753. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00695.x
- Smith JR, Lanier VB, Brazier RM, Falkenhagen KM, White C, Rosenbaum JT. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(2):226–229. doi: 10.1136/bjo.2006.101121
- Sener S, Akbas A, Kilinc F, Baran P, Aktas A. Thiol/disulfide homeostasis as a marker of oxidative stress in rosacea: a controlled spectrophotometric study. *Cutans Ocul Toxicol.* 2019;38(1):55–58. doi: 10.1080/15569527.2018.1517124
- Gur TF, Erdemir AV, Gurel MS, Kocyigit A, Guler EM, Erdil D. The investigation of the relationships of Demodex density with inflammatory response and oxidative stress in rosacea. *Arch Dermatol Res.* 2018;310(9):759–767. doi: 10.1007/s00403-018-1857-1
- Sulk M, Seeliger S, Aubert J, Schwab VD, Cevikbas F, Rivier M, et al. Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. *J Invest Dermatol.* 2012;132(4):1253–1262. doi: 10.1038/jid.2011.424
- Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1885. doi: 10.12688/f1000research.16537.1
- Рябова В.В., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Евсеева А.Л. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами акне. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017;3:75–78. [Ryabova VV, Koshkin SV, Zaitseva GA, Evseeva AL. Characteristics of the distribution of class I HLA antigens in patients with moderate and severe forms of acne. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2017;3:75–78. (In Russ.).] doi: 10.14427/jipai.2017.3.75
- Chang ALS, Raber I, Xu J, Li R, Spitale R, Chen J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(6):1548–1555. doi: 10.1038/jid.2015.53
- Aponte JL, Chiano MN, Yerges-Armstrong LM, Hinds DA, Tian C, Gupta A, et al. Assessment of rosacea symptom severity by genome-wide association study and expression analysis highlights immuno-inflammatory and skin pigmentation genes. *Hum Mol Genet.* 2018;27(15):2762–2772. doi: 10.1093/hmg/ddy184
- Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1562. doi: 10.3390/ijms17091562
- Steensel MA van, Badeloe S, Winnepenninckx V, Vreeburg M, Steijlen PM, Geel M van. Granulomatous rosacea and Crohn's disease in a patient homozygous for the Crohn-associated NOD2/CARD15 polymorphism R702W. *Exp Dermatol.* 2008;17(12):1057–1058. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00753.x
- Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(4):667–672. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.004
- Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(4):584–587. doi: 10.1067/mjd.2002.120625
- Tan J, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Gallo R, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol.* 2017;176(2):431–438. doi: 10.1111/bjd.15122
- Cribier B. Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2013;27(11):1336–1343. doi: 10.1111/jdv.1212
- Дрожжина М.Б., Бобро В.А. Ринофима: тактика ведения пациента. Краткий обзор литературы и описание клинического случая. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(1):64–71. [Drozhzhina MB, Bobro VA. Rhinophyma: patient management. A brief review of the literature and a description of the clinical case. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2022;98(1):64–71. (In Russ.).] doi: 10.25208/vdv1226
- Challer M, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Del Rosso J, Dlova NC, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. *Br J Dermatol.* 2020;182(5):1269–1276. doi: 10.1111/bjd.18420
- Дрожжина М.Б. Фульминантные акне. Современное решение проблемы. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):79–86. [Drozhzhina MB. Fulminant acne. Modern solution to the problem. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2019;95(4):79–86. (In Russ.).] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-79-86
- Дрожжина М.Б., Бобро В.А. Подрывающий фолликулит Гоффмана — состояние проблемы, подходы к терапии, демонстрация клинических случаев. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(2):35–43. [Drozhzhina MB, Bobro VA. Hoffman's recalcitrant dissecting folliculitis — state of the problem, approach to therapy, demonstration of clinical cases. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2020;96(2):35–43. (In Russ.).] doi: 10.25208/vdv1139
- Дрожжина М.Б. Применение Акнекутана для лечения фульминантных акне. Консилиум. Дерматовенерология. 2019;2(171):25. [Drozhzhina MB. The usage of Aknekutan for the treatment of fulminant acne. *Consultation. Dermatovenerology.* 2019;2(171):25. (In Russ.).]

30. Del Rosso JQ, Tanghetti E, Webster G, Stein Gold L, Thiboutot D, Gallo RL. Update on the Management of Rosacea from the American Acne & Rosacea Society (AARS). *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(6):17–24.

31. Дрожжина М.Б. Болезнь Морбигана. Современный обзор литературы. Описание редкого клинического случая. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(1):15–21. [Drozhhdina MB. Morbihan disease. A modern review of the literature. Description of a rare clinical case. *Medical news of North Caucasus.* 2020;15(1):129–133. (In Russ.)]. doi: 10.14300/mnnc.2020.15033

32. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Акне и розацеа. Монография. М.: Фармтек; 2021. С. 400. [Samtsov AV, Araviiskaya EA. *Акне и розацеа. Монография (Acne and rosacea. Monography).* Moscow: Farmtec; 2021. P. 400. (In Russ.)]

33. Троянова С.Ю., Корсунская И.М., Соркина И.Л., Соболев В.В. Обоснование эффективности метронидазола в терапии розацеа. Клиническая дерматология и венерология. 2017;16(5):45–48. [Trojanova SYu, Korsunskaya IM, Sorkina IL, Sobolev VV. Justification of the efficacy of metronidazole in the treatment of rosacea. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2017;16(5):45–48. (In Russ.)]. doi: 10.17116/klinderma201716545-4834

34. Navarro-Triviño FJ, Pérez-López I, Ruiz-Villaverde R. Doxycycline, an antibiotic or an anti-inflammatory agent? The most common uses in dermatology. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020;11(7):561–566. doi: 10.1016/j.ad.2019.12.006

35. Евсеева А.Л., Рябова В.В., Кошкин С.В. Клинический случай папуло-пустулезной розацеа. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(3):73–79. [Evseeva AL, Ryabova VV, Koshkin SV. A clinical case of papulo-pustular rosacea. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2021;97(3):73–79. (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv1228

36. Самцов А.В., Горбунов Ю.Г. Изотретиноин в лечении розацеа. Вестник дерматологии и венерологии. 2012;88(4):102–104. [Samtsov AV, Gorbunov YuV. Isotretinoin in the treatment rosacea. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2012;88(4):102–104. (In Russ.)]. doi:10.25208/vdv715

37. Дрожжина М.Б., Колевых Е.П., Трубникова М.А., Кражева П.А. Возрастные корреляции вульгарных акне. Сравнительное исследование микробиома и экспоса акне у студентов Кировского ГМУ. Анализ результатов терапии применительно к показателям качества жизни. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(4):32–42. [Drozhhdina MB, Kolevtykh EP, Trubnikova MA, Kryazheva PA. Age correlations of acne vulgaris. Comparative study of microbiome and acne exposom at students of Kirov state medical university. Analysis of the results of therapy applicable to indicators of quality of life. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2020;96(4):32–42. (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv1143-2020-96-4-32-4240

38. Canavan TN, Chen E, Elewski BE. Optimizing Non-Antibiotic Treatments for Patients with Acne: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6(4):555–578. doi: 10.1007/s13555-016-0138-1

39. Tan J, Berg M, Gallo RL, Del Rosso JQ. Applying the phenotype approach for rosacea to practice and research. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):741–746. doi:10.1111/bjd.16815

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

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

Информация об авторах

*Дрожжина Марианна Борисовна — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhhdina@yandex.ru

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

Information about the authors

*Marianna B. Drozhhdina — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 112 K. Marx street, 610027, Kirov, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhhdina@yandex.ru

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

Статья поступила в редакцию: 23.02.2022

Принята к публикации: 04.10.2022

Дата публикации: 15.10.2022

Submitted: 23.02.2022

Accepted: 04.10.2022

Published: 15.10.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1343>

Редкий случай кожной коллагенозной васкулопатии у больного хронической HCV-инфекцией 1b субтипа

© Белоусова И.Э.^{1,3}, Сулима Д.Л.², Шпилюк Р.Г.^{1*}, Сулейманова С.С.², Горбунов Ю.Г.¹, Блюм Н.М.³

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² ООО «ЛКСЦ «Эксклюзив» (медицинская клиника ЭКСКЛЮЗИВ)

199397, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 33, корп. 2

³ ООО «Межрегиональный лабораторный центр»

192283, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 8, корп. 2

Статья посвящена редко встречающемуся в дерматологической практике заболеванию — кожной коллагенозной васкулопатии (ККВ), характерной чертой которого является сочетание распространенных кожных телеангиэктазий и специфических морфологических признаков в виде расширенных кровеносных капилляров в поверхностных слоях дермы, стенки которых утолщены за счет гиалиновых отложений, содержащих коллаген IV типа. Авторам не удалось найти ни одной отечественной публикации, посвященной ККВ. В зарубежной литературе описаны всего 60 случаев, первый из которых упомянут в 2000 г.

Пациент обратился в медицинскую клинику ЭКСКЛЮЗИВ для решения вопроса о лечении хронической HCV-инфекции 1b субтипа и с жалобами на наличие распространенных высыпаний на коже в сочетании с изменениями сосудов склер обоих глаз, не вызывающих каких-либо неприятных субъективных ощущений. Первые элементы высыпаний появились на коже обеих нижних конечностей в 2008 г. и в течение последующих 13 лет постепенно прогрессировали. При гистологическом исследовании биоптата кожи были выявлены расширенные кровеносные капилляры в поверхностных слоях дермы, стенки которых были неравномерно утолщены за счет белковых отложений, содержавших коллаген IV типа.

Представляемый авторами клинический случай кожной коллагенозной васкулопатии у больного хронической HCV-инфекцией является первым в отечественной литературе и показывает целесообразность выполнения не только рутинного гистологического, но и иммуногистохимического исследования для уточнения характера поражения кожи и установления окончательного диагноза.

Ключевые слова: кожная коллагенозная васкулопатия, множественные приобретенные телеангиэктазии, коллаген IV типа, хроническая HCV-инфекция 1b субтипа

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

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

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

Для цитирования: Белоусова И.Э., Сулима Д.Л., Шпилюк Р.Г., Сулейманова С.С., Горбунов Ю.Г., Блюм Н.М. Редкий случай кожной коллагенозной васкулопатии у больного хронической HCV-инфекцией 1b субтипа. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(5):98–106. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1343>



Rare case of cutaneous collagenous vasculopathy in a patient with chronic HCV infection 1b subtype

© Irena E. Belousova^{1,3}, Dmitrii L. Sulima², Rada G. Shpiluyk^{1*}, Safura S. Sulejmanova², Yuri G. Gorbunov¹, Natalia M. Blum³

¹ Military Medical Academy S.M. Kirov

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

² LLC "TADC Exclusive" (EXCLUSIVE medical clinic)

Korablestroiteley str., 33, bldg 6, 199397, Saint Petersburg, Russia

³ LLC "Interregional Laboratory Center"

Oleko Dundicha str., 8, bldg 2A, 192283, Saint Petersburg, Russia

The article is devoted to a rare disease of cutaneous collagenous vasculopathy (CCV), which is characterized by common leather telangiectasias and specific histological signs: extended capillaries in the surface layers of the dermis, the walls of which are thickened due to hyaline deposits containing type IV collagen. According to literature, there are no publications about CCV in Russian sources. In foreign literature, only 60 cases are described, the first of which is mentioned in 2000. The patient turned to the EXCLUSIVE medical clinic to resolve the issue of the tactics of treatment of chronic HCV-infection 1b subtype and complaints of common telangiectasia on the skin and mucous membrane of both sclera, without subjective sensations. The first rashes appeared in 2008 and gradually progressed. When performing histological examination, expanded capillaries were found in the surface layers of the dermis, the walls of which are thickened due to protein deposits containing type IV collagen. The described case of CCV is the first in Russian literature and shows the need for histological and immunohistological studies to establish a final diagnosis.

Keywords: cutaneous collagenous vasculopathy, multiple acquired telangiectasias, type IV collagen, chronic HCV infection 1b subtype

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

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

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

For citation: Belousova IE, Sulima DL, Shpiluyk RG, Sulejmanova SS, Gorbunov YuG, Blum NM. Rare case of cutaneous collagenous vasculopathy in a patient with chronic HCV infection 1b subtype. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(5):98–106. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1343>



■ Актуальность

Кожная коллагенозная васкулопатия (ККВ) — это редко встречающаяся в практике врача-дерматолога идиопатическая кожная микроангиопатия с характерными клинико-морфологическими особенностями, которая впервые в качестве самостоятельной нозологической единицы была описана в 2000 г. [1]. В доступных зарубежных источниках авторам удалось найти описание всего 60 случаев ККВ [2]. Истинная распространенность данного заболевания остается неизвестной. Клиническая картина ККВ во многом схожа с другими кожными заболеваниями, которые проявляются множественными приобретенными телеангиэктазиями и пальпируемой пурпурой, в первую очередь с генерализованной эссенциальной телеангиэктазией. Патогенез ККВ, которую диагностируют преимущественно у лиц старше 50 лет, окончательно не установлен. Для данного заболевания характерны медленно прогрессирующие распространенные кожные телеангиэктазии.

Авторы приводят описание данного клинического случая в связи с отсутствием публикаций о кожной коллагенозной васкулопатии в отечественной литературе, малочисленными публикациями в зарубежных источниках и трудностями в диагностике.

■ Краткое описание случая

Пациент 49 лет самостоятельно обратился в специализированное отделение инновационной гепатологии многопрофильной медицинской клиники ЭКСКЛЮЗИВ (Санкт-Петербург) в ноябре 2021 г. для прохождения обследования и решения вопроса о проведении курса полностью безинтерфероновой противовирусной терапии хронической HCV-инфекции 1b субтипа. При обращении в клинику предъявлял жалобы на наличие распространенных высыпаний на коже тыльной поверхности обеих стоп, обеих голени и заднемедиальных поверхностей обоих бедер в сочетании с расширением сосудов склер обоих глаз без каких-либо неприятных субъективных ощущений. Со стороны других органов и систем жалоб активно не предъявлял.

Из анамнеза известно, что anti-HCV (антитела к вирусу гепатита С) впервые у пациента были обнаружены в 2005 г., однако никакого дальнейшего обследования он не проходил и от противовирусной терапии на основе препаратов интерферона отказался. Тремя годами позже (в 2008 г.) пациент впервые заметил появление кожных высыпаний на тыльных поверхностях обеих стоп и медиальных поверхностях обеих голени, которые не сопровождалась никакими субъективными ощущениями. К врачу пациент не обращался и самостоятельно никак не лечился. В дальнейшем площадь поражения кожи постепенно увеличивалась, высыпания распространились на медиальную поверхность обоих бедер и обеих ягодиц. В 2009 г. пациент впервые заметил появление расширенных и извитых сосудов склер обоих глаз.

Начиная с 2011 г. пациент дважды предпринимал попытки проведения противовирусной терапии хронической HCV-инфекции на основе препаратов интерферона. Так, в 2011 г. получил курс стандартного IFN-alfa-2a (п/к) в сочетании с рибавирином (per os), в 2014 г. — курс PegIFN-alfa-2b (п/к) в сочетании с рибавирином (per os). Второй курс интерферонотерапии на основе пегилированного интерферона так-

же оказался неэффективным, и достичь у пациента состояния устойчивого вирусологического ответа не удалось.

В 2018 г. пациенту была выполнена плановая кардиохирургическая операция радиочастотной абляции с целью радикального лечения многолетней пароксизмальной формы наджелудочковой тахикардии.

С учетом инфицирования 1b субтипом вируса гепатита С, наличия в анамнезе двух неудачных попыток противовирусной терапии в режимах IFN-alfa-2a+RBV и PegIFN-alfa-2b+RBV, а также наличия компенсированного HCV-ассоциированного цирроза печени класса Child-A пациенту после получения результатов обследования и ввиду отсутствия абсолютных противопоказаний был назначен курс первичной полностью безинтерфероновой терапии двумя оригинальными ингибиторами GLE (Glecaprevir, NS3/4A PI) и PIB (Pibrentasvir, NS5Ai) в фиксированной суточной дозе 300 мг/120 мг продолжительностью 12 недель. Курс первичной полностью безинтерфероновой терапии был закончен в начале марта 2022 г. Через 12 недель после окончания курса противовирусной терапии (май 2022 г.) на основании полученных отрицательных результатов PCR-test на наличие RNA HCV в плазме крови, а также иммунокомпетентных клетках PBMCs (Peripheral Blood Mononuclear Cells; мононуклеарные лейкоциты периферической крови) и WBCtf (White Blood Cells total fraction; тотальная фракция лейкоцитов периферической крови) у пациента был констатирован целевой результат лечения хронической HCV-инфекции — состояние полного плазменно-клеточного устойчивого вирусологического ответа, что свидетельствовало о достигнутой эрадикации (искоренении) вируса HCV.

■ Результаты специальных исследований

При физикальном обследовании пациента было установлено: на коже обеих нижних конечностей и живота определялись древовидные и линейные, слегка приподнятые над поверхностью кожи телеангиэктазии в сочетании с множественными петехиями (рис. 1–3). На отдельных участках кожи телеангиэктазии носили сливной характер. В дополнение к кожным изменениям обращали на себя внимание расширенные и извитые сосуды склер обоих глаз (рис. 4).

С диагностической целью для уточнения характера поражения кожи пациенту в плановом порядке была выполнена эксцизионная биопсия кожи с последующими гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. При гистологическом исследовании в верхних слоях дермы были выявлены расширенные сосуды капиллярного типа с утолщенными стенками (рис. 5a). Стенки сосудов были утолщены за счет отложения эозинофильных гиалиновых масс (рис. 5b), которые окрашивались при ШИК-реакции (рис. 6) и интенсивно экспрессировали коллаген IV типа (рис. 7). Белковые массы не окрашивались конго красным. Там же, в верхних слоях дермы определялись единичные мелкие экстравазаты эритроцитов. С учетом наличия в анамнезе у пациента хронической HCV-инфекции было принято решение о целесообразности дополнительного иммуногистохимического исследования биоптата кожи с антителом NS3-HCV. Экспрессии белка NS3 вируса гепатита С в стенках кровеносных сосудов поверхностной сети обнаружено не было (рис. 8). На основании выявленных характерных клинических,



1



2

Рис. 1, 2. На коже нижних конечностей определялись древовидные и линейные, слегка приподнятые телеангиэктазии, множественные петехии. На отдельных участках кожи телеангиэктазии сливались между собой

Fig. 1, 2. On the skin of the lower extremities, tree-like and linear, slightly elevated telangiectasias, multiple petechiae were determined. In separate areas of the skin, telangiectasias merged with each other



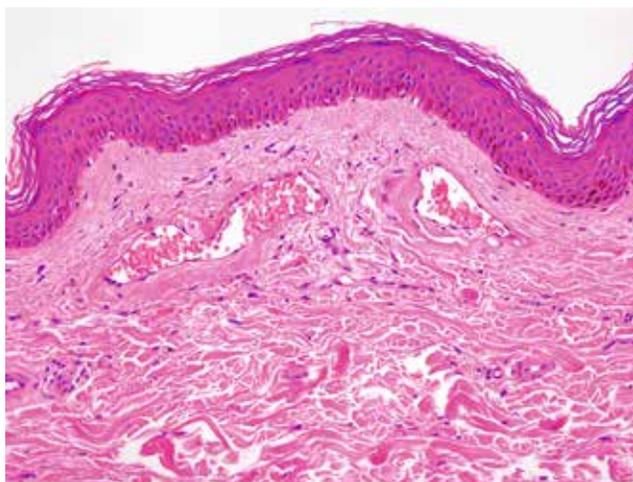
Рис. 3. Очаг поражения на коже бедра (крупный план)

Fig. 3. The lesion on the skin of the thigh (close-up)

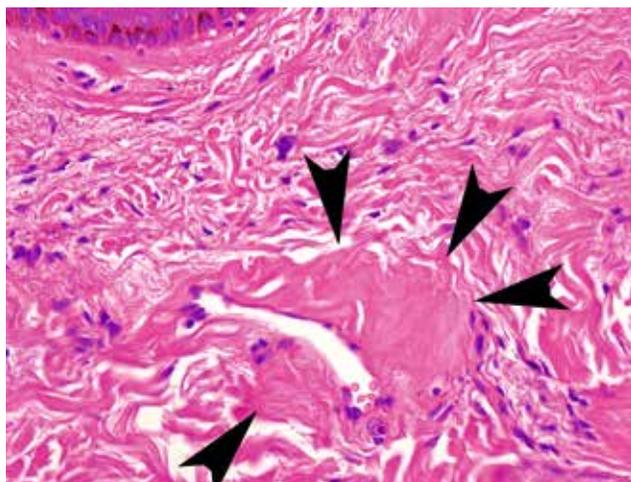


Рис. 4. Инъекции сосудов склер

Fig. 4. Injection of vessels of the sclera



a



б

Рис. 5. Расширенные сосуды капиллярного типа с утолщенными стенками в верхней части дермы (а), содержащими эозинофильные гиалиновые массы (б, стрелки)
 Fig. 5. Dilated capillary-type vessels with thickened walls in the upper part of the dermis (a) containing eosinophilic hyaline masses (b, arrows)

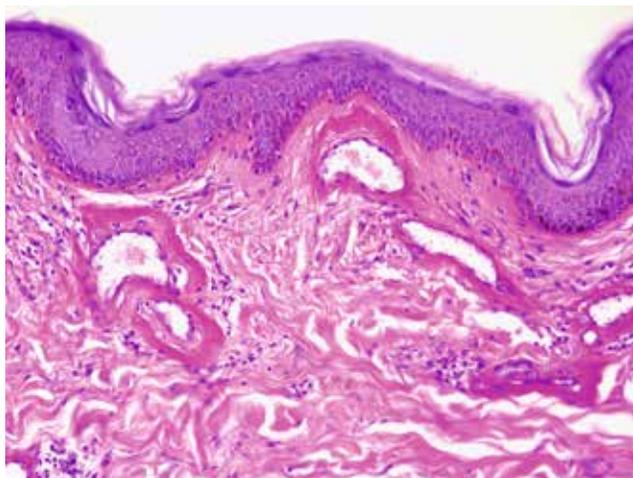


Рис. 6. Периваскулярные белковые массы окрашивались при ШИК-реакции
 Fig. 6. Perivascular protein masses were stained with the PAS reaction

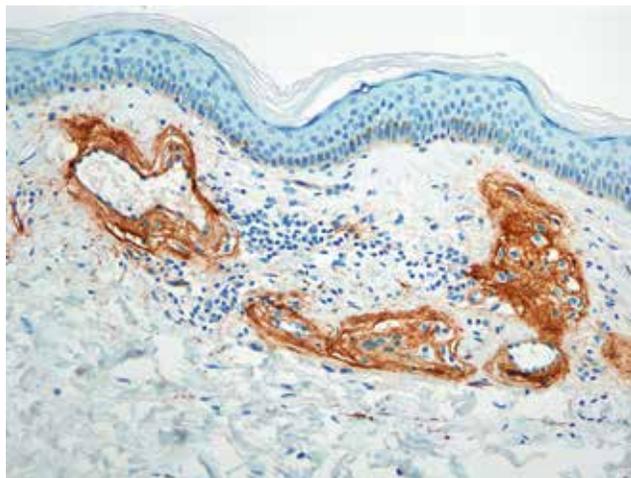


Рис. 7. Периваскулярные белковые массы расслаивались и экспрессировали коллаген IV типа
 Fig. 7. Perivascular protein masses stratified and expressed type IV collagen

гистологических и иммуногистохимических признаков пациенту был поставлен диагноз кожной коллагенозной васкулопатии.

Обсуждение

С позиции современных знаний кожная коллагенозная васкулопатия — это идиопатическая микроангиопатия с избирательным поражением кровеносных сосудов кожи, характеризующаяся телеангиэктазиями и специфическими гистологическими признаками в виде расширенных капилляров в поверхностных слоях дермы, стенки которых утолщены за счет гиалиновых отложений, содержащих коллаген IV типа.

Анализ доступной литературы показал, что ККВ регистрируют преимущественно у женщин, на долю которых приходится не менее 65% всех диагностированных

случаев данного заболевания. ККВ чаще диагностируют у лиц старшего и пожилого возраста в интервале от 50 до 70 лет. Авторам удалось найти описание всего 2 случаев ККВ у подростков 16 и 17 лет. Все пациенты с ККВ, информацию о которых удалось найти в литературе, являлись лицами европеоидной расы, за исключением двух этнических японцев [2].

Этиопатогенез ККВ, к сожалению, неизвестен. В современной литературе высказаны предположения, что характерные микроскопические сосудистые изменения при ККВ могут быть вызваны многократным и/или длительным воздействием повреждающего фактора на сосудистый эндотелий, что закономерно приводит к эндотелиальной дисфункции, гиперплазии эндотелиальных клеток, утолщению эндотелия, микротромбозу, активации процессов репарации и формированию

периваскулярного фиброза, сопровождающегося отложением гиалина в толще стенок мелких кровеносных сосудов. В качестве провоцирующих факторов могут выступать различные генетические, инфекционные, метаболические, гормональные, химические, экологические и прочие триггеры [7]. У большей части пациентов с ККВ есть упоминания о длительном приеме ограниченного круга лекарственных препаратов в связи с наличием различных сопутствующих заболеваний, в первую очередь гипертонической болезни, сахарного диабета, ишемической болезни сердца. Высказано предположение о том, что некоторые лекарственные препараты, в первую очередь комбинированные антигипертензивные средства, могут способствовать развитию телеангиэктазий в силу присущего этим препаратам стойкого сосудорасширяющего эффекта. Были описаны единичные случаи развития ККВ после применения селективного ингибитора тирозинкиназы Axitinib у больного раком почки [13] и цитостатика-антиметаболита Gemcitabine из группы антагонистов пиримидинов у больной раком молочной железы [9], а также один случай после аортокоронарного шунтирования [14] и 2 случая у больных неврологическими заболеваниями [16].

Для кожной коллагенозной васкулопатии характерно прогрессирующее развитие телеангиэктазий, которые сначала появляются на коже нижних конечностей (тыльная поверхность стоп, голени, область лодыжек, область коленных суставов) и распространяются симметрично вверх на бедра, туловище (живот, спина, грудь) и верхние конечности. Как правило, кожная коллагенозная васкулопатия не поражает ногтевые пластинки, слизистые оболочки, кожу головы и шеи. Лишь у двух пациентов было описано поражение кожи в области лица — подбородок, глабеллярная и ретроаурикулярная области [4, 11]. В одном случае первые телеангиэктазии появились на коже груди [8], в другом — на коже верхних конечностей [17]. В некоторых случаях телеангиэктазии присутствовали только на коже одной ноги [5], или руки [15], или поражали только оба предплечья [5].

Телеангиэктазии обычно не выступают над поверхностью кожи и имеют интенсивную ярко-красную окраску, со временем могут слегка приподниматься над поверхностью кожи и приобретать насыщенный фиолетовый оттенок [10]. Заболевание протекает без сезонных обострений, но становится более заметным в летний период [4, 5]. Поражение кожи, как правило, протекает без каких-либо неприятных субъективных ощущений, очень редко может сопровождаться кожным зудом [4, 18]. В одном случае высыпания появились после длительного охлаждения кожи в условиях низкой температуры окружающего воздуха [8]. При дерматоскопии свежие телеангиэктазии бывают представлены точечными, клубочковыми, древовидными, линейными элементами, а также в форме запятой [12, 15]. Длительно существующие телеангиэктазии имеют извилистую, змеевидную форму [12]. У наблюдавшегося нами пациента высыпания в виде телеангиэктазий и пурпурозных пятен впервые появились на коже тыльных поверхностей стоп и голени и в последующем постепенно распространились на кожу бедер и ягодиц. Уникальность представляемого клинического случая состоит в том, что кожные телеангиэктазии у пациента сочетались с расширением и извитостью сосудов склер обоих глаз.

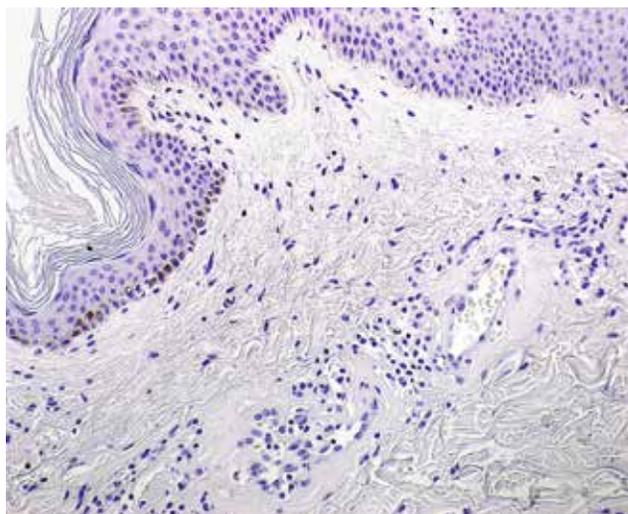


Рис. 8. Отсутствие экспрессии белка NS3 вируса гепатита С в стенках сосудов поверхностной сети

Fig. 8. Lack of expression of the NS3 protein of the hepatitis C virus in the walls of the vessels of the superficial network

При гистологическом исследовании кожи больных ККВ в верхних слоях дермы находят расширенные кровеносные сосуды, стенки которых утолщены за счет отложения аморфного гиалинового вещества, которое дает положительную реакцию ШИК [3, 4, 12, 13] и не окрашивается конго красным [3, 6, 19].

При иммуногистохимическом исследовании в утолщенных стенках кровеносных сосудов выявляют коллаген IV типа [1, 3, 4, 11, 13]. Эндотелиальные клетки пораженных кровеносных сосудов активно экспрессируют антигены CD31, CD34 [1, 3, 6] и негативны по отношению к D2-40/podoplanin [6]. Характерные признаки лейкоцитокластического васкулита отсутствуют [3, 8], иногда отмечается экстравазация эритроцитов, что может приводить к появлению на коже пурпурозных высыпаний разной степени выраженности [2]. В одном случае пораженные кровеносные сосуды содержали фибриновые тромбы [6]. При иммуногистохимическом исследовании антител к HCV не выявляли [3, 6]. В 4 случаях при проведении электронной микроскопии в стенках вовлеченных в патологический процесс кровеносных сосудов были обнаружены так называемые Luse's bodies, иными словами, «зевровидные тельца», которые представляют собой агрегаты неплотно «упакованных» нитей диаметром не более 4–6 нм, их обнаруживают в соединительной ткани ряда органов, чаще патологически измененных, а также в культуре фибробластов [7, 11]. У нашего пациента при гистологическом и ИГХ-исследовании была обнаружена характерная морфологическая картина с утолщением стенок кровеносных капилляров, которые интенсивно окрашивались при ШИК-реакции и активно экспрессировали коллаген IV типа.

Учитывая наличие у пациента хронической HCV-инфекции, дополнительно было проведено иммуногистохимическое исследование биоптата кожи с антителом NS3-HCV с целью выявления белка NS3 вируса гепатита С в периваскулярных гиалиновых массах. Результаты ИГХ-исследования не выявили экспрессию

белка NS3 вируса гепатита С в толще стенок измененных кровеносных сосудов поверхностной сети.

Согласно опубликованным данным абсолютное большинство пациентов с кожной коллагенозной васкулопатией в течение длительного времени страдали какими-либо сопутствующими заболеваниями. Наиболее распространенными среди них были артериальная гипертензия [5, 8, 11, 12, 20], сахарный диабет II типа [5–7], гиперхолестеринемия/дислипидемия [5, 17], депрессия [1, 5, 17], ишемическая болезнь сердца [3, 8, 14, 19], апноэ во сне [5, 11, 17], псориаз [4], системная красная волчанка [2], розацеа [2], а также различные злокачественные новообразования, в том числе миелодиспластический синдром [6], карцинома молочной железы [9, 11, 15], карцинома легких [8], карцинома яичников [10], карцинома почек [13], базально-клеточная карцинома [4, 19]. Один пациент страдал тромбофилией [18], некоторые пациенты не имели никаких сопутствующих заболеваний [7].

Анализ доступной литературы показал, что у больных ККВ не выявляли каких-либо заболеваний крови, ревматологический скрининг был отрицательным, функциональные пробы печени у абсолютного большинства больных были нормальными. У нашего пациента ККВ сочеталась с хронической вирусемией RNA HCV, длительно протекавшим некротическим процессом в печени, инсулинорезистентностью и пароксизмальной формой наджелудочковой тахикардии.

У некоторых больных с телеангиэктазиями в процессе постановки диагноза ККВ проводят генетическое тестирование для исключения семейной наследственной телеангиэктазии Рандю–Ослера–Вебера, которая передается по аутосомно-доминантному типу и клинически проявляется рецидивирующими носовыми кровотечениями, телеангиэктазиями и висцеральными артериовенозными мальформациями, вызванными мутацией генов рецептора активина 1-альфа и эндоглина [20]. Сообщалось об уникальном случае сочетания у одного пациента кожной коллагенозной васкулопатии и тромбофилии в результате гетерозиготной мутации протромбина G20210A [18].

Дифференциальную диагностику кожной коллагенозной васкулопатии следует проводить с целым рядом других заболеваний кожи, которые клинически манифестируют приобретенными прогрессирующими телеангиэктазиями. В числе таких заболеваний генерализованная эссенциальная телеангиэктазия (ГЭТ), телеангиэктатический мастоцитоз (ТМЕР), односторонняя невоидная телеангиэктазия, серпигинозная ангиома и лекарственно-индуцированные телеангиэктазии, связанные с приемом блокаторов кальциевых каналов. Генерализованная эссенциальная телеангиэктазией, как и ККВ, чаще болеют женщины, но она манифестирует в более раннем возрасте, преимущественно до 40 лет [2]. Лекарственно-индуцированные телеангиэктазии, связанные с приемом широко применяемых в клинической практике блокаторов кальциевых каналов, в числе которых нифедипин, амлодипин и фелодипин, являются результатом феномена фотосенсибилизации и локализуются преимущественно на коже лица и шеи. При телеангиэктатическом мастоцитозе высыпания преобладают на коже туловища и выявляется

положительный симптом Дарье. Редко встречающиеся случаи ККВ с ограниченным и избирательным распространением на коже какой-либо одной конечности следует дифференцировать с унилатеральной невоидной телеангиэктазией [2]. Редкую папулезную форму ККВ дифференцируют с сенильным вишневым ангиоматозом Дюпре [2]. Наследственные заболевания, которые проявляются распространенными телеангиэктазиями (например, наследственная геморрагическая телеангиэктазия, наследственная доброкачественная телеангиэктазия, атаксия-телеангиэктазия), могут быть исключены на основании тщательно собранного анамнеза (семейный характер, ассоциация с системными неврологическими или гематологическими проявлениями). В трудных диагностических случаях постановке окончательного диагноза помогут результаты гистологического исследования препарата кожи, так как ККВ имеет четкие клинико-морфологические особенности в виде эозинофильных, ШИК-позитивных, гиалиновых отложений в толще стенок кровеносных сосудов, содержащих коллаген IV типа [1, 3, 4, 11, 12, 20].

На сегодняшний день в качестве относительно эффективного патогенетического метода лечения ККВ рассматривают лазеротерапию. На данный момент в литературе описаны всего 5 случаев лечения ККВ с помощью лазера. В одном случае терапия КТР-лазером была прекращена из-за плохой переносимости и неэффективности [11]. В 4 остальных случаях пациентам проводили лечение с использованием PDL-лазера, которое показало хорошие результаты с почти полным исчезновением телеангиэктазий [10]. В одном случае провели контрольное гистологическое исследование биоптата кожи после окончания курса лазеротерапевтического лечения. Результаты контрольного гистологического исследования показали явную положительную динамику. Лечение ККВ кортикостероидами оказалось неэффективным. В одном случае в лечении были использованы компрессионные чулки, но результаты компрессионной терапии представлены не были [2].

Кожная коллагенозная васкулопатия — это длительно текущее хроническое заболевание кожи с доброкачественным характером течения, которое вызывает в основном эстетический дискомфорт и не доставляет каких-либо неприятных субъективных ощущений. До момента постановки окончательного диагноза у большинства пациентов ККВ медленно прогрессирует в течение нескольких лет.

Заключение

Описанный нами клинический случай и обзор доступной литературы показали, что кожная коллагенозная васкулопатия трудно поддается диагностике, так как редко встречается в клинической практике. Тщательный сбор анамнеза в совокупности с клинической картиной и результатами патоморфологического и иммуногистохимического исследований позволяет провести точную дифференциальную диагностику ККВ с другими микроангиопатиями, которые проявляются множественными приобретенными телеангиэктазиями и пурпурой, что имеет принципиально важное значение для постановки правильного диагноза и выбора тактики лечения заболевания. ■

Литература/References

1. Salama S, Rosenthal D. Cutaneous collagenous vasculopathy with generalized telangiectasia: an immunohistochemical and ultrastructural study. *J Cutan Pathol*. 2000;27(1):40–48. doi: 10.1034/j.1600-0560.2000.027001040.x
2. Kostopolus-Kanitakis KA, Kanitaksis A. Cutaneous collagenous vasculopathy. In: Rongioletti F, Smoller BR, editors. *New and emerging entities in dermatology and dermatopathology*. Cham: Springer; 2021. P. 187–196.
3. Kanitakis J, Faisant M, Wagschal D, Haftek M, Claudy A. Cutaneous collagenous vasculopathy: ultrastructural and immunohistochemical study of a new case. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(1):63–66. doi: 10.2165/11311030-000000000-00000
4. Perez A, Wain ME, Robson A, Groves RW, Stefanato CM. Cutaneous collagenous vasculopathy with generalized telangiectasia in two female patients. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(5):882–885. doi: 10.1016/j.jaad.2009.06.045
5. Burdick LM, Lohser S, Somach SC, Billings SD. Cutaneous collagenous vasculopathy: a rare cutaneous microangiopathy. *J Cutan Pathol*. 2012;39(8):741–746. doi: 10.1111/j.1600-0560.2012.01936.x
6. Salama S, Chorneyko K, Belovic B. Cutaneous collagenous vasculopathy associated with intravascular occlusive fibrin thrombi. *J Cutan Pathol*. 2014;41(4):386–393. doi: 10.1111/cup.12285
7. Salama SS. Cutaneous collagenous vasculopathy: a new case series with clinicopathologic and ultrastructural correlation, literature review, and insight into the pathogenesis. *Am J Dermatopathol*. 2015;37(5):368–375. doi: 10.1097/DAD.0000000000000194
8. Borroni RG, Derlino F, Agazzino M, Concardi M, Arbustini E, Brazzelli V. Hypothermic cutaneous collagenous vasculopathy with centrifugal spreading. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):1444–1446. doi: 10.1111/jdv.12498
9. Leone JP. Gemcitabine induced cutaneous collagenous vasculopathy in a breast cancer patient. *Breast J*. 2016;22(5):580. doi: 10.1111/tbj.12638
10. Basso D, Ribero S, Blazek C, Dietrich N, Beltraminelli H, Ramelet AA, et al. Cutaneous collagenous vasculopathy: a rare form of microangiopathy successfully treated with a combination of multiplex laser and optimized pulsed light with a review of the literature. *Dermatology*. 2016;232(1):107–111. doi: 10.1159/000439126
11. Bondier L, Tardieu M, Leveque P, Challende I, Pinel N, Leccia MT. Cutaneous collagenous vasculopathy: report of two cases presenting as disseminated telangiectasias and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(9):682–688. doi: 10.1097/DAD.0000000000000613
12. Knöpfel N, Martín-Santiago A, Saus C, Escudero-Góngora MM, Del Pozo LJ, Gómez C. Extensive acquired telangiectasias: comparison of generalized essential telangiectasia and cutaneous collagenous vasculopathy. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(3):e21–e26. doi: 10.1016/j.ad.2016.02.020
13. Matsuzaki Y, Takahashi M, Minakawa S, Jin K, Nakano H, Sawamura D. Cutaneous collagenous vasculopathy induced by the vascular endothelial growth factor receptor inhibitor axitinib. *Int J Dermatol*. 2018;57(12):e167–e169. doi: 10.1111/ijd.14243
14. Rahnama-Moghadam S, Burgin C, Gilbert J, Warren S. Cutaneous collagenous vasculopathy: development after coronary artery bypass surgery. *Dermatol Online J*. 2018;24(5):13030/qt0k8258qw.
15. Sartori DS, Almeida Jr HL de, Dorn TV, Ruas CP. Cutaneous collagenous vasculopathy: light and transmission electron microscopy. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2):211–213. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198166
16. Castillo B, Nelson G, Rodriguez-Waitkus P, Shenefelt P, Seminario-Vidal L. Two cases of cutaneous collagenous vasculopathy of neurologically induced etiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(Suppl. 1):AB271. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.1054
17. Lobo Y, Blake T, Herat A. Asymptomatic disseminated telangiectasias: a rare case of cutaneous collagenous vasculopathy. *Dermatol Online J*. 2020;26(10):13030/qt0s39g4tt. doi:10.5070/D32610050464
18. Eldik H, Leisenring NH, Al-Rohil RN, Marano AL. Cutaneous collagenous vasculopathy in a middleaged woman with a history of prothrombin G20210A thrombophilia. *J Cutan Pathol*. 2022;49(8):679–682. doi: 10.1111/cup.13895
19. Nelson G, Cameron MC, Rodriguez-Waitkus PM, Fenske NA. Cutaneous collagenous vasculopathy. *Cutis*. 2020;105(2):E23–E24.
20. Kim BG, Jung JH, Kim MJ, Moon EH, Oh JH, Park JW, et al. Genetic variants and clinical phenotypes in Korean patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2021;14(4):339–406. doi: 10.21053/ceo.2020.02124

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Ю.Г. Горбунов; сбор и обработка материала — Н.М. Блюм, С.С. Сулейманова; написание текста — Р.Г. Шпилюк, редактирование — И.Э. Белоусова, Д.Л. Сулима.

Authors' participation: concept and design of the study — Yuri G. Gorbunov; collection and processing of material — Natalia M. Blum, Safura S. Sulejmanova; writing the text — Rada G. Shpiluyk, editing — Irena E. Belousova, Dmitrii L. Sulima.

Информация об авторах

***Шпилюк Рада Геннадьевна** — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9137-9129>; eLibrary SPIN: 5952-8810; e-mail: shrdd91@yandex.ru

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

Сулима Дмитрий Леонидович — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3735-5783>; eLibrary SPIN: 1934-1788; e-mail: unclcdimamed@mail.ru

Сулейманова Сафура Сардаровна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2822-8686>; e-mail: safuraalieva@gmail.com

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

Блюм Наталья Михайловна — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1445-6714>; eLibrary SPIN: 4492-6190; e-mail: blumn@mail.ru

Information about the authors

***Rada G. Shpiluyk** — dermatovenereologist; address: 6 Academician Lebedev street, 194044, St. Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9137-9129>; eLibrary SPIN: 5952-8810; e-mail: shrdd91@yandex.ru

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

Dmitrii L. Sulima — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3735-5783>; eLibrary SPIN: 1934-1788; e-mail: unclcdimamed@mail.ru

Safura S. Sulejmanova — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2822-8686>; e-mail: safuraalieva@gmail.com

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

Natalia M. Blum — ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1445-6714>; eLibrary SPIN: 4492-6190; e-mail: blumn@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 03.07.2022

Принята к публикации: 30.09.2022

Дата публикации: 15.10.2022

Submitted: 03.07.2022

Accepted: 30.09.2022

Published: 15.10.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1336>

Клинический случай дебюта листовидной пузырчатки на фоне вакцинации против коронавирусной инфекции (COVID-19)

© Мартынов А.А.¹, Власова А.В.^{2*}, Свищенко С.И.¹

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

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье описан дебют листовидной пузырчатки на фоне проведенной вакцинации комбинированной векторной вакциной «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V»).

Особенностью клинического случая является продолжительность периода от момента развития первых симптомов заболевания до клинического и иммуногистохимического подтверждения диагноза, что, по сути, свидетельствует о низкой доступности специализированной медицинской помощи при редких дерматозах. В частности, период ожидания взятия материала для проведения гистологического исследования растянулся на несколько месяцев, что не является единичным случаем. На фоне нарастания клинической симптоматики это стало дополнительным фактором самообращения больного в профильное федеральное государственное медицинское учреждение, где в течение двух недель диагноз был подтвержден методами иммуногистохимического анализа и проведено стационарное лечение с положительным эффектом.

Проведенный анализ оказанной больному медицинской помощи продемонстрировал недостаточную настороженность и уровень подготовки врачей-дерматовенерологов по диагностике редко встречающихся дерматозов, сопровождающихся пузырьными высыпаниями, — больному первоначально было проведено несколько курсов противогрибковой терапии в сочетании с внутривенным вливанием системных глюкокортикостероидов.

Представлен анализ частоты встречаемости данного заболевания в разных странах за более чем 100-летний период.

Ключевые слова: листовидная пузырчатка, коронавирусная инфекция (COVID-19), комбинированная векторная вакцина «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V»), редкие дерматозы, пузырьные дерматозы, 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: Мартынов А.А., Власова А.В., Свищенко С.И. Клинический случай дебюта листовидной пузырчатки на фоне вакцинации против коронавирусной инфекции (COVID-19). Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(5):107–116. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1336>



A clinical case of the debut of pemphigus foliaceus against the background of vaccination against coronavirus infection (COVID-19)

© Andrey A. Martynov¹, Anna V. Vlasova^{2*}, Svetlana I. Svishchenko¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya str., 8, bldg 2, 119991, Moscow, Russia

The article describes the onset of pemphigus foliaceus against the background of vaccination with the combined vector vaccine "Gam-COVID-Vac" ("Sputnik V"). A feature of this clinical case is the duration of the period from the moment of development of the first symptoms of the disease to clinical and immunohistochemical confirmation of the diagnosis, which, in fact, indicates a low availability of specialized medical care for rare dermatoses. In particular, the waiting period for taking material for histological examination lasted for several months, which, in fact, is not an isolated case. At the same time, against the background of an increase in clinical symptoms, this became an additional factor in the patient's self-referral to a specialized federal state medical institution, where, within two weeks, the diagnosis was confirmed by immunohistochemical analysis methods and inpatient treatment was carried out with a pronounced positive effect. In addition, the analysis of the medical care provided to the patient showed insufficient alertness and the level of training of dermatovenereologists in diagnosing rare dermatoses accompanied by blistering rashes. In particular, the patient initially underwent several courses of antifungal therapy in combination with intravenous infusion of systemic glucocorticosteroids. The article also presents an analysis of the frequency of occurrence of this disease in different countries for more than 100 years.

Keywords: pemphigus foliaceus, coronavirus infection (COVID-19), combined vector vaccine "Gam-COVID-Vac" ("Sputnik V"), rare dermatoses, blistering dermatoses, case report

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

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

Patient consent: the patient voluntarily signed a formal consent to the publication of private medical information in an anonymized form.

For citation: Martynov AA, Vlasova AV, Svishchenko SI. A clinical case of the debut of pemphigus foliaceus against the background of vaccination against coronavirus infection (COVID-19). Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(5):107–116. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1336>



■ Актуальность

Успеху борьбы с пандемией коронавирусной инфекции (COVID-19) во многом способствовало оперативное создание и внедрение профилактических вакцин. Вместе с тем как сама инфекция, так и широкомасштабная специфическая вакцинопрофилактика способствовали не только появлению атипичных форм различных заболеваний, но и увеличению частоты встречаемости редких заболеваний, в основе патогенеза которых лежат не до конца изученные иммунные механизмы, в частности — болезней кожи.

Многие пациенты при обращении за медицинской помощью в постковидный период обращают внимание врачей на связь очередных обострений с ранее перенесенным заболеванием или проведенной вакцинацией от COVID-19 [1].

Описание случая

Больной А., 1955 г. рождения, житель Московской области, обратился в Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России (далее — ГНЦДК) в ноябре 2021 г. с жалобами на распространенные симметричные высыпания на коже туловища и конечностей, периодический слабовыраженный зуд, преимущественно в вечернее время.

Со слов больного, заболел остро в июне 2021 г. Дебют заболевания связывает с проведенной в предшествующий месяц вакцинацией комбинированной векторной вакциной «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V»).

Сразу же после появления первых признаков заболевания — единичных красных пятен на туловище, сопровождающихся умеренным зудом, — обращался к врачу-дерматовенерологу по месту жительства. Спустя несколько дней стали беспокоить пузырьковые элементы в аксиллярных впадинах. Клинически был поставлен диагноз «Микроспория гладкой кожи с поражением пушковых волос». В условиях дневного стационара по месту жительства (без оформления листка временной нетрудоспособности) проводилось курсовое лечение системными противогрибковыми средствами (противогрибковым антибиотиком «Гризеофулвин»), наружно: раствором йода; серно-салициловой мазью; препаратом для лечения заболеваний кожи, обладающим акарицидной и фунгицидной активностью (мазь «Ям»); наружным противогрибковым препаратом (крем тербинафин).

Ремиссия после выписки из дневного стационара составила двое суток, после чего вновь отмечено появление высыпаний в виде полостных элементов с мутным содержимым. Больной для купирования симптомов заболевания самостоятельно использовал в течение длительного периода наружный кортикостероид с переменным успехом.

В сентябре 2021 г. больной повторно обратился к врачу-дерматовенерологу по месту жительства. Был поставлен диагноз «Монетовидная экзема»; проводилась терапия в условиях дневного стационара по месту жительства (без оформления листка временной нетрудоспособности), включая:

- дезинтоксикационную (раствор, влияющий на водно-электролитный баланс, — меглюмина натрия сукцинат);
- гипосенсибилизирующую (комплексобразующее средство «Тиосульфат натрия»);

- антигистаминную (стабилизатор мембран тучных клеток, противоаллергический препарат «Кетотифен»);

- системную глюкокортикостероидную (лекарственный препарат «Кеналог») терапию.

Наружно лечение проводилось комбинированным кортикостероидом, в составе которого имеются противогрибковый и антибактериальные компоненты (мазь бетаметазон + клотримазол + гентамицин).

После выписки из дневного стационара пациент самостоятельно продолжил использовать наружно упомянутый комбинированный кортикостероид (1–2 раза в сутки в течение нескольких недель).

Вместе с тем состояние больного ухудшалось, продолжали появляться новые очаги поражения. Больному планировалось проведение диагностической биопсии кожи в стационарных условиях. Однако из-за перегруженности профильного регионального отделения в госпитализации ему было отказано (при этом было предложено вернуться к вопросу о госпитализации через 3–4 месяца).

В этой связи в начале ноября 2021 г. больной самостоятельно обратился в ГНЦДК.

История жизни — без особенностей. Наличие профессиональных вредностей больной отрицал, вместе с тем отмечал, что в течение длительного периода работает слесарем-сборщиком на крупном химическом производстве, при этом непосредственного контакта с агрессивными компонентами не имеет. Также больной отрицал использование ранее таких лекарственных препаратов, как пеницилламин, нифедипин или каптоприл.

Локальный статус при поступлении (рис. 1–4): кожный патологический процесс носил распространенный характер, локализовался на коже туловища, верхних и нижних конечностей, был представлен множественными округлыми, местами отечными эритематозно-сквамозными очагами розового и светло-розового цвета и пятнами гиперпигментации коричневого цвета. На поверхности отдельных очагов поражения, преимущественно в поясничной области, имелись как сгруппированные пузырьки с серозным содержимым на гиперемизованном фоне, так и единичные пузыри до 2 см в диаметре с плотной покрывкой и серозным содержимым. На коже боковых поверхностей туловища, ягодиц и верхней трети плеч определялись овальные и круглые, сливающиеся между собой эрозии до 1 см в диаметре. Также имелись корочки и чешуйки на поверхности пораженных участков кожи. Феномен Никольского был положительным.

Придатки кожи и слизистые оболочки не были изменены.

Клинический диагноз при поступлении, основное заболевание:

Экзема? Пузырчатка обыкновенная? Пузырчатка листовидная? Герпетический дерматит Дюринга?

В связи с тем, что какое-либо лечение (системное и наружное) больной до момента обращения в ГНЦДК не проводил на протяжении более 14 дней, в ходе первичной консультации ему была проведена диагностическая биопсия с кожи спины с последующим гистологическим исследованием.

Дополнительно больному было рекомендовано провести исследование на наличие чесоточного клеща (результат был отрицательным).



Рис. 1. Больной А. при поступлении. Общий вид пораженных участков кожи
Fig. 1. Patient A. at admission. General view of the affected areas of the skin



Рис. 2. Больной А. при поступлении. Пораженные участки кожи в области груди и аксиллярной впадины слева
Fig. 2. Patient A. at admission. Affected areas of the skin in the chest and axillary cavity on the left



Рис. 3. Больной А. при поступлении. Пораженные участки кожи в области спины
Fig. 3. Patient A. at admission. Affected areas of the skin in the back



Рис. 4. Больной А. при поступлении. Пораженные участки кожи в области нижней части живота слева
Fig. 4. Patient A. at admission. Affected areas of the skin in the lower abdomen on the left

С учетом тяжести состояния, распространенности патологического процесса на коже, а также до получения результатов гистологического исследования больному был рекомендован короткий курс системного глюкокортикостероида (табл. преднизолон в течение 14 дней по схеме: в первые сутки приема — 70 мг с последующим ежедневным уменьшением суточной дозы препарата на 5 мг до 15 мг в сутки).

В ходе повторной консультации (спустя 2 недели после первичной консультации) установлено, что состояние больного улучшилось, проводимое лечение переносилось хорошо. Однако новые высыпания продолжали появляться.

По результатам гистологического исследования были выявлены изменения, которые не позволили полностью исключить наличие листовидной или себорейной пузырчатки: «эпидермис неравномерной толщины с умеренно выраженным гиперкератозом, спонгиозом, на протяжении всего биоптата клетки зернистого слоя диссоциированы между собой с тенденцией к образованию пузыря (рис. 8). Дерма отечна, в сосочковом слое воспалительные изменения представлены диффузными лимфоцитарными инфильтратами с примесью эозинофилов. Для уточнения диагноза было рекомендовано проведение РИФ».

Учитывая изложенное, а также в связи с распространенностью и тяжестью течения кожного патологического процесса больной был госпитализирован в круглосуточный стационар ГНЦДК. На момент госпитализации в стационар больной продолжал прием преднизолона по 15 мг в сутки.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

По результатам комплексного клинико-лабораторного обследования у больного был выявлен ряд отклонений, включая в том числе:

- положительный мазок-отпечаток на акантолитические клетки;
- в периферической крови:
 - лейкоцитоз (выявленный уровень лейкоцитов составил $11,6 \cdot 10^9/\text{л}$; референсные значения: $4\text{--}9 \cdot 10^9/\text{л}$;
 - лимфопения (выявленный уровень лимфоцитов составил 1,19 тыс/мкл; референсные значения: 1,32–3,57 тыс/мкл);
 - повышен уровень аланинаминотрансферазы (выявленный уровень АЛТ составил 63 Ед/л; референсное значение: < 41 Ед/л);
- по результатам консультации врача-терапевта были диагностированы: дислипидемия; ятрогенное поражение печени;
- по результатам проведения нРИФ с антителами к IgG, IgA, IgM в биоптате видимо непораженной кожи наблюдалась умеренная фиксация IgG в межклеточных промежутках эпидермиса (с понижением градиента фиксации от уровня зернистого и рогового слоев к базальному слою), с тенденцией к формированию «сетки» (рис. 9–11). Значимой фиксации IgA и IgG в структурах кожи не обнаружено. Выявленная иммунофлуоресцентная картина соответствовала клиническому и морфологическому диагнозу листовидной пузырчатки.

Результаты лечения

В условиях стационара ГНЦДК больному было проведено следующее лечение:

- системные глюкокортикостероиды (таблетированный преднизолон из расчета 1 мг на кг массы тела в дозе 60 мг в сутки в течение всего периода стационарного лечения);
- гепатопротекторы (эссенциальные фосфолипиды по 5 мл в/в струйно, № 4);

- препарат калия и магния («Панангин» по 1 табл. 3 раза в сутки в течение всего периода стационарного лечения);
- регулятор кальциево-фосфорного обмена («Кальций Д₃» по 1 табл. 3 раза в сутки);
- ингибитор протонного насоса (омепразол по 1 капс. 20 мг 2 раза в сутки в течение всего периода стационарного лечения);
- наружная терапия: глюкокортикостероид для местного применения (мометазон фуруат, мазь), раствор метиленового синего; крем Унны.

На фоне терапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде регресса большинства высыпаний с формированием пятен гиперпигментации. На коже туловища, верхних и нижних конечностей отмечались единичные, плотно прилегающие, сухие корки, а также пятна гиперпигментации коричневого цвета.

По результатам проведенного лечения больной был выписан с улучшением, полным восстановлением трудоспособности (рис. 5–7).

При выписке больному были даны рекомендации продолжить прием системного глюкокортикостероида (преднизолон в дозе 60 мг в сутки) с последующим решением вопроса о снижении суточной дозы принимаемого препарата с учетом клинико-лабораторных



Рис. 5. Больной А. по результатам проведенного стационарного лечения: общий вид

Fig. 5. Patient A. after inpatient treatment: general view



Рис. 6. Больной А. по результатам проведенного стационарного лечения: кожа груди и живота
Fig. 6. Patient A. after inpatient treatment: skin of the chest and abdomen



Рис. 7. Больной А. по результатам проведенного стационарного лечения: кожа спины
Fig. 7. Patient A. after inpatient treatment: back skin

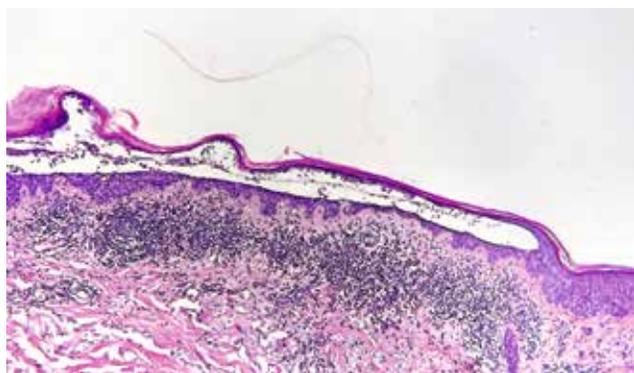


Рис. 8. Результаты гистологического исследования
Fig. 8. Histological examination results

данных под наблюдением врача-дерматовенеролога по месту жительства.

Также был рекомендован прием гепатопротекторов, ингибиторов протонного насоса, препаратов калия и магния, регулятора кальциево-фосфорного обмена.

Кроме того, были даны рекомендации по проведению наружной терапии с использованием метиленового

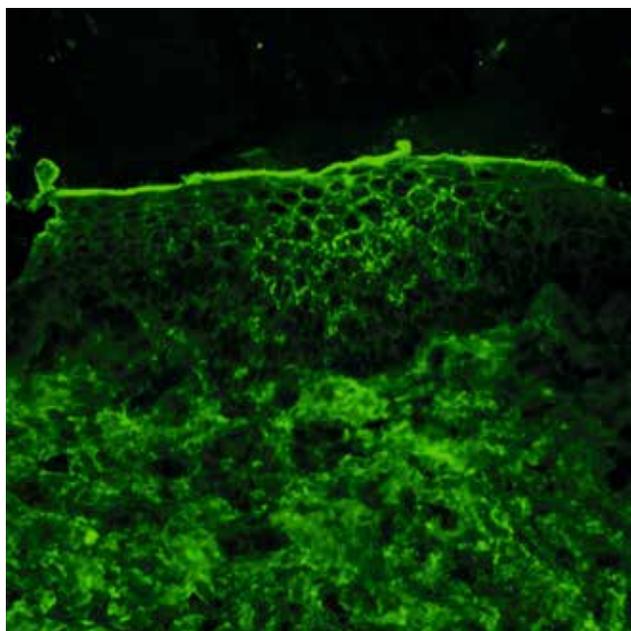


Рис. 9. Результаты проведения ИРИФ с антителами к IgG (описание в тексте)
Fig. 9. The results of indirect immunofluorescence reaction with antibodies to IgG (description in the text)

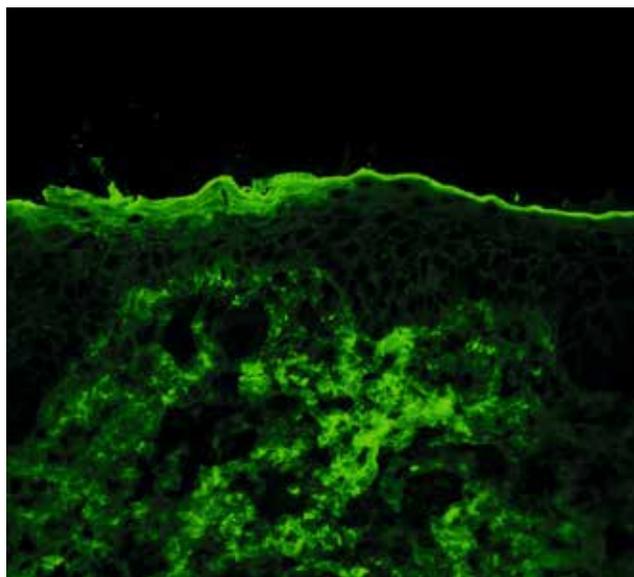


Рис. 10. Результаты проведения ИРИФ с антителами к IgA (описание в тексте)
 Fig. 10. The results of indirect immunofluorescence reaction with antibodies to IgA (description in the text)

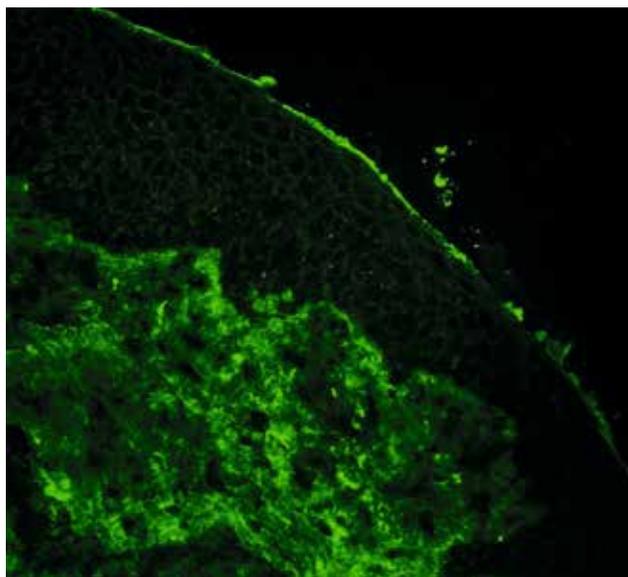


Рис. 11. Результаты проведения ИРИФ с антителами к IgM (описание в тексте)
 Fig. 11. The results of indirect immunofluorescence reaction with antibodies to IgM (description in the text)

синего на сохраняющиеся корки, увлажняющих и смягчающих кожу средств.

По результатам последующего наблюдения больного в условиях клиничко-диагностического центра ГНЦДК отмечалась стойкая клиническая ремиссия заболевания: новые высыпания не появлялись; на коже туловища, аксиллярных впадин сохранялись гиперпигментированные пятна. Спустя два месяца после стационарного лечения суточная доза системного глюкокортикостероида была уменьшена с 60 до 50 мг в сутки.

Обсуждение

Листовидная пузырчатка (*pemphigus foliaceus*) относится к редко встречающимся заболеваниям кожи из группы аутоиммунных буллезных дерматозов.

В качестве самостоятельного типа листовидная пузырчатка была выделена в 1844 г. P.L.A. Cazenave; первое клиническое описание данного заболевания дано в 1773 г. De la Mott под названием “maladie singulicre de l’epiderme”. Значительный вклад в ее изучение внес П.В. Никольский, именем которого назван признак легкого отслоения рогового слоя кожи, который он считал патогномоничным именно для листовидной пузырчатки [2].

Как и 100 лет назад, пузырчатка наблюдается нечасто. В 1885 г. Л.А. Дюринг отмечал, что по статистике американского общества дерматологов отмечалось всего 14 случаев пузырчатки на 16 863 случая всех болезней кожи. В наше время пузырчатка встречается также достаточно редко. При этом в Нью-Йорке, Лос-Анджелесе и Хорватии соотношение случаев вульгарной и листовидной пузырчатки в настоящее время составляет примерно 5:1, в Иране — 12:1; в Сингапуре — 2:1, в Финляндии 0,5:1 [3].

Сведения о распространенности данного заболевания в Российской Федерации достаточно обрывочны. С одной стороны, это обусловлено тем, что централизованного статистического учета больных данным забо-

леванием не проводится, с другой — неустоявшимися научными взглядами на подходы к классификации пузырчатых дерматозов в целом.

При этом несовершенство международной классификации болезней и клинических состояний (МКБ-10) упирается в невозможность оперативной актуализации самой классификации с учетом уровня развития медицинской науки.

Кроме того, согласно оценкам российских экспертов, при неспособности МКБ-10 к отражению всего клинического многообразия, в особенности в дерматовенерологии, использование клинических классификаций наряду с МКБ-10 для описания особенностей заболевания является оправданным [4].

Вместе с тем следует принять во внимание то, что статистический учет заболеваний в масштабе всей популяции невозможно обеспечить на основе клинической классификации, поскольку разные эксперты и организации проводят произвольную группировку заболеваний и (или) состояний.

В Российской Федерации за 2012–2014 гг. распространенность истинной пузырчатки среди взрослого населения не превышала 5 больных на 100 тыс. населения (заболеваемость — 2 больных на 100 тыс. населения) [5, 6], что в целом соотносится с данными о заболеваемости истинной пузырчаткой в Иерусалиме (1,6 больного на 100 тыс. населения).

Непосредственные данные о заболеваемости листовидной пузырчаткой можно получить, в частности, по результатам проведенного анализа установленных диагнозов в клинических подразделениях ГНЦДК. За период 2008–2021 гг. диагноз пузырчатки (код МКБ-10 — L10) всего был впервые установлен 480 больным (около 0,3% от общего числа болезней кожи и подкожной клетчатки), из них:

- пузырчатка обыкновенная (L10.0) — 312 чел. (65%);
- пузырчатка вегетирующая (L10.1) — 6 чел. (1,25%);
- пузырчатка листовидная (L10.2) — 20 чел. (4,1%);

- пузырчатка эндемичная (пузырчатка бразильская) (L10.3) — нет;
- пузырчатка эритематозная (L10.4) — 38 чел. (8%);
- пузырчатка, вызванная лекарственными средствами (L10.5), — 1 чел. (0,21%);
- другие виды пузырчатки (L10.8) — 40 чел. (8,3%);
- пузырчатка неуточненная (L10.9) — 63 чел. (13,1%).

Соответственно, если исходить из подходов, предложенных рабочей группой Комитета Российского общества дерматовенерологов и косметологов по классификациям в дерматовенерологии (2021 г.), доля листовидной пузырчатки не превышает 12% в структуре впервые выявленной пузырчатки (на первом месте — обыкновенная пузырчатка — 66%). При этом соотношение обыкновенной и листовидной пузырчатки составляет 5,5:1.

Все указанные больные относились к возрастной категории 18 лет и старше. Среди женщин пузырчатка в целом встречалась в 1,7 раза чаще, чем среди мужчин (в основном за счет заболеваемости обыкновенной пузырчаткой, которая среди женщин диагностировалась в 2,3 раза чаще). Листовидная пузырчатка почти в 5 раз чаще встречалась среди мужчин.

Таким образом, имеющиеся данные о заболеваемости листовидной пузырчаткой подтверждают статус редкого дерматоза, чаще встречающегося среди взрослых лиц мужского пола.

В целом, полученные данные о заболеваемости отдельными видами пузырчатки сопоставимы с данными ведущих отечественных и зарубежных исследователей, которые кратко заключаются в следующем:

- 1) удельный вес пузырчатки среди всех дерматозов не превышает 1%;
- 2) несколько чаще обыкновенной пузырчаткой болеют женщины, листовидной — мужчины;
- 3) пузырчатка чаще диагностируется у взрослых лиц; дети, как правило, пузырчаткой не болеют;
- 4) значительно чаще других форм встречается обыкновенная пузырчатка;
- 5) наиболее редко встречаются вегетирующая и листовидная пузырчатки, чаще — обыкновенная пузырчатка.

Учитывая изложенное, становится понятным, что в повседневной практике врача-дерматовенеролога данное заболевание встречается крайне редко.

Также необходимо учитывать особенности клинической симптоматики данного заболевания, заключающиеся прежде всего в том, что начальные проявления листовидной пузырчатки могут как иметь свои характерные черты, так и напоминать экзему, герпетиформный дерматит, вульгарную пузырчатку.

Особенностью листовидной пузырчатки является то, что пузыри плоские и тонкостенные. У некоторых больных, в том числе в представленном клиническом случае, заметить пузырьные высыпания было крайне затруднительным. В клинической картине данного вида пузырчатки, как правило, преобладают эритематозно-сквамозные высыпания и множественные слоистые корки, возникающие за счет ссыхания экссудата, что в ряде случаев не позволяет врачу-дерматологу заподозрить пузырьный дерматоз.

Особенностью пузырей при листовидной пузырчатке, по мнению Л.А. Дюринга, является то, что они «ни напряжены, ни тверды, а напротив, дряблы, морщинисты

и не вполне наполнены жидкостью; вместо того, чтобы поднять кожицу в виде круглых и растянутых пузырей они только морщат и коробят ее. Это неполное напряжение пузырей есть главный, характерный признак, описываемой формы; они лопаются раньше, чем разовьются в настоящие пузыри, или же кожица поднимается с такой быстротой, что образует мягкие мешки неправильной формы и слишком просторные для содержащейся в них влаги, вследствие чего они скоро спадаются и лопаются» [7].

При этом, как отмечал П.В. Никольский, «начало болезни большей частью мало обращает внимание больного и врача. Так, в одних случаях дело начинается с появления одиночных маленьких пузырьков и ссадин на каком-нибудь участке кожи (груди, спине, конечностях), при легком ощущении зуда или жжения, что в течение недель считается больным, нередко и врачом, за экзему, и лишь распространение сыпи на значительное пространство заставляет предполагать какое-то иное страдание» [2]. Кроме того, распространение сыпи на всю кожу происходит редко в несколько дней (острое течение болезни), чаще — в несколько недель или в несколько месяцев.

Но, как и прежде, при обнаружении на коже большого двух первичных морфологических элементов — пузырьков и пузырей — следует проводить дифференциальную диагностику с пузырчаткой.

Возможно, при первичном обращении к врачу-дерматовенерологу по месту жительства на коже представленного больного экссудативные элементы были выражены крайне слабо либо отсутствовали. А при повторном обращении по месту жительства врачом-дерматовенерологом были обнаружены лишь очень маленькие пузырьки и не были обнаружены пузыри, что послужило причиной ошибочной диагностики экзematозного процесса (как отмечал Ж. Дарье — пузырчатой экземы [8]).

Вместе с тем именно на этом этапе, с учетом особенностей анамнеза заболевания и не вполне типичного течения заболевания, следовало провести диагностическую биопсию, которая в значительной степени сократила бы период до установления окончательного диагноза.

Что касается подходов к терапии пузырчатки, то до момента широкого внедрения системных глюкокортикостероидов большинство ее типов приводило относительно быстро к летальному исходу. Продолжительность болезни была различной: от нескольких месяцев до 5–7 лет. Касательно листовидной пузырчатки — в начале прошлого века она могла тянуться без особой терапии многие годы, с периодами улучшения до кажущегося выздоровления; лишь в единичных случаях отмечалось выздоровление.

Среди различных ранее использовавшихся методов терапии этого тяжелого недуга, пожалуй, выделяется применение рекомендованных Ф. Гебра и поддержанных Л.А. Дюрингом непрерывных ванн, принимаемых в водяной постели. По сути, это был род купальни: в ванну клали матрац из конского волоса с подушкой, чтобы больной мог лежать в ней спокойно. В таких условиях больной мог оставаться по целым дням, неделям и даже месяцам [7].

В настоящее время в отношении листовидной пузырчатки подходы мало чем отличаются от случаев лечения обыкновенной пузырчатки, в особенности при распространенных формах.

В данном случае использование преднизолона в суточной дозе 60 мг в сутки позволило добиться стойкой клинической ремиссии.

Заключение

Таким образом, разбор данного клинического случая выявил ряд проблем в организации оказания профильной медицинской помощи, среди которых наибольшее значение имеют следующие:

1) сохраняется низкий уровень настороженности врачей-дерматовенерологов региональных медицинских организаций по диагностике редко встречающихся дерматозов, в том числе сопровождающихся пузырьными высыпаниями. В целях исправления складывающейся ситуации необходимо постоянно совершенствовать знания указанных специалистов, внедряя современные образовательные программы;

2) необходимо пересмотреть отдельные подходы к организации контроля качества медицинской помощи (в частности, нарушение сроков и содержания финансовой отчетности об оказании медицинской помощи в рамках ОМС в настоящее время может при-

водить к большим финансовым потерям организаций, нежели нарушение порядка и условий оказания медицинской помощи, а также несоблюдение сроков ее оказания) [9];

3) требуется определить четкие критерии необходимости проведения гистологических исследований при оказании медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля и установить нормативные сроки их выполнения (описанный случай ожидания больным проведения биопсии в мегаполисе с необходимостью стационарного ее проведения просто недопустим);

4) требуется совершенствование методических подходов к классификации заболеваний и состояний не только при пузырчатке, но и при других заболеваниях, встречающихся в дерматологической практике (в рамках проводимой поэтапной работы по адаптации новой версии МКБ предлагается выработать четкие методические критерии отнесения тех или иных заболеваний и (или) состояний к конкретным кодам (формулировкам), приведенным в самой классификации). ■

Литература/References

1. Окладникова Е.В., Котова К.В., Хоржевский В.А., Рукша Т.Г. Пityriasis rubra pilaris (Devergie's disease) in a COVID-19 patient. Vestnik dermatologii i venerologii. 2022;98(3):89–95 [Okladnikova EV, Kotova KV, Horzhevskij VA, Ruksha TG. Pityriasis rubra pilaris (Devergie's disease) in a COVID-19 patient. Vestnik dermatologii i venerologii. 2022;98(3):89–95 (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1333

2. Никольский П.В. Болезни кожи. Руководство для врачей и студентов. М.–Ленинград: Государственное издательство; 1930. С. 169–183 [Nicol'skiy PV. Bolezni kozhi. Rukovodstvo dlya vrachej i studentov (Skin diseases. Guide for doctors and students). Moscow–Leningrad: State publishing house; 1930. P. 169–183. (In Russ.)]

3. Вольф К., Голдсмит Л., Кац С. Дерматология Фитцпатрика в клинической практике. М.: Бином; 2012. Т. 1. С. 501–518 [Volf K, Goldsmit L, Kac S. Dermatologiya Fitzpatricka v klinicheskoy praktike (Fitzpatrick dermatology in clinical practice). Moscow: Binom; 2012. Vol. 1. P. 501–518. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9963-1113-2

4. Самцов А.В., Соколовский Е.В., Теплюк Н.П., Белоусова И.Э., Кохан М.М., Матушевская Е.В. К вопросу о классификации пузырчатки. Vestnik dermatologii i venerologii. 2021;97(2):9–15 [Samtsov AV, Sokolovskiy EV, Teplyuk NP, Belousova IE, Kohan MM, Matushevskaya EV. Revisiting the question of pemphigus classification. Vestnik dermatologii i venerologii. 2021;97(2):9–15 (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1216

5. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2012–2013 годы. (Статистические материалы). М.: Минздрав России; 2014. С. 229–237 [Resursy i deyatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilya. Zabolevaemost' infekciyami, peredavaemy'mi polovy'm putem, zarazny'mi kozhny'mi boleznyami i boleznyami kozhi za 2012–2013 gody. (Statisticheskie materialy) (Resources and activities of medical organizations of a dermatovenerological profile. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases in 2012–2013. (Statistical materials)). Moscow: Ministry of Health of Russia; 2014; P. 229–237. (In Russ.)]

6. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2013–2014 годы. (Статистические материалы). М.: Минздрав России; 2015. С. 205–212 [Resursy i deyatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilya. Zabolevaemost' infekciyami, peredavaemy'mi polovy'm putem, zarazny'mi kozhny'mi boleznyami i boleznyami kozhi za 2013–2014 gody. (Statisticheskie materialy) (Resources and activities of medical organizations of a dermatovenerological profile. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases in 2013–2014. (Statistical materials)). Moscow: Ministry of Health of Russia; 2015; P. 205–212. (In Russ.)]

7. Дюринг Л.А. Болезни кожи (с предисловием проф. Фурнье и примечаниями французских переводчиков). СПб.: Издание журнала «Медицинская библиотека»; 1885. С. 198–208 [During LA. Bolezni kozhi (s predisloviem prof. Furn'e i primechaniyami francuzskih perevodchikov) (Diseases of the skin (with a foreword by Prof. Fournier and notes by French translators)). Sankt Petersburg: Publication of the journal "Medical Library"; 1885. P. 198–208. (In Russ.)]

8. Дарье Ж. Основы дерматологии. М.–Ленинград: Государственное издательство; 1930. С. 229–235 [Darye G. Osnovy dermatologii (Fundamentals of Dermatology). Moscow–Leningrad: State publishing house; 1930. P. 229–235. (In Russ.)]

9. Письмо Минздрава России от 04.02.2022 № 11-7/И/2-1631 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования» [Pis'mo Minzdrava Rossii ot 04.02.2022 № 11-7/И/2-1631 "O metodicheskikh rekomendaciyah po sposobam oplaty medicinskoj pomoshhi za schet sredstv obyazatel'nogo medicinskogo straxovaniya" (Letter of the Ministry of Health of Russia dated 04.02.2022 No. 11-7/И/2-1631 "On methodological recommendations on methods of paying for medical care at the expense of compulsory medical insurance"). (In Russ.)]

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование — А.А. Мартынов, А.В. Власова, С.И. Свищенко.

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, collection and processing of material, text writing, editing — Andrey A. Martynov, Anna V. Vlasova, Svetlana I. Svishchenko.

Информация об авторах

***Власова Анна Васильевна** — к.м.н.; адрес: 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7677-1544>; eLibrary SPIN: 8802-7325; e-mail: avvla@mail.ru

Мартынов Андрей Александрович — д.м.н., профессор; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>; eLibrary SPIN: 2613-8597; e-mail: aamart@mail.ru

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

Information about the authors

***Anna V. Vlasova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 8 bldg 2 Trubetskaya street, 119991, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7677-1544>; eLibrary SPIN: 8802-7325; e-mail: avvla@mail.ru

Andrey A. Martynov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-5756-2747>; eLibrary SPIN: 2613-8597; e-mail: aamart@mail.ru

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

Статья поступила в редакцию: 16.06.2022

Принята к публикации: 10.08.2022

Дата публикации: 15.10.2022

Submitted: 16.06.2022

Accepted: 10.08.2022

Published: 15.10.2022

<https://doi.org/10.25208/vdv1339>

Лентиго-меланома, ассоциированная с синдромом Лезера–Трела

© Смольяникова В.А.^{1,2*}, Александрова А.К.³, Филатов А.В.¹

¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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

³ АО Корпорация «Московский институт теплотехники»
127273, Россия, г. Москва, Березовая аллея, д. 12

Синдром Лезера–Трела характеризуется внезапным появлением большого количества себорейного кератоза. Синдром ассоциируют с развитием злокачественных опухолей внутренних органов. Причиной развития данного синдрома предположительно считают выработку клетками злокачественных опухолей внутренних органов цитокинов (трансформирующего фактора роста-альфа (TGF- α), эпидермального фактора роста (EGF) и др.) — эндогенных медиаторов, влияющих на пролиферацию кератиноцитов и вызывающих быстрый рост себорейного кератоза. В настоящее время остается открытым вопрос о паранеопластической природе множественного себорейного кератоза. В статье приводится наблюдение пациента 82 лет с лентиго-меланомой, у которого в течение короткого времени появились множественные элементы себорейного кератоза. Обсуждается вопрос, насколько в данном случае возможно это состояние рассматривать в качестве паранеопластического процесса. Наблюдение интересно нетипичной клинической картиной себорейного кератоза и ассоциацией с лентиго-меланомой.

Ключевые слова: себорейный кератоз, лентиго-меланома, синдром Лезера–Трела

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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 именно в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Смольяникова В.А., Александрова А.К., Филатов А.В. Лентиго-меланома, ассоциированная с синдромом Лезера–Трела. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(5):117–123. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1339>



Lentigo melanoma associated with Leser–Trélat syndrome

© Vera A. Smolyannikova^{1,2*}, Alexandra K. Alexandrova³, Andrey V. Filatov¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya str., 8/2, 119991, Moscow, Russia

² State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology
Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

³ Corporation "Moscow Institute of Heat Engineering"
Berezovaya alleya, 12, 127273, Moscow, Russia

Leser–Trélat syndrome is characterized by the sudden appearance of a large amount of elements of seborrheic keratosis. The syndrome is associated with the development of malignant tumors of internal organs. The reason for the development of the syndrome is probably the production of cytokines by cells of malignant tumors of internal organs (transforming growth factor alpha (TGF- α), epidermal growth factor (EGF), etc.) — endogenous mediators that affect the proliferation of keratinocytes and cause rapid growth of seborrheic keratosis. Currently, the question of the paraneoplastic nature of multiple seborrheic keratosis remains open. The article presents the observation of an 82-year-old patient with lentigo-melanoma, who developed multiple elements of seborrheic keratosis within a short time, discusses the question of how in this case it is possible to consider this as a paraneoplastic process. This case is interesting for the atypical clinical picture of seborrheic keratosis and the association with lentigo-melanoma.

Keywords: seborrheic keratosis, lentigo maligna melanoma, Leser–Trélat syndrome

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

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

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

For citation: Smolyannikova VA, Alexandrova AK, Filatov AV. Lentigo melanoma associated with Leser–Trélat syndrome. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(5):117–123. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1339>



Введение

Синдром Лезера–Трела считается довольно редким паранеопластическим кожным маркером злокачественных опухолей внутренних органов, отличительной чертой которого является резкое высыпание множественных себорейных кератом. На сегодняшний день не существует стандартизированных или количественных диагностических критериев, определяющих синдром Лезера–Трела [1]. Причиной развития данного синдрома предположительно считают выработку клетками злокачественных опухолей внутренних органов цитокинов (трансформирующего фактора роста-альфа (TGF- α), эпидермального фактора роста (EGF) и др.) — эндогенных медиаторов, влияющих на пролиферацию кератиноцитов и вызывающих быстрый рост себорейного кератоза. В настоящее время остается открытым вопрос о паранеопластической природе множественного себорейного кератоза (СК). Известно, что в большинстве случаев опухоли развиваются у лиц пожилого и старческого возраста, то есть в группе лиц, наиболее подверженных развитию онкологических заболеваний в популяции [2]. Ряд авторов выделяет «симптом Лезера–Трела», когда внезапное появление элементов СК сочетается с черным акантозом, а также с или без скрытой злокачественной опухоли и «синдром Лезера–Трела» — уже при установленной висцеральной опухоли [3]. Большую часть злокачественных новообразований, описанных при симптоме Лезера–Трела, составляют аденокарциномы, из них 47,7% поражают желудочно-кишечный тракт. Вторыми по частоте являются лимфопролиферативные заболевания (лимфомы, лейкомии) [4]. Встречаются также единичные сообщения о множественном СК при злокачественных поражениях легких, молочной железы, почек и метастазирующей меланоме [5, 6]. Часто при наличии злокачественных опухолей внутренних органов множественный СК ассоциирован с черным акантозом, который может быть паранеопластическим дерматозом [7, 8]. Паранеопластическую природу множественного себорейного кератоза подтверждают и описания регресса высыпаний у пациентов после удаления злокачественной опухоли [6, 8]. Случаи описания меланоцитарных злокачественных новообразований и множественного СК в литературе крайне редки [9]. Gori N. и соавт. (2020) приводят 5 случаев меланомы, ассоциированных с синдромом Лезера–Трела, в период с 1987 по 2020 г. [10].

Учитывая все вышеизложенное, нам представляется интересным представить следующее клиническое наблюдение.

Пациент К. 82 лет обратился в октябре 2017 г. с жалобами на появление множественных опухолевидных образований на коже левой боковой поверхности туловища. Из анамнеза известно, что новообразования появились в течение последнего месяца. Семейный анамнез множественного себорейного кератоза отрицает.

При осмотре на коже левой боковой поверхности туловища локализовались множественные СК, преимущественно 0,5–0,8 см в диаметре, умеренно пигментированные. На коже спины имелись единичные плоские СК в виде «капель дождя» вдоль позвоночного столба. На коже живота и правой боковой поверхности туловища высыпания отсутствовали (рис. 1).



Рис. 1. Пациент К., 82 года. Множественные себорейные кератомы на правой половине туловища

Fig. 1. Patient K., 82 years old. Multiple seborrheic keratomas on the right half of the trunk

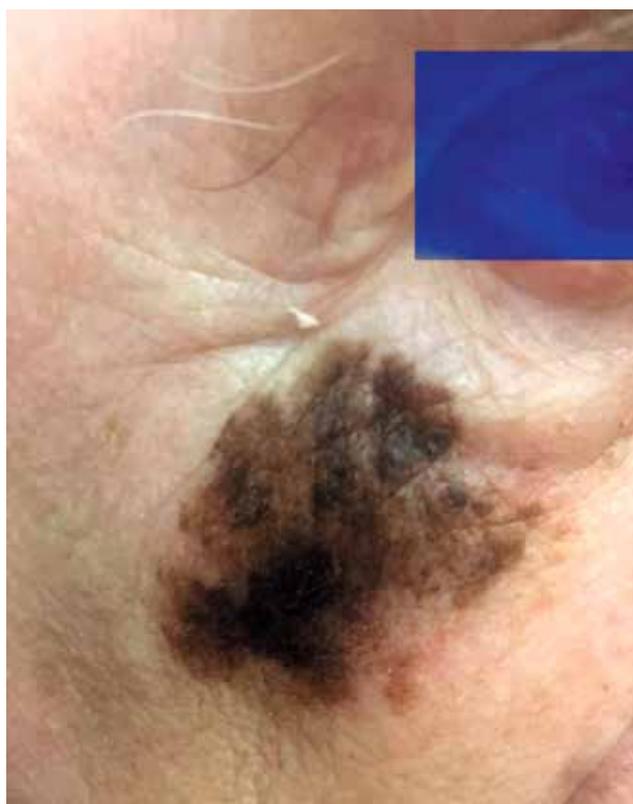
Из сопутствующих новообразований кожи были выявлены фиброэпителиальные полипы на коже шеи и единичные вишневые ангиомы, расположенные диффузно на туловище. Наше внимание привлекло крупное (3,5 см на 3 см) в диаметре пятно неравномерной пигментации на коже правой щеки. Со слов пациента, пятно появилось несколько лет назад, постепенно увеличивалось в размерах. Субъективно не беспокоило. Учитывая неравномерность пигментации, пациент был направлен к онкологу для дальнейшего лечения с предварительным диагнозом: лентиго-меланома? Однако пациент от лечения отказался. В мае 2019 г. в связи с увеличением образования в размерах и усилением цвета пациент вновь обратился на консультацию.

Сопутствующие заболевания: ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, НК 0-1; ЦВБ: хроническая ишемия мозга. Неспецифический язвенный колит, ст. ремиссии. Аллергоanamнез не отягощен.

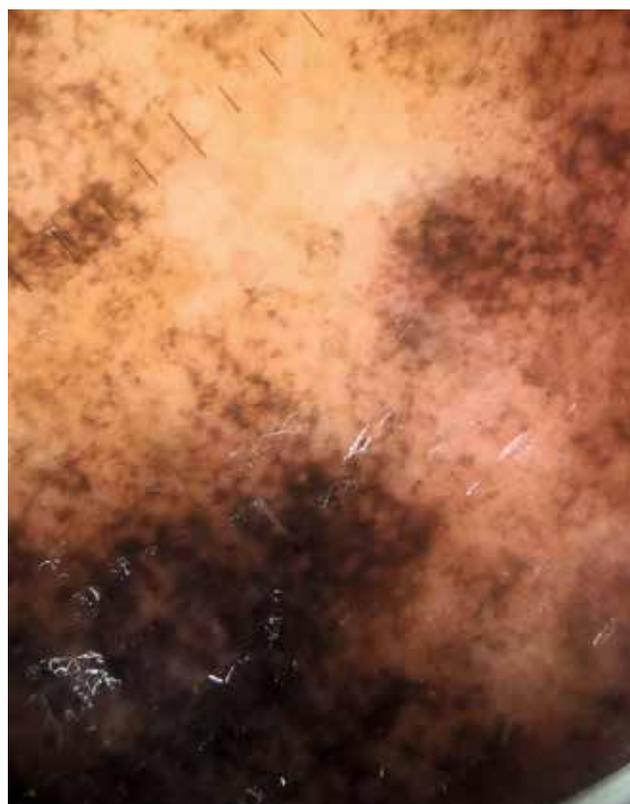
При обследовании: клинический анализ крови — без патологии. Глюкоза крови — 5,3 ммоль/л. Общий анализ мочи — без патологических изменений.

При осмотре на коже правой щеки имеется одиночный очаг с гладкой бархатистой поверхностью, диаметром 3,5 см на 4 см, с неровными очертаниями, неравномерной светло-коричневой окраски с темными вкраплениями, которые местами возвышаются до 3 мм над кожным покровом (рис. 2а). По сравнению с 2017 г. образование увеличилось в размерах, стало менее равномерным как по толщине, так и по распределению пигмента.

При дерматоскопии новообразования отмечена обширная атипичная пигментная сеть с периферическими асимметричными глобулами неправильной формы и бело-голубой вуалью в нижней части образования (рис. 2б).



а



б

Рис. 2. Пациент К., 82 года. Лентиго-меланома на коже правой щеки. Клиническая картина (а). Дерматоскопия, атипичная пигментная сеть (б)

Fig. 2. Patient K., 82 years old. Lentigo melanoma on the skin of the right cheek. Clinical picture (a). Dermatoscopy, atypical pigment network (b)

При осмотре кожи туловища на коже левой боковой поверхности множественные СК, светло- и темно-коричневого цвета в виде бляшек. На коже спины СК более светлой окраски, располагаются вдоль позвоночного столба по типу «капель дождя» и полос. На коже живота, правой боковой поверхности туловища высыпаний СК нет. По сравнению с 2017 г. количество СК, их локализация и интенсивность пигментации не изменились.

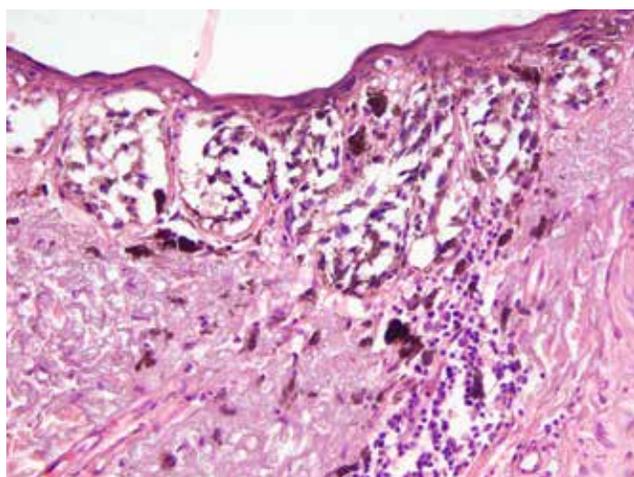
Пациенту было проведено широкое иссечение опухоли с реконструктивно-пластическим компонентом.

При гистологическом исследовании опухоль состояла из меланоцитов, локализующихся преимущественно в эпидермисе, с выраженной лентигинозной пролиферацией с формированием асимметрично расположенных гнезд, сливающихся друг с другом, с распространением в вышележащие слои эпидермиса и вдоль эпителия волосяных фолликулов, фрагменты которых выявлялись в средних и глубоких отделах дермы. Единичные меланоциты и небольшие опухолевые комплексы проникали в сосочковый слой дермы на фоне выраженного солнечного эластоза. Меланоциты были преимущественно веретенообразной формы с выраженными признаками полиморфизма, митозы в дермальном компоненте отсутствовали. Размеры опухоли в наибольшем измерении соответствовали длине фрагмента кожи (края резекции проходили по ткани образования) — 18 мм, глубина инвазии — 0,2 мм. Периваскулярно и диффузно вдоль

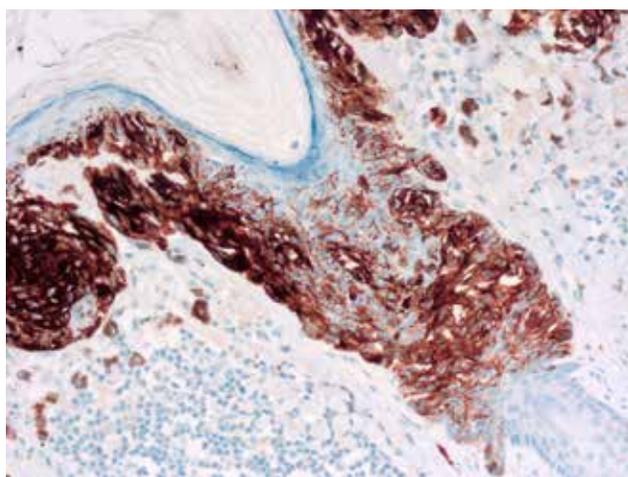
нижней границы опухолевых комплексов выявлялась густая воспалительная инфильтрация преимущественно лимфоцитарного характера с примесью единичных плазматических клеток. Признаков изъязвления, лимфоваскулярной и периневральной инвазии выявлено не было. При иммуногистохимическом исследовании с моноклональными антителами СОХ10 отмечалась выраженная положительная экспрессия антител в клетках опухоли, которые захватывали все слои эпидермиса и распространялись по эпителию волосяных фолликулов, при оценке уровня пролиферативной активности клеток опухоли использовали антитела к Ki67, уровень которых не превышал 5% опухолевых клеток. Столь низкая пролиферативная активность, вероятно, была связана с преклонным возрастом пациента и обуславливала длительность течения заболевания. По результатам гистологического исследования было сделано следующее заключение: лентиго-меланома, pT1a, II уровень инвазии по Кларку (рис. 3а, б).

Заключительный диагноз: злокачественная лентиго-меланома T1a N0M0. Рана зажила первичным натяжением, осложнений в послеоперационном периоде не было.

Пациент обратился в следующий раз для осмотра через год после операции, данных за прогрессирование процесса выявлено не было. Однако количество СК, их локализация и интенсивность пигментации не изменились.



а



б

Рис. 3. Лентиго-меланома. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$ (а). Экспрессия COX 10 опухолевыми клетками с замещением ими эпителия волосяного фолликула, $\times 200$ (б)

Fig. 3. Lentigo melanoma. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$ (a). Expression of COX 10 by tumor cells with their replacement of the epithelium of the hair follicle, $\times 200$ (b)

Обсуждение

Можно ли в данном случае рассматривать синдром Лезера–Трела в качестве истинного паранеопластического процесса? Безусловно, нет. В первую очередь потому, что причиной возникновения множественных СК при злокачественных опухолях внутренних органов, как было уже сказано выше, является выработка последними цитокинов — эндогенных медиаторов (трансформирующего фактора роста-альфа (TGF- α), эпидермального фактора роста (EGF) и др.), влияющих на пролиферацию кератиноцитов и вызывающих быстрый рост себорейного кератоза. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) является членом семейства рецепторных тирозинкиназ (RTK), которые редко мутируют при меланоме кожи. Экспрессия и активация нескольких членов семейства RTK связаны с проинвазивным фенотипом меланом и резистентностью к терапии. EGFR экспрессируется только в подгруппе меланом с плохим прогнозом [10, 11]. В нашем наблюдении течение заболевания было достаточно медленным, за 2 года опухоль приобрела инвазивный компонент, однако глубина инвазии не превышала 0,2 мм. Еще одним доказательством отсутствия мутаций RTK и усиленной продукции EGFR клетками опухоли в нашем наблюдении является сохранение опухолью экспрессии SOX10. Усиление продукции EGFR приводит к повышению экспрессии трансформирующего фактора роста-альфа (TGF- α) как одного из его лигандов. Это сопровождается подавлением SOX10 и приводит к повышению трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β), что вызывает усиленную продукцию EGFR. Эти данные указывают на обратную корреляцию между дифференцировкой и EGFR при меланоме, поскольку SOX10 является фактором транскрипции нервного гребня, который имеет решающее значение для судьбы меланоцитов [12]. Отсутствие регресса СК после проведения операции является еще одним доводом в пользу того, что в данном случае синдром Лезера–Трела не является истинным паранеопластическим процессом. Однако необходимо отметить, что в работе Gori N. и соавт.,

которые рассматривают синдром Лезера–Трела как истинную паранеоплазию после удаления меланомы, также не отмечалось регресса СК [10].

Вместе с тем, учитывая короткий период появления СК, совпадающий с периодом трансформации старческого лентиго в лентиго-меланому, нельзя исключить между ними связи. Еще одним поводом для подобного утверждения служит необычная локализация опухолей — только на левой стороне туловища. В большинстве случаев множественные СК расположены по линиям натяжения кожи (линиям Лангера) в области спины, живота и на боковых поверхностях туловища [13]. В литературе мы встретили только единичное описание случая необычной локализации СК, и оно было связано с сопутствующей онкологической патологией [14]. В связи с этим возникает вопрос: какова же связь между лентиго-меланомой и множественным себорейным кератозом в нашем наблюдении? В соответствии с последней классификацией опухолей кожи меланома по типу злокачественного лентиго (8742/3) относится к группе меланоцитарных опухолей, возникающих на коже, подвергаемой хронической инсоляции [15]. С нашей точки зрения, под воздействием ультрафиолетового облучения в участке старческого лентиго произошли мутации, которые привели к злокачественной трансформации в лентиго-меланому, что в свою очередь вызвало реакцию со стороны иммунной системы и микроокружения опухоли и, вероятно, сопровождалось продукцией значительного количества EGF и TGF- α , что в свою очередь привело к одномоментному (в течение месяца) возникновению большого количества себорейных кератом [16]. На начальных этапах развития меланомы кератиноциты подавляют пролиферацию и миграцию меланоцитов посредством межклеточных контактов и паракринной регуляции передачи сигналов RTK [17], что, возможно, могло замедлить дальнейшее развитие заболевания. Нельзя исключить и то, что при инициации опухоли произошел выброс большого количества цитокинов, в том числе и факторов роста мутированными клетками. В дальнейшем

прогрессирование заболевания протекало крайне медленно и не сопровождалось увеличением количества себорейных кератом.

Заключение

Хотя в данном случае синдром Лезера–Трела нельзя рассматривать как истинный паранеопластический процесс, появление большого количества себорейных кератом за короткий период времени и их необычная локализация позволили выявить у пациента наличие злокачественной лентиго-меланомы. Не-

обходимо отметить, что именно обильное высыпание СК в данном случае было поводом для обращения к дерматологу.

Таким образом, появление большого количества себорейных кератом за короткий период времени, их необычная локализация: асимметричность, появление опухолей на нехарактерных для них участках (конечности, ладони, подошвы, слизистые), являются поводом для более тщательного обследования пациента, проведения у него онкопоиска и дальнейшего динамического наблюдения. ■

Литература/References

- Bernett CN, Schmieder GJ. Leser Trelat Sign. Trasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470554> (Accessed: 03.09.2022)
- Roh NK, Hahn HJ, Lee YW, Choe YB, Anh KJ. Clinical and Histopathological Investigation of Seborrheic Keratosis. *Ann Dermatol.* 2016;28(2):152–158. doi: 10.5021/ad.2016.28.2.152
- Heaphy MR Jr, Millns JL, Schroeter AL. The sign of Leser-Trélat in a case of adenocarcinoma of the lung. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(2 Pt 2):386–390. doi: 10.1067/mjd.2000.104967
- Narala S, Cohen PR. Cutaneous T-cell lymphoma-associated Leser-Trélat sign: report and world literature review. *Dermatol Online J.* 2017;23(1):15–23. doi: 10.5070/D3231033672
- Sardon C, Dempsey T. The Leser-Trélat sign. *Cleve Clin J Med.* 2017;84(12):918–920. doi: 10.3949/ccjm.84a.17021
- Asri H, Soualhi M. The sign of Leser-Trélat: think in the adenocarcinoma of the lung. *Pan. Afr. Med. J.* 2018;30:270. doi: 10.11604/pamj.2018.30.270.16337
- Onajin O, Comfere NI. Co-occurrence of malignant acanthosis nigricans and the Leser-Trélat sign in a patient with hepatocellular carcinoma. *Int J Dermatol.* 2015;54(5):146–148. doi: 10.1111/ijd.12096
- Zhang N, Qian Y, Feng YQ. Acanthosis nigricans, tripe palms, and sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma: case report and literature review in China. *Int J Dermatol.* 2015;54(3):338–342. doi: 10.1111/ijd.12034
- Siedek V, Schuh T, Wollenberg A. Leser-Trelat sign in metastasized malignant melanoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(2):297–299. doi: 10.1007/s00405-008-0636-6
- Gori N, Esposito I, Del Regno L, D'Amore A, Peris K, Di Stefani A. Leser-Trélat sign as a rare manifestation of cutaneous melanoma. *Dermatol Reports.* 2020;12(1):8665. doi: 10.4081/dr.2020.8665
- Boone B, Jacobs K, Ferdinande L, Taildeman J, Lambert J, Peeters M, et al. EGFR in melanoma: clinical significance and potential therapeutic target. *Cutan Pathol.* 2011;38(6):492–502. doi: 10.1111/j.1600-0560.2011.01673.x
- Kreß JKC, Jessen C, Marquardt A, Hufnagel A, Meierjohann S. NRF2 Enables EGFR Signaling in Melanoma Cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3803. doi: 10.3390/ijms 22083803
- Zhang R-Z, Zhu W-Y. Seborrheic keratoses in five elderly patients: an appearance of raindrops and streams. *Indian J. Dermatol.* 2011;56(4):432–434. doi: 10.4103/0019-5154.84754
- Shamsadini S, Wadji MB, Shamsadini A. Surrounding ipsilateral eruptive seborrheic keratosis as a warning sign of intraductal breast carcinoma and Paget's disease (Leser Trelat sign). *Dermatol Online J.* 2006;12(6):27.
- WHO Classification of Skin Tumours. Ed. by Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. 4th ed. Vol. 11. Lyon: IARC Press; 2018. P. 102.
- Golan T, Parikh R, Jacob E, Vaknine H, Zemser-Werner V, Hershkovitz D, et al. Adipocytes sensitize melanoma cells to environmental TGF- β cues by repressing the expression of miR-211. *Sci Signal.* 2019;12(591). doi: 10.1126/scisignal.aav6847
- Wang JX, Fukunaga-Kalabis M, Herlyn M. Crosstalk in skin: melanocytes, keratinocytes, stem cells, and melanoma. *J Cell Commun Signal.* 2016;10(3):191–196. doi: 10.1007/s12079-016-0349-3

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Разработка концепции (формирование идеи, проведение исследования, в частности сбор и анализ полученных данных), подготовка и редактирование текста (составление черновика рукописи, участие в научном дизайне, утверждение окончательного варианта статьи), принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант — А.К. Александрова; разработка концепции (развитие ключевых целей и задач, анализ и интерпретация полученных данных), подготовка и редактирование текста (критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи), принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант — В.А. Смольяникова; подготовка и редактирование текста (составление черновика рукописи, участие в научном дизайне) — А.В. Филатов.

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

Conceptualisation — concept statement, conducting research — data collection and analysis, text preparation and editing — drafting of the manuscript, contribution to the scientific layout, approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version — Alexandra K. Alexandrova; conceptualisation — development of key goals and objectives, conducting research — data analysis and interpretation, text preparation and editing — critical revision of the manuscript with a valuable intellectual investment; approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version — Vera A. Smolyannikova; text preparation and editing — drafting of the manuscript, contribution to the scientific layout — Andrey V. Filatov.

Информация об авторах

***Смольяникова Вера Анатольевна** — д.м.н., доцент; адрес: Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7759-5378>; e-mail: smva@bk.ru

Александрова Александра Константиновна — д.м.н., врач-дерматовенеролог; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-9166-9807>; eLibrary SPIN: 8736-0698; e-mail: veter278@rambler.ru

Филатов Андрей Владимирович — к.м.н., врач-патологоанатом; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7190-1389>; e-mail: dr@fylat0v.ru

Information about the authors

***Vera A. Smolyannikova** — MD, Dr. Sci. (Med), Assistant Professor; address: 8/2 Trubetskaya street, 119991, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7759-5378>; e-mail: smva@bk.ru

Alexandra K. Alexandrova — MD, Dr. Sci (Med), dermatovenereologist; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-9166-9807>; eLibrary SPIN: 8736-0698; e-mail: veter278@rambler.ru

Andrey V. Filatov — MD, Cand. Sci. (Med.), Pathologist; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7190-1389>; e-mail: dr@fylat0v.ru

Статья поступила в редакцию: 23.06.2022

Принята к публикации: 30.09.2022

Дата публикации: 15.10.2022

Submitted: 23.06.2022

Accepted: 30.09.2022

Published: 15.10.2022

Для заметок
