

ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Дубенский В.В., Дубенский Вл.В., Некрасова Е.Г., Муравьева Е.С.

Эритроплазия Кейра – современные аспекты диагностики и лечения

Кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, 170642, г. Тверь, Россия

Приведены современные данные литературы об эпидемиологии, факторах риска, диагностике, клинических проявлениях и лечении эритроплазии Кейра (ЭК). Представлены результаты наблюдения 9 больных. Проанализирована возможность применения и описано клиническое наблюдение за больным ЭК, которому проведена фотодинамическая терапия с наружным гелем-фотосенсибилизатором на основе хлорина Е6 димеглюмином хлорином Е6.

Ключевые слова: эритроплазия Кейра; лечение; фотодинамическая терапия; гель-фотосенсибилизатор; хлорин Е6.

Для цитирования: Дубенский В.В., Дубенский Вл.В., Некрасова Е.Г., Муравьева Е.С. Эритроплазия Кейра – современные аспекты диагностики и лечения. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020; 23 (1): 4-11. DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv202014-11>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.04.2020

Принята к печати 20.04.2020

*Dubenskiy V.V., Dubenskiy V.V., Nekrasova E.G., Muravyova E.S.***Erythroplasia of Queyrat: modern aspects of diagnosis and treatment**

Department of Dermatovenereology and Cosmetology of Tver State Medical University, Tver, 170642, Russian Federation

This paper presents the current data regarding the epidemiology, risk factors, diagnosis, clinical manifestations, and treatment of Erythroplasia of Queyrat (EQ). The possibility of using photodynamic therapy (PDT) for EQ is analyzed, and clinical observation of a patient with EQ who underwent PDT with an external gel photosensitizer based on E6 chloride is described.

Key words: erythroplasia of Queyrat; treatment; photodynamic therapy; gel photosensitizer; E6 chloride.

For citation: Dubenskiy V.V., Dubenskiy V.V., Nekrasova E.G., Muravyova E.S. Erythroplasia of Queyrat: modern aspects of diagnosis and treatment. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney)*. 2020; 23(1): 4-11. (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv202014-11>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received April 02, 2020

Accepted April 20, 2020

Значительное число заболеваний кожи и инфекции, передаваемые половым путем, могут поражать, кроме других областей, головку полового члена и внутренний листок крайней плоти. Это возможно при псориазе, красном плоском лишае, склероатрофическом лихене, кандидозе, плазмноклеточном баланопостите. Зоона, многоформной эксудативной

эритеме, фиксированной токсикодермии, герпесе, аногенитальных бородавок, сифилисе первичном и вторичном, а также при плоскоклеточном раке, болезни Боуэна и эритроплазии Кейра (ЭК) [1–5]. Сходство в клинической картине дерматологических заболеваний, предраков и рака полового члена, а также отсутствие онконастороженности нередко приво-

Для корреспонденции:

Некрасова Елизавета Георгиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, 170642, г. Тверь, Россия. E-mail: nekrasova-7@mail.ru

For correspondence:

Elizaveta G. Nekrasova, MD, PhD, docent, Department of Dermatovenereology with a course of cosmetology Tver State Medical University, Tver, 170642, Russian Federation. E-mail: nekrasova-7@mail.ru

Information about authors:

Dubenskiy V.V., <http://orcid.org/0000-0003-2674-1096>; Dubenskiy V.V., <http://orcid.org/0000-0002-5583-928X>; Nekrasova E.G., <http://orcid.org/0000-0002-2805-6749>; Muravyeva E.S., <http://orcid.org/0000-0001-5326-4876>

DERMATO-ONCOLOGY

дят к поздней диагностике ЭК и ее трансформации в плоскоклеточный рак полового члена [1–11].

Эритроплазия Кейра (Д.07.4 по МКБ-10) – это поверхностная форма плоскоклеточного рака полового члена (*in situ*), исходит и развивается в плоском эпителии и не проникает в подлежащие слои дермы [1–3, 8, 11]. Имеются указания на возможность (в 20–40%) трансформации ЭК в инвазивный плоскоклеточный рак с дальнейшим метастазированием в близлежащие лимфатические узлы [1, 2, 9].

Первое описание как “erythroplasie du gland” было сделано L. Queyrat в 1911 г., в дальнейшем – Дарье как “epitelioma velvetica” (папиллярная эпителиома) [1, 2, 12, 13].

Эпидемиология и факторы риска

По данным литературы, возраст развития ЭК варьирует от 20 до 80 лет, возникает преимущественно в интервале 30–70 или 40–50 лет [1, 2, 8, 12, 13].

К факторам риска развития ЭК относятся необрезанная крайняя плоть, травматизация (механическая, термическая, скопление смегмы), хроническое рецидивирующее течение генитального герпеса, инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) типами 8, 16, 39, 51, наличие или лечение аногенитальных бородавок в прошлом, инфекция вирусом иммунодефицита человека [1, 2, 6, 9, 14].

Клинические проявления и течение ЭК

В цитируемой иностранной литературе первичные проявления ЭК описываются как «эритема», «солитарная бляшка», «бляшка» или «очаг» [1, 2, 6, 9]. Нам представляется, что в данном случае имеются определенные сложности трактовки, связанные с переводом и принятой в различных странах дерматологической терминологией.

Применительно к подходам, принятым в отечественной дерматовенерологии, первичный морфологический элемент при ЭК – папула. То, что это именно узелок, подтверждается наличием плоской формы, плотноватой консистенцией. Кроме того, элемент не исчезает при капилляроспазме, вызванном витропрессией, что было бы свойственно пятну (эритеме), а при морфологическом (гистологическом) исследовании определяются явления акантоза и инфильтраты из лимфоцитов, плазматических и других клеток в дерме [1–4, 13, 15]. Локализация ЭК – головка полового члена, область губок наружного отверстия уретры, венечной бороздки и внутренний листок крайней плоти. Появляется одна или несколько папул, чаще небольших размеров – от лентикулярных до нумулярных. В начале папулы ограничены, в дальнейшем приобретают склонность к периферическому росту и слиянию. При этом процесс диффузно захватывает значительную часть или всю головку полового члена (glans penis) и крайнюю плоть. Окраска элементов интенсивно красная,

с блестящей, глянцевой поверхностью. С течением времени качество поверхности меняется – могут появляться участки белесовато-пленочного налета или «бархатистой» (velvetica) поверхности [1–6, 8–13]. Субъективные ощущения сводятся к наличию зуда и незначительного жжения в месте поражения; их интенсивность может усиливаться при обнажении головки, а также при пальпации и во время фрикций при половом акте (coituse).

Осложнения

При длительном течении заболевания вследствие диагностических ошибок, повлекших неадекватное лечение, у 10–40% больных возможна трансформация в инвазивную форму плоскоклеточного рака полового члена. Признаками трансформации являются увеличение участков с «бархатистой» поверхностью, экспансивный периферический рост элементов, увеличение инфильтрации, изъязвление с легкой кровоточивостью, наличие гнойных и/или геморрагических корок; у 20–40% больных регистрируются первичные лимфогенные метастазы в паховой области. Локальная болезненность приобретает постоянный характер и усиливается при перемещении крайней плоти [1, 2, 7, 9, 11, 15].

Диагностика

Для скрининга цервикальных дисплазий у женщин и рака шейки матки *in situ* широко используются цитологические исследования [3, 4]. Вопрос об использовании цитологического метода диагностики с определением степени дисплазии при ЭК у мужчин в настоящее время остается открытым. Для верификации диагноза ЭК проводят морфологическое исследование. При гистологическом исследовании выявляются акантоз с удлинением и утолщением эпидермальных отростков, гиперкератоз, очаговый паракератоз; базальный слой сохранен без особых изменений. Клетки шиповатого слоя располагаются беспорядочно, многие из них резко атипичны и содержат большое гиперхромное ядро. Обнаруживаются крупные многоядерные клетки с интенсивно окрашенными ядрами. Некоторые клетки вакуолизированы; встречаются признаки митоза. В строме – выраженный инфильтрат из лимфоцитов и плазматических клеток. Капилляры дермы расширены [1–4, 6, 9, 16]. Дифференциальную диагностику проводят с болезнью Боуэна, экстрамаммарной болезнью Педжета, ограниченным плазмоцитарным баланопоститом Зоона, инвазивной формой плоскоклеточного рака. Имеются отдельные сообщения об успешном применении флюоресцентной диагностики ЭК с аминолевулиновой кислотой в качестве флюоресцирующего средства. При этом регистрируется ярко-красное свечение опухолевых очагов, что позволяет уточнить границы и размеры новообразования [9, 14, 17, 18].

С целью исключения триггерных факторов больных ЭК обследуют с помощью полимеразной цепной реакции на наличие таких сопутствующих инфекций, передаваемых половым путем, как грибки *Candida spp.*, ВПГ-2, ВПЧ 8, 16, 39, 51-го типов [1, 2, 6, 9]. Для выявления лимфогенных метастазов проводят ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов [1, 2, 6–11].

Лечение, профилактика, прогноз

Профилактика при ЭК предполагает ряд мероприятий, применение которых должно способствовать снижению частоты ее возникновения – это обрезание крайней плоти, тщательная интимная гигиена, устранение других триггеров (см. раздел «Эпидемиология и факторы риска»). При последующем (диспансерном) наблюдении необходимо проводить клинический осмотр и ультразвуковое исследование лимфатических узлов [1, 2, 6, 9–11].

Исторически сложившимся основным методом лечения рака полового члена является хирургическое. Возможны различные его варианты – от пениэктомии до органосохраняющего иссечения новообразования. Выбор оптимального объема хирургического вмешательства может зависеть от величины органа, места расположения опухоли, ее размеров, глубины инвазии и степени дифференцировки [1, 2, 7, 9, 15]. При этом необходимо учитывать, что пениэктомия является калечащей операцией с сильнейшими психотравматическими последствиями. Накоплен достаточный опыт абляции ЭК с помощью CO₂-лазеров. Имеются сообщения об эффективной криодеструкции жидким азотом (с повторными курсами), химической деструкции с наружным применением цитостатических средств – 5% 5-фторурациловой, 30% проспидиновой мази, имиквимода. Деструкцию, как правило, проводят с использованием инфильтративной анестезии, и требуется последующее применение топических антисептических и ранозаживляющих средств [1, 2, 9]. В исключительных случаях альтернативным методом является лучевая терапия, при которой используют рентгеновское излучение низкого напряжения (40–60 Гр, фракциями в разовых дозах по 3–5 Гр, 20 кВ) [1, 2, 9].

В настоящее время сложилось доказательное мнение, что электрокоагуляция и химиодеструкция не могут быть использованы для лечения больных ЭК, так как их применение сопровождается большим числом воспалительных и трофических осложнений, вследствие чего легко пропустить трансформацию в инвазивную карциному [1, 2].

В последние годы появились сообщения об эффективном применении различных вариантов фотодинамической терапии (ФДТ) с системной и наружной фотосенсибилизацией [1, 2, 6, 9, 14, 17–23]. ФДТ относится к органосберегающим и перспективным

методам лечения, однако отсутствуют указания на международные исследования, соответствующие высокой степени доказательности [1, 2].

Метод ФДТ основан на применении фотосенсибилизаторов (ФС; веществ, чувствительных к свету) и низкоинтенсивного лазерного излучения или источника света на основе сверхярких диодов с длиной волны, при которой происходит максимальное поглощение ФС. Фотодинамический эффект состоит из трех последовательных этапов – активации ФС под действием источника света; химической реакции активированного ФС с образованием активных (в том числе синглетных) форм кислорода внутри клетки-мишени и ее ответа; реакции «хозяина» (ответ окружающей ткани). Возникающая в результате фотодинамической реакции цитотоксичность приводит к некрозу (с разрушением клеточной стенки) или апоптозу клетки-мишени с окислительной деструкцией митохондрий. К клеткам-мишеням относятся видоизмененные клетки ткани, утратившие дифференцировку, обладающие повышенной митотической активностью, с дефицитом внешних мембран и внутриклеточных органелл. Реакция организма заключается в удалении остатков клеточных структур при апоптозе или в воспалительной реакции при удалении поврежденных клеток в результате некроза и восстановления окружающих тканей [14, 17–19, 24–28].

ФДТ как органосберегающая методика быстро завоевала свое место в онкологии для лечения рака различной локализации, в том числе и его кожных форм [6, 9, 14]. Ограничением применения методики ФДТ длительное время являлась необходимость парентерального введения ФС, а также системного наркоза и, соответственно, госпитализации больного: примером может стать ФДТ с гемопорфирином, фотофрином II и Фотосенсом [14, 17, 18, 24, 25]. В последние годы появились сообщения об эффективности ФДТ с наружными гелями на основе аминолевулиновой и метиламинолевулиновой кислот [6, 9, 17, 18, 20–22]. Однако некоторые методики, сопровождающиеся высокой энергетической нагрузкой (до 150 Дж/см²), также требуют госпитализации и наркоза [9, 14, 18]. Одной из важнейших задач развития ФДТ является разработка ФС, обладающих хорошим накопительным эффектом, низкой фототоксичностью и быстрым выведением из организма. В последние десятилетия была разработана и успешно использована технология извлечения из органического сырья трисмеглюминовой соли хлорина Е6. Это мощный ФС с полосой поглощения в красном спектре с длиной волны 660 ± 2 нм и высокой пенетрационной способностью, что позволяет проникать в кожу при наружном нанесении на глубину до 7 мм. На его основе созданы ФС нового поколения – Фотохлорин и Фотодитазин, что дает возможность применения ФДТ в дневном стационаре и амбулаторно [6, 14, 17, 18, 23, 29].



Рис. 1. Клинические особенности эритроплазии Кейра.

- а* – линейно расположенные папулы на головке и венечной бороздке, пленочный налет;
б – диффузное поражение головки и внутреннего листка крайней плоти;
в – начальные проявления эритроплазии Кейра на головке и крайней плоти: поверхностные глянцевидные элементы;
г – диффузное поражение головки с распространением на венечную бороздку, выраженный пленочный налет.

Наш опыт включает наблюдение за 9 больными ЭК в возрасте от 24 до 62 лет (средний возраст 40 ± 11 лет) в период 2015–2020 гг., из них 4 страдали системным заболеванием – сахарным диабетом 2-го типа с метаболическим синдромом. У всех больных сохранена крайняя плоть. При дополнительном обследовании выявлены сопутствующие заболевания урогенитальной сферы: хронический простатит – у 4, доброкачественная гипер-

плазия предстательной железы – у 3, в анамнезе кандидозный баланопостит – у 3, баланопостит, обусловленный гарднереллами, – у 1, генитальный герпес – у 1, уретриты, вызванные хламидиями, уреаплазмами, – у 2.

Локализация высыпаний у 2 больных была на головке полового члена (при этом у одного с распространением на губки наружного отверстия уретры), на венечной бороздке крайней плоти – у 7 (рис. 1, *а–г*).

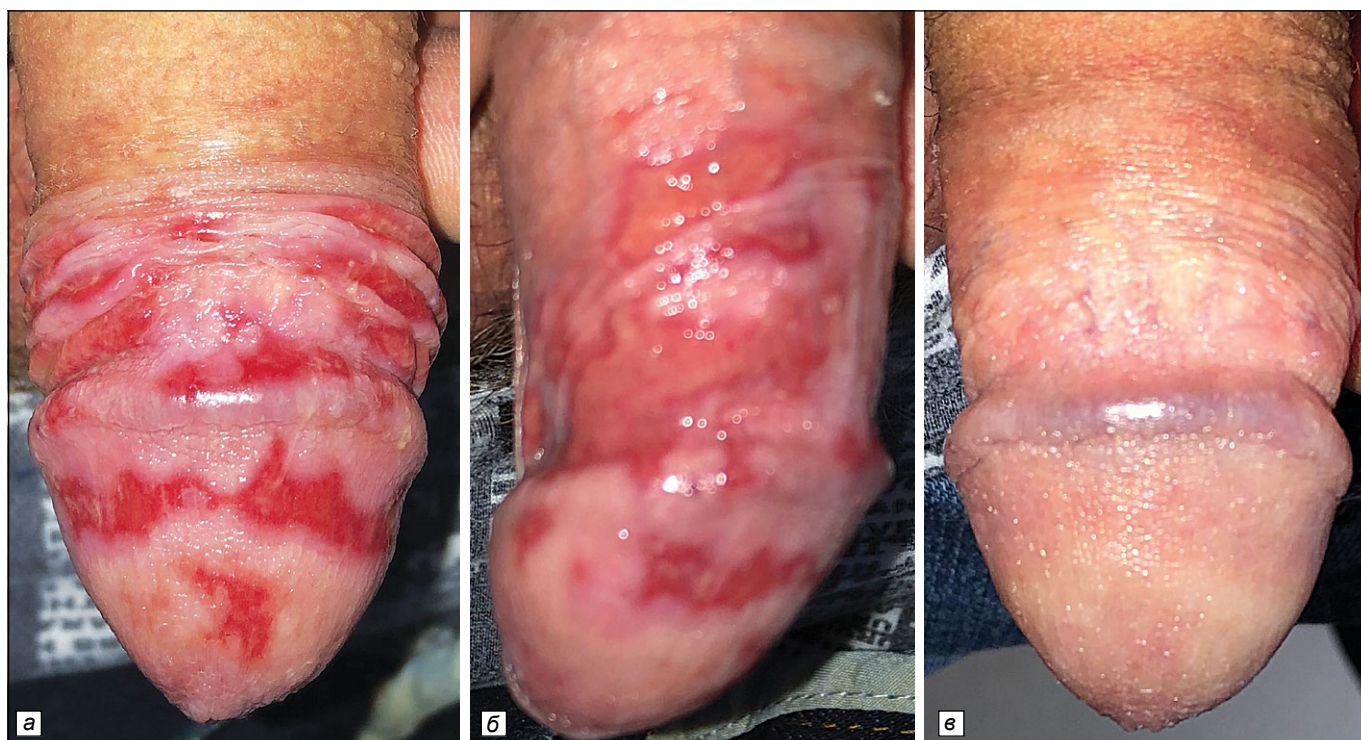


Рис. 2. Больной С., 43 года. Эритроплазия Кейра. Поражение головки и внутреннего листка крайней плоти.

а – клиническая картина при поступлении; цирцинарные папулезные элементы;

б – «лакированные» папулы, симулирующие эрозивные дефекты; в – через 3 нед от начала лечения.

Больные получали системно бетаметазона дипропионат, на курс 3 инъекции, наружно – метилпреднизолона ацепонат или клобетазол в виде мази. Системное лечение проводили по мере рецидивирования высыпаний ЭК 1–2 раза в год, наружное – в течение 1–2 мес до разрешения высыпаний. В период 2018–2020 гг. 4 больных получали в комплексном лечении курсы ФДТ с гелем, ФС – Фотодитазин.

Гель Фотодитазин (димеглюмин хлорин Е6; регистрационное удостоверение № ФСР 2012/130043 от 23.02.2012) рекомендован для применения в онкологии как средство «L 01 XD: сенсibilизирующие препараты, используемые для фотодинамической (лучевой) терапии»; фармакологическая группа – «Другие противоопухолевые препараты». Спектр применения: различные формы рака, в том числе злокачественные образования вульвы – плоскоклеточный рак (шифр С.512 по МКБ-10). При аппликационном нанесении препарата в виде 0,5% геля он способен быстро и в большой концентрации пенетрировать в пораженную ткань, накапливаться в ней без взаимодействия с окружающими тканями. Возможность активной субстанции геля захватывать подводимую световую энергию в диапазоне 660 ± 2 нм, направлять ее в измененные тканевые структуры предотвращает внутритканевое диффузное расслоение пучка света, что способствует более глубокому световому воздействию и предупреждает возникновение локальной гипертермии здоровых

тканей и боли во время процедуры, а быстрое выведение после аппликации не приводит к фототоксичности [14, 17, 23, 25, 29].

Приводим **клинический пример** применения ФДТ с наружным гелем-фотосенсибилизатором (димеглюмин хлорин Е6) у одного из 9 наблюдаемых с эритроплазией Кейра головки и внутреннего листка крайней плоти полового члена.

Больной С., 43 года, 28.05.2018 обратился к врачу-дерматовенерологу поликлиники ООО «Профессорская клиника» г. Твери (клиническая база кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии Тверского ГМУ Минздрава России) с жалобами на высыпания на половом члене в течение 2 мес. Высыпания сопровождалась незначительной болезненностью при туалете и механическом сдвигании крайней плоти. Ранее больной без эффекта лечился у уролога и дерматовенеролога в клиниках г. Твери по поводу кандидозного баланопостита и «неспецифического» баланопостита. При клиническом осмотре: папулезные высыпания на головке полового члена и внутреннем листке крайней плоти залегают на фоне неизменной кожи, с четкими границами, неправильных очертаний, размером от лентикулярных до нумулярных. Поверхность ярко-красного цвета, блестящая, глянцевая; по периферии – края несколько приподняты. Пальпация слабоболлезненная, движение крайней плоти болезненное; консистенция папул – плотноватая (рис. 2, а, б). Органы мошонки

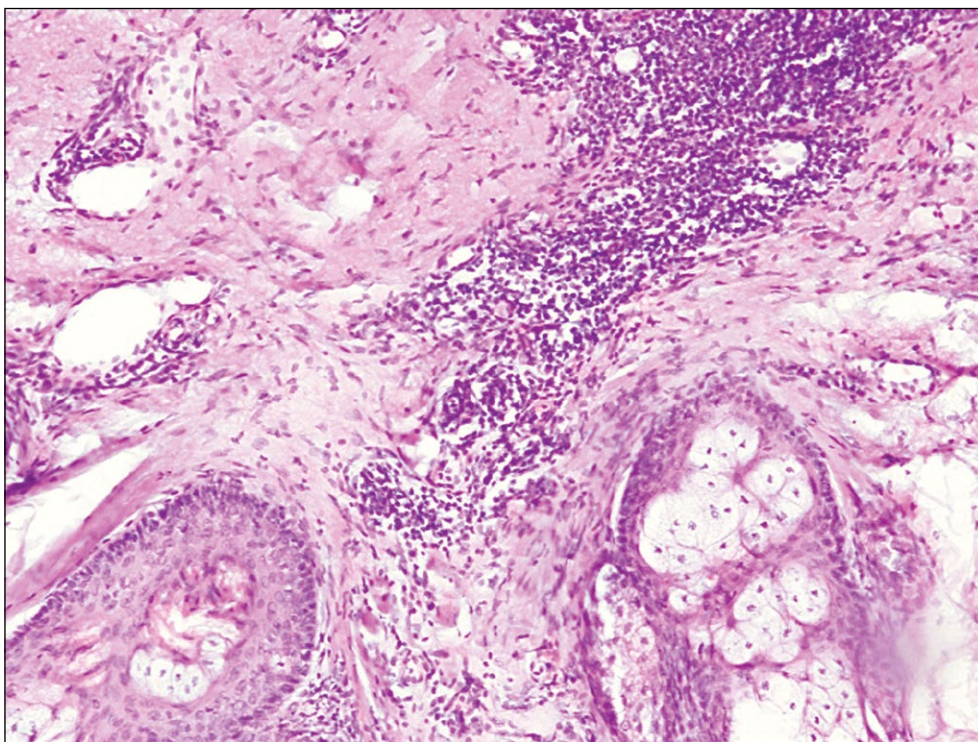


Рис. 3. Тот же больной. Гистологическая картина биоптата кожи с края поражения. Наблюдаются неравномерный акантоз, гипер- и паракератоз, многоядерные атипичные клетки с митозами; в дерме – периваскулярные инфильтраты с плазматическими клетками, сосуды расширены. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

без патологии. Регионарные (паховые) лимфатические узлы не пальпируются.

Дополнительные исследования. С поверхности элементов на головке и крайней плоти, а также из уретры взяты соскобы, материал исследован методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени: трихомонады, грибы *Candida* spp., ВПГ-2, ВПЧ-8, -16, -39, -51, хламидии, уреаплазмы не обнаружены.

При ультразвуковом исследовании: трансректально – явления хронического простатита; лимфатические паховые узлы не увеличены. Гистологическое исследование: неравномерный акантоз, участки гипер- и паракератоза; многоядерные атипичные клетки с вакуолизированной цитоплазмой, гиперхромированными ядрами, с признаками митозов. В дерме обнаружено расширение сосудов, лимфоцитарные инфильтраты с плазматическими клетками (рис. 3).

Заключение: морфологическая картина соответствует эритроплазии Кейра (*carcinoma in situ*).

Больному назначено системное противовоспалительное лечение: бетаметазона дипропионат внутримышечно по 1 мл в 7 дней, на курс 3 инъекции. На область поражения ЭК проводили инфракрасное облучение в диапазоне 660 ± 2 нм, интенсивностью 50 Дж/см² с помощью лазерного аппарата «Латус-Т» (регистрационный № ФСР 2010/09207, Россия) с предварительным нанесением геля ФС на основе хлорина Е6 (димеглюмин хлорин Е6).

Методика проведения ФТД. Головку и внутренний листок крайней плоти очищают с помощью влажной салфетки с физиологическим раствором, высушивают сухой салфеткой и на очаг поражения тонким слоем наносят гель ФС Фотодитазин; экспозиция геля – 10 мин [29]. Далее гель снимают салфеткой с физиологическим раствором, и поверхность вновь высушивают сухой салфеткой. Пораженный участок подвергается воздействию источника света в инфракрасном спектре с длиной волны 660 нм, энергетическим воздействием 50 Дж/см² в течение 10 мин [29]. Процедуры повторяли с кратностью 1 раз в 7 дней, на курс 5 процедур. Наружно на проявления ЭК в промежутках между сеансами ФТД, наносили мазь с клобетазолом. Далее, после регресса высыпаний, проводили поддерживающую ФТД 1 раз в мес (5 процедур), наружно использовали мазь, содержащую метилпреднизолона ацетат. Полный регресс высыпаний у больного отмечен через 2 нед, восстановление цвета и эластичности кожи – через 3 нед (см. рис. 2, в). Дальнейшее наблюдение за больным в течение 18 мес указало на стойкое излечение ЭК.

Таким образом, наблюдение за 9 больными ЭК в возрасте от 24 до 62 лет (средний возраст 40 ± 11 лет) указывает на более ранний возраст возникновения данного заболевания.

Наличие в анамнезе перенесенных баланопоститов кандидозной этиологии (у больных сахарным

диабетом) и вследствие гарднерелеза указывает на дополнительные факторы риска развития ЭК.

Данные литературы и собственный опыт успешного лечения ЭК указывают на перспективность применения ФДТ при неинвазивной эритроплазии Кейра в условиях дневного стационара и при амбулаторном лечении.

Применение для ФДТ наружного геля ФС на основе хлорина Е6 (димеглюмина хлорина) способствовало его усиленной пенетрации в ткани, сокращению экспозиции на коже, повышению эффективности метода. Процедура не сопровождается фототоксичностью, локальным воспалением и болью и, соответственно, не требует анестезии и дополнительного местного противовоспалительного и репаративного воздействия.

Для улучшения прогноза при ЭК необходимы дополнительные профилактические мероприятия: удаление крайней плоти, клиническое наблюдение за больным после лечения, ультразвуковое исследование регионарных (паховых) лимфатических узлов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. *Европейское руководство по лечению дерматологических болезней*. Пер. с англ. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2014.
2. Вольф К., Голдсмит Л.А., Стивен И., Кац С.И. и др. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. Пер. с англ. М.: изд. Панфилова; БИНОМ; 2012.
3. Дубенский В.В., Вавилов А.М., Гармонов А.А., Дубенский Вл.В. Опухоли кожи. В кн.: Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., ред. *Клиническая дерматовенерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. т. 2.
4. Дубенский В.В., Дубенский Вл.В. Опухоли кожи. В кн.: Бутов Ю.С., Скрипкин Ю.К., Иванов О.Л., ред. *Дерматовенерология. Национальное руководство*. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 772-805.
5. Ламоткин И.А. *Опухоли и опухолеподобные поражения кожи*. Атлас. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2006: 60-1.
6. Василевская Е.А., Ваданян К.Л., Дзыбова Э.М. Опыт применения фотодинамической терапии с метиламинолевулиновой кислотой при эритроплазии Кейра. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015; (5): 98-103.
7. Замятин О.А., Каприн А.Д., Подшивалов А.В. и др. Опыт лечения рака полового члена. *Андрология и генитальная хирургия*. 2001; (1): 96.
8. Micali G., Nasca M.R., Innocenzi D., Schwartz R.A. Penile cancer. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54(3): 369-91.
9. Филоненко Е.Г., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Углова А.Н. Клиническое наблюдение успешной фотодинамической терапии больного с эритроплазией Кейра. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2014; (2): 28-30.
10. Gerber G.S. Carcinoma in situ of the penis. *J. Urol.* 1994; 151(4): 829-33.
11. Kaye V., Zhang G., Dehner L.P., Fraley E.E. Carcinoma in situ of penis. Is distinction between erythroplasia of Queyrat and Bowen's disease relevant? *Urology*. 1990; 36(6): 479-82.
12. Schulze K., Schwartz R.A., Lambert W.C. Erythroplasia of Queyrat. *Am. Fam. Physician.* 1984; 29(4): 185-6.
13. Коляденко В.Г., Лисовский Н.М., Шанько А.М., Головченко Д.Я. Эритроплазия Кейра. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1979; (12): 32-5.
14. Лапченко А.С. Фотодинамическая терапия. Области применения и перспективы развития в отоларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2015; 80(6): 4-9.

15. Emerson R.E., Ulbright T.M., Eble J.N., Geary W.A., Eckert G.J., Cheng L. Predicting cancer progression in patients with penile squamous cell carcinoma: the importance of depth of invasion and vascular invasion. *Mod. Pathol.* 2001; 14(10): 963-8.
16. Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н. *Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи*. М.: Медицина; 1986.
17. Странадко Е.Ф. Основные этапы фотодинамической терапии в России. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2015; (1): 3-10.
18. Голдман М.П., ред. *Фотодинамическая терапия*. Пер. с англ. М.: Рид Элсивер, Практическая медицина; 2010.
19. Canti G., De Simone A., Korbelik M. Photodynamic therapy and the immune system in experimental oncology. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2002; 1(1): 79-80.
20. Fai D., Romano L., Cassano N., Vena G.A. Methyl-aminolevulinate photodynamic for the treatment of erythroplasia of Queyrat in 23 patients. *J. Dermatol. Treat.* 2012; 23(5): 330-2.
21. Feldmeyer L., Krausz-Enderlin V., Tondury B., Hafner J., French L.E., Hofbauer G.F. Methyl-aminolaevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of erythroplasia of Queyrat. *Dermatology*. 2011; 223(1): 52-6.
22. Stablts G.L., Stringer M.R., Robinson D.J., Ash D.V. Erythroplasia of Queyrat treated by topical aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Br. J. Dermatol.* 1999; 140(3): 514-7.
23. Torchinov A.M., Umakhanova M.M., Duvansky R.A., Duvansky V.A., Aubekirova M.A., Saddulayeva E.T. Photodynamic therapy of back-ground and precancerous diseases of uterine cervix with photosensitizers of chlorine raw. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2008; 5(Suppl. 1): 45-6.
24. Гейниц А.В., Сорокатый А.Е., Ягудаев Д.М., Тухманов Р.С. Фотодинамическая терапия. История создания метода и механизмы. *Лазерная медицина*. 2007; 11(3): 42-6.
25. Странадко Е.Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии. *Третий Всероссийский симпозиум «Фотодинамическая терапия»*. Москва, 11 ноября 1999 г. М.; 1999: 3-15.
26. Красновский А.А. Фотодинамическое действие синглетный кислород. *Биофизика*. 2004; 49(2): 305-21.
27. Gollnick S.O., Evans S.S., Baumann H., Owczarczak B., Maier P., Vaughan L., et al. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation. *Br. J. Cancer*. 2003; 88(11): 1772-9.
28. Шишкина О.Е., Бутакова Л.Ю., Иванченко Ю.О., Антонов С.С. Микробиологическое обоснование эффективности фотодинамической терапии. *Лазерная медицина*. 2013; 17(1): 35-7.
29. Дубенский В.В., Муравьева Е.С., Некрасова Е.Г. Эффективность фотодинамической терапии при ограниченных формах псориаза. В сборнике материалов V межвузовской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь и медицинская наука», Тверь, 22 ноября 2018. Тверь; 2018: 315-6. [Доступно по <http://repo.tvergma.ru/416/1/молодежь-наука-сайт-2018-2.pdf>. Дата доступа 12.11.2019]

REFERENCES

1. Katsambas A.D., Lotti T.M., eds. *European Handbook of Dermatological Treatments*. Springer; 2003.
2. Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrist B.A., Paller A.S., Leffell D.J., Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology General Medicine*. McGraw-Hill Companies; 2012.
3. Dubenskiy V.V., Vavilov A.M., Harmonov A.A., Dubenskiy V.I.V. Skin Tumors. In: Skripkin Yu.K., Butov Yu.S., eds. *Clinical Dermatovenereology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. vol. 2. (in Russian)
4. Dubenskiy V.V., Dubenskiy V.I.V. Skin Tumors. In: Butov Yu.S., Skripkin Yu.K., Ivanov O.L., eds. *Dermatovenereology. National leadership. Short ed.* (Electronic resource). Moscow: GEOTAR-Media; 2017: 772-805. (in Russian)
5. Lamotkin I.A. *Tumors and tumor-like skin lesions: Atlas*. Moscow: BINOM; Laboratoriya znaniy; 2006: 60-1. (in Russian)
6. Vasilevskaya E.A., Vardanyan K.L., Dzybova E.M. Experience of photodynamic therapy with methylaminolevulinic acid in Keir's erythroplasia. *Clinical dermatology and venereology*.

DERMATO-ONCOLOGY

- Russian Journal (Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya)*. 2015; 5: 98-103. (in Russian)
7. Zamyatin O.A., Kaprin A.D., Podshivalov A.V., et al. Experience in treating penile cancer. *Andrology and Genital Surgery. Russian Journal (Andrologiya i genitalnaya khirurgiya)* 2001; (1): 96. (in Russian)
 8. Micali G., Nasca M.R., Innocenzi D., Schwartz R.A. Penile cancer. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54(3): 369-91.
 9. Filonenko E.G., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Uglova A.N. Clinical observation of successful photodynamic therapy of a patient with Keir's erythroplasia. *Photodynamic Therapy and Photodiagnosics. Russian Journal (Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika)*. 2014; (2): 28-30. (in Russian)
 10. Gerber G.S. Carcinoma in situ of the penis. *J. Urol.* 1994; 151(4): 829-33.
 11. Kaye V., Zhang G., Dehner L.P., Fraley E.E. Carcinoma in situ of penis. Is distinction between erythroplasia of Queyrat and Bowen's disease relevant? *Urology*. 1990; 36(6): 479-82.
 12. Schulze K., Schwartz R.A., Lambert W.C. Erythroplasia of Queyrat. *Am. Fam. Physician*. 1984; 29(4): 185-6.
 13. Kolyadenko V.G., Lisovsky N.M., Shanko A.M., Golovchenko D.Ya. Erythroplasia of Keir. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 1979; (12): 32-5. (in Russian)
 14. Lapchenko A.S. Photodynamic therapy. The fields of applications and prospects for the further development in otorhinolaryngology. *Bulletin of Otorhinolaryngology. Russian Journal (Vestnik otorinolaringologii)*. 2015; 80(6): 4-9. (in Russian)
 15. Emerson R.E., Ulbright T.M., Eble J.N., Geary W.A., Eckert G.J., Cheng L. Predicting cancer progression in patients with penile squamous cell carcinoma: the importance of depth of invasion and vascular invasion. *Mod. Pathol.* 2001; 14(10):963-8.
 16. Tsvetkova G.M., Mordovtsev V.N. *Pathomorphological diagnostics of skin diseases*. Moscow: Medicina; 1986. (in Russian)
 17. Stranadko E.F. Main stages of photodynamic therapy in Russia. *Photodynamic Therapy and Photodiagnosics. Russian Journal (Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika)*. 2015; (1): 3-10. (in Russian)
 18. Goldman M.P., ed. *Photodynamic Therapy*. Red Elsvier; 2010.
 19. Canti G., De Simone A., Korbely M. Photodynamic therapy and the immune system in experimental oncology. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2002;1(1): 79-80.
 20. Fai D., Romano I., Cassano N., Vena G.A. Methyl-aminolevulinate photodynamic for the treatment of erythroplasia of Queyrat in 23 patients. *J. Dermatol. Treat.* 2012; 23(5): 330-2.
 21. Feldmeyer L., Krausz-Enderlin V., Tondury B., Hafner J., French L.E., Hofbauer G.F. Methyl-aminolaevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of erythroplasia of Queyrat. *Dermatology*. 2011; 223(1): 52-6.
 22. Stablts G.L., Stringer M.R., Robinson D.J., Ash D.V. Erythroplasia of Queyrat treated by topical aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Br. J. Dermatol.* 1999; 140(3):514-7.
 23. Torchinov A.M., Umakhanova M.M., Duvansky R.A., Duvansky V.A., Aubekirova M.A., Sadullaeva E.T. Photodynamic therapy of back-ground and precancerous diseases of uterine cervix with photosensitizers of chlorine raw. *Photodynamic Therapy and Photodiagnosics*. 2008; 5(Suppl. 1):45-6.
 24. Geinitz A.V., Sorokaty A.E., Yagudaev D.M., Tukhmanov R.S. Photodynamic therapy. The history and mechanisms of its action. *Laser Medicine. Russian Journal (Lazernaya Meditsina)*. 2007; 11(3): 42-6. (in Russian)
 25. Stranadko E.F. Mechanisms of action of photodynamic therapy. Third all-Russian Symposium "Photodynamic therapy". Moscow, 11 Nov 1999. Moscow; 1999: 3-15. (in Russian)
 26. Krasnovskii A.A. Photodynamic activity and singlet oxygen. *Biophysics. Russian Journal (Biofizika)*. 2004; 49(2): 305-21. (in Russian)
 27. Gollnick S.O., Evans S.S., Baumann H., Owczarczak B., Maier P., Vaughan L., et al. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation. *Br. J. Cancer*. 2003; 88(11):1772-9.
 28. Shishkina O.E., Butakova L.Yu., Ivanchenko Yu.O., Antonov S.S. Microbiological substantiation of the effectiveness of photodynamic therapy. *Laser Medicine. Russian Journal (Lazernaya Meditsina)*. 2013; 17(1):35-7. (in Russian)
 29. Dubensky V.V., Muravyova E.S., Nekrasova E.G. Effectiveness of photodynamic therapy in limited forms of psoriasis. Materials of the V interuniversity scientific and practical conference of young scientists "Youth and medical science". Tver, 22 Nov 2018. Tver; 2018: 315-6. [Available at: <http://repo.tvergma.ru/416/1/молодежь-наука-2018-2.pdf>. Access 12 Nov 2019]. (in Russian)

Тарасенко Г.Н.^{1,2}, Коленько Н.Г.^{3,4}, Тарасенко Ю.Г.⁴

Базально-клеточный рак кожи: современные клиничко-диагностические особенности и роль ранней диагностики

¹ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневецкого» Минобороны России, 143420, Московская область, г. Красногорск, Россия;

²Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», 125993, г. Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Россия;

⁴АО «Медси 2», Клиничко-диагностический центр «Медси на Красной Пресне», 123242, г. Москва, Россия

Ведущей локализацией в общей структуре онкологической заболеваемости в России у мужчин и женщин является кожа (12,6%). Базально-клеточный рак кожи – наиболее распространенная немеланоцитарная злокачественная эпителиальная опухоль кожи. Одной из основных задач современной медицины остается выявление опухолей кожи на ранних стадиях, что позволяет радикально излечивать эти заболевания. Осмотр пациента врачом-дерматологом необходимо дополнять неинвазивными методами диагностики.

Ключевые слова: злокачественные новообразования кожи; базально-клеточный рак; ранняя диагностика; скрининг.

Для цитирования: Тарасенко Г.Н., Коленько Н.Г., Тарасенко Ю.Г. Базально-клеточный рак кожи: современные клиничко-диагностические особенности и роль ранней диагностики. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020; 23(1): 12-16. DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020112-16>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.04.2020

Принята к печати 20.04.2020

Tarasenko G.N.^{1,2}, Kolenko N.G.^{3,4}, Tarasenko Yu.G.⁴

Basal cell skin cancer: modern clinical and diagnostic aspects and the role of early diagnostics

¹3 Central military clinical hospital of A.A. Vishnevskogo, Krasnogorsk, 143420, Russian Federation;

²Chair dermatology and cosmetology of the Russian Medical Academy Continuous Professional Formation, Moscow, 125993, Russian Federation;

³Russian University of Friendship of the People, Moscow, 117198, Russian Federation;

⁴Medsi 2, Medsi on Krasnaya Presnya, Clinical and Diagnostic Center, Moscow, 123242, Russian Federation

Skin cancer is the leading cancer type (12.6%) in both men and women in Russian Federation. Basal cell skin cancer is the most common non-melanoma, malignant epithelial skin tumor. The identification of skin tumors in the early stages is one of the priority purposes of modern medicine because it facilitates the radical treatment of these diseases. Notably, an examination by a dermatologist should be performed in conjunction with non-invasive diagnostic methods.

Key words: malignant neoplasms of the skin; basal cell cancer; early diagnosis; screening.

For citation: Tarasenko G.N., Kolenko N.G., Tarasenko Yu.G. Basal cell skin cancer: modern clinical and diagnostic features and the role of early diagnosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2020; 23(1): 12-16. (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020112-16>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 12 April 2020

Accepted 20 April 2020

Для корреспонденции:

Тарасенко Григорий Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент, «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, 143420, Россия. E-mail: drtarasenko@yandex.ru

For correspondence:

Grigoriy N. Tarasenko, MD, PhD, docent, 3 Central military clinical hospital n.a. A.A. Vishnevskogo, Krasnogorsk, 143003, Russian Federation. E-mail: drtarasenko@yandex.ru

Information about authors:

Tarasenko G.N., <http://orcid.org/0000-0001-6504-4782>, Scopus author ID 7003835041.

Злокачественные новообразования кожи занимают первое место в структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации и по темпам прироста имеют лидирующие позиции наряду со злокачественными опухолями легких и молочных желез. В России ведущей локализацией в общей структуре онкологической заболеваемости у мужчин и женщин является кожа (12,6%). В структуре заболеваемости злокачественными образованиями среди мужского населения России рак кожи находится на третьем месте после опухолей трахеи, бронхов, легкого и предстательной железы и составляет 10,3%, а среди женщин (14,6%) – на втором месте после опухолей молочной железы [1, 2].

Базально-клеточный рак кожи (БКРК) (син.: базалиома, базально-клеточная карцинома) впервые как нозологическая единица был описан А. Jacob в 1927 г. [3]. Это наиболее распространенная немеланоцитарная злокачественная эпителиальная опухоль кожи, состоящая из базалоидных клеток, характеризующаяся местнодеструктирующим ростом и редким метастазированием, менее чем в 0,5% случаев. Считают, что метастазирование происходит через 9–19 лет с момента возникновения опухоли [4]. Наиболее неблагоприятным прогностическим фактором метастазирования является гигантский размер опухоли [5, 6], иногда более 30 см [7]. Так, при размере до 3 см риск не превышает 1–2%, при более 5 см – возрастает до 25%, а если диаметр более 10 см, то риск метастазирования составляет около 50% и выше [8]. Гораздо чаще, в отличие от метастазирования, базалиомы рецидивируют. Частота рецидивов после хирургического лечения колеблется от 2 до 41% и зависит от размера и формы опухоли, ее локализации [9–11]. По нашим наблюдениям [7], метастазирование может наблюдаться в кости черепа с его деструкцией и пульсацией твердой мозговой оболочки, а также метастазами в ребра, правое бедро, грудной и поясничный отдел позвоночника.

В 80% случаев поражаются кожа лица и шеи. У 10–20% больных отмечаются множественные очаги базалиомы кожи [12]. По данным А.М. Вихерта и соавт. [13], локализация на волосистой части головы может достигать 94%.

По данным литературы, единого этиологического фактора для развития немеланомных опухолей кожи не существует [14]. Самым значимым фактором риска считают воздействие на кожу ультрафиолетового излучения, особенно длительная инсоляция. Наиболее частая локализация базалиом – лицо, волосистая часть головы, шея, верхняя половина туловища [15–18]. В 82,9% случаев очаги поражения кожи при БКРК локализируются на открытых участках кожных покровов, в 17,1% – на закрытых [12].

БКРК может возникать как на внешне неизменной коже, так и на фоне предшествующих факультативных и облигатных предраковых дерматозов;

как правило, встречается у лиц пожилого и старческого возраста, преимущественно старше 50 лет (на их долю приходится до 72–78%). Среднестатистический возраст пациентов составляет в среднем 64,4 года [11, 19]. Однако описываются отдельные случаи возникновения базалиом у молодых (2,5% у лиц моложе 40 лет) [20]. Известно также, что БКРК чаще развивается и протекает более агрессивно у иммуносупрессивных больных (лимфопролиферативные заболевания, СПИД, реципиенты трансплантата внутренних органов) [12].

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра [21] «другие злокачественные новообразования кожи» (C44) кодируются:

C44.0 Рак губы;

C44.1 Рак кожи века, включая спайку век;

C44.2 Рак кожи уха и наружного слухового прохода;

C44.3 Рак кожи других и неуточненных частей лица;

C44.4 Рак кожи волосистой части головы и шеи;

C44.5 Рак кожи туловища (включая кожу периаанальной области, кожу ануса и пограничную зону, кожу грудной железы);

C44.6 Рак кожи верхней конечности, включая область плечевого сустава;

C44.7 Рак кожи нижней конечности, включая область тазобедренного сустава;

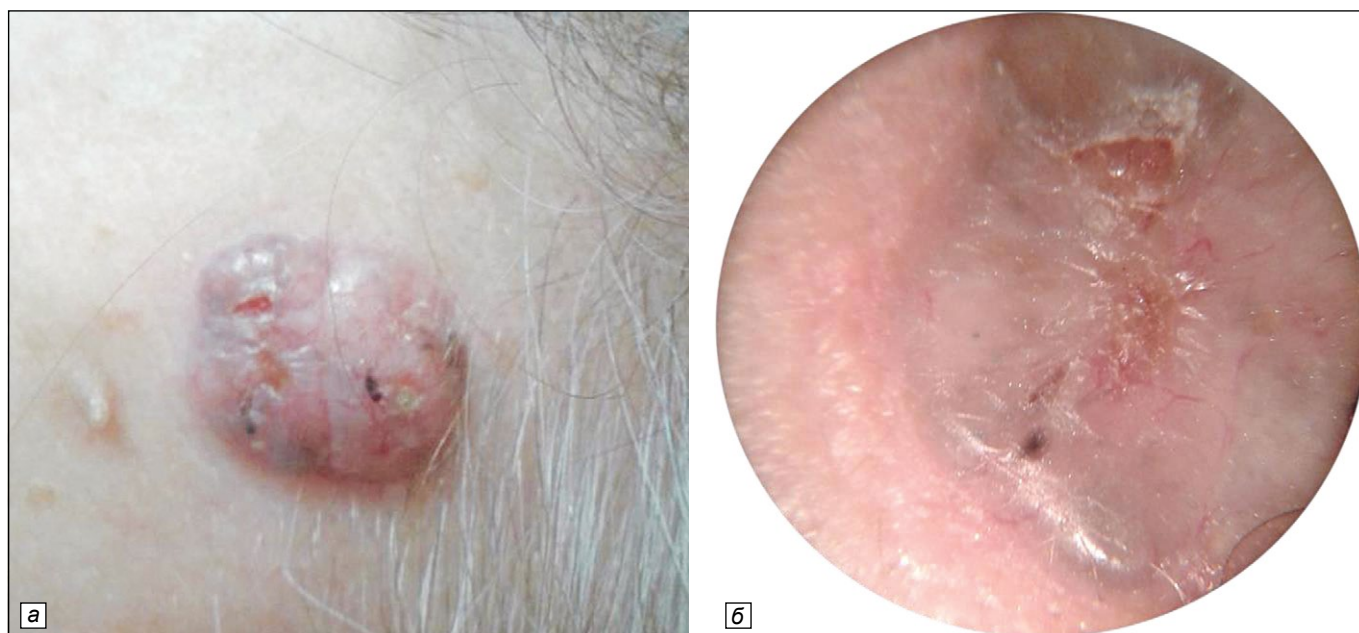
C44.8 Рак кожи, выходящий за пределы одной и более вышеуказанных локализаций;

C44.9 Рак кожи неуточненный.

Согласно новой Международной классификации опухолей ВОЗ от 2018 г. [22], базалиому относят к истинному раку, поскольку она обладает неудержимым ростом с инфильтрацией и деструкцией подлежащих тканей и склонностью к рецидивированию, и классифицируют следующим образом:

- Рак базально-клеточный 8090/3;
- Рак базально-клеточный узловой 8097/3;
- Рак базально-клеточный поверхностный 8091/3;
- Рак базально-клеточный микроузелковый 8097/3;
- Рак базально-клеточный инфильтрирующий 8092/3;
- Рак базально-клеточный склерозирующий, морфеоподобный 8092/3;
- Рак базально-плоскоклеточный, метатипический 8094/3;
- Рак базально-клеточный пигментный 8090/3;
- Рак базально-клеточный с саркоматоидной дифференцировкой 8092/3;
- Рак базально-клеточный с придатковой дифференцировкой 8090/3;
- Рак базально-клеточный фиброэпителиальный Пинкуса 8093/3.

БКРК развивается с одиночной полушаровидной папулы диаметром 2–5 мм плотноватой консистенции, четко отграниченной, застойно-розового цвета с перламутровым оттенком. Поверхность ее гладкая,



Больной М., 78 лет. Узловато-язвенная базалиома височной области слева.

а – клиническая картина узелково-язвенной базалиомы; *б* – дерматоскопическая картина образования.

восковидно-блестящая, покрыта телеангиэктазиями. Субъективные жалобы отсутствуют. Медленный серпигинирующий рост узелка в течение месяцев и даже лет приводит к формированию розеткообразной бляшки, размеры которой чаще не превышают 2–3 см в диаметре. По периферии опухолевого очага образуется валик, состоящий из мелких узелков (зона роста базалиомы), а центральная часть изъязвляется. Образовавшаяся язва покрывается кровянистой корочкой. После эпителизации очага остается белесоватый участок рубцовой атрофии с просвечивающимися сосудами на поверхности. При малейшей травматизации он легко кровоточит и вновь подвергается изъязвлению [23, 24].

Наиболее часто встречаемой клинической формой БКРК лица у взрослых людей является узловато-язвенная, которая выявляется в 38,3% случаев [19].

Приводим пример наблюдения узловато-язвенной базалиомы.

Пациент М., 78 лет, осмотрен дерматологом по поводу жалоб на наличие узлового образования в левой височной области. При осмотре выявлен узел более 1 см в диаметре, розового цвета, неправильной формы. Небольшое изъязвление (в верхней левой части образования), покрытое корочкой с явлениями шелушения (см. **рисунок, а**). Проведена дерматоскопия.

Дерматоскопическая картина (см. **рисунок, б**) – мягкое, легко смещающееся образование под дерматоскопом. На образовании имеются небольшая эрозия и чешуйка, единичные мелкие сосуды. Пигментной сетки, точек и глобул в образовании не выявлено.

Пациенту проведено удаление образования лазером. Рана зажила первичным натяжением без признаков воспаления. На месте удаления – нежный, розовый рубчик.

Одной из основных задач современной медицины остается выявление опухолей кожи на ранних стадиях, что позволяет радикально излечивать эти заболевания. Учитывая социальную и медицинскую значимость данной патологии, необходимо уделять внимание как профилактике, так и мероприятиям, направленным на раннюю диагностику рака кожи [25, 26].

Российские исследователи рекомендуют пациентам с целью ранней диагностики повторных опухолей кожи следующий режим обследования у врача-дерматолога: при наличии единичных очагов рака кожи – 1 раз в 3 мес в течение первых двух лет наблюдения, далее – 1 раз в год в течение 10 лет. После излечения множественных очагов рака кожи частота осмотра должна составлять 1 раз в 3 мес впервые 5 лет, затем 1 раз в 6 мес пожизненно [27].

По данным зарубежной литературы, мониторинг в течение первых двух лет после перенесенного рака кожи является наиболее важным и рекомендован каждые 6–12 мес, далее целесообразно снижение частоты обследования [15].

Осмотр пациента врачом-дерматологом необходимо дополнять неинвазивными методами диагностики – дерматоскопией, ультразвуковым исследованием. Наблюдение таких пациентов значительно облегчается при использовании автоматизированных систем для фиксации клинических и дерматоскопических изображений новообразований [24, 28].

DERMATO-ONCOLOGY

Использование дополнительных методов диагностики, таких как оптическая когерентная томография и гистология, может значительно улучшить диагностику БКРК по сравнению с клинической оценкой и дермоскопией [29].

Проблема онкологических заболеваний остается приоритетной для современного общества. Исследования в области онкологии относятся к числу наиболее актуальных и важных проблем современности. Анализ мировых и российских тенденций заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований показывает, что главными факторами снижения смертности являются скрининг и раннее выявление, а также своевременное лечение [30].

Таким образом, клинко-диагностические особенности играют важную роль в ранней диагностике, своевременном лечении, а также предотвращении метастазирования и рецидивов БКРК.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприна А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России; 2018.
- Каприна А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России; 2019.
- Скрипкин Ю.К., ред. *Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей*. М.: Медицина; 1996. т. 3.
- Молочков В.А., Снарская Е.С. К вопросу о метастазировании базально-клеточного и метатипического рака кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2003; 6(1): 9-11.
- Юцковский А.Д., Федорова Е.Б., Мельник Э.Н. Случай педжетоидной базалиомы. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 1998; 1(4): 21-2.
- Handa Y, Kato Y, Ishikawa H, Tomita Y. Giant superficial basal cell carcinoma of the scrotum. *Eur. J. Dermatol.* 2005; 15(3): 186-8.
- Тарасенко Г.Н., Максимов В.М., Аванесян А.Р., Бобров М.А., Кузьмина Ю.В. Гигантская базалиома метатипического типа волосистой части головы с деструкцией костей черепа и метастазами. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2008; 11(2): 4-7.
- Snow S.N., Sahl W.J., Lo J.S., Mohs F.E., Warner T., Dekkinga J.A., Feyzi J. Metastatic basal cell carcinoma: report of 5 cases. *Cancer*. 1994; 73(2):328-35.
- Снарская Е.С., Молочков В.А. *Базалиома*. М.: Практическая медицина; 2018.
- Herpelt M., von Braunmühl T., Berking C. What is new in basal cell carcinoma? *Hautarzt*. 2016; 67(11):876-83.
- Титов К.С., Михеева О.Ю., Красноруцкий А.В. *Злокачественные эпителиальные опухоли кожи. Методические рекомендации*. М.: ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова; 2018.
- Ежова М.Н., Снарская Е.С. *Базалиома кожи. Особенности клинической картины и лечение. Пособие для врачей*. М.: Бино; 2003.
- Вихерт А.М., Галил-оглы Г.А., Порошин К.К. *Атлас диагностических биопсий кожи*. М.: Медицина; 1973.
- Рак кожи базально-клеточный и плоскоклеточный. Клинические рекомендации. М.: Минздрав РФ; 2017. [Доступно по: <https://oncology-association.ru/docs/rak-kozhi-bazalnokletochnyj-i-ploskokletochnyj.pdf>. Ссылка активна на 12.02.2020].

- Bichakjian C.K., Olencki T., Aasi S.Z., Alam M., Andersen J.S., Berg D., et al. Basal cell skin cancer. Version 1.2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Comp. Canc. Netw.* 2016; 14(5): 574-97.
- Kasumagic-Halilovic E., Hasic M., Ovcina-Kurtovic N. A clinical study of basal cell carcinoma. *Med. Arch.* 2019; 73(6):394-8.
- Devine C., Srinivasan B., Sayan A., Ilankovan V. Epidemiology of basal cell carcinoma: a 10-year comparative study. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018; 56(2):101-6.
- Jones O.T., Ranmuthu C.K., Hall P.N., Funston G., Walter F.M. Recognising skin cancer in primary care. *Adv. Ther.* 2020; 37(1):603-16.
- Балахов С.И., Иорданишвили А.К., Черныш В.Ф., Рьжак Г.А., Дьяконов М.М. Возрастные особенности клинического течения базально-клеточного рака кожи лица. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2014; (4):35-9.
- Garcias-Ladaria J., Morales-Morato F.J., Cuadrado Roson M., Rocamora V. Basal cell carcinoma in young adults. *Actas Dermosifiliogr.* 2017; 108(4):376-7.
- International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. [Доступно по: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>. Ссылка активна на 31.02.2020].
- Elder D.E., Massi D., Scolyer R., Willemze R., eds. *WHO classification of skin tumors*. 4th ed. Lyon: IARC; 2018. vol. 11.
- Курдина М.И., ред. *Клинические рекомендации для врачей, оказывающих первичную медико-санитарную помощь. Кожные болезни*. М.: Медицина; 2008.
- Cameron M.C., Lee E., Hibler B.P., Barker C.A., Mori S., Cordova M., et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80(2):303-17.
- Модестов А.А., Семёнов Э.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Еремина Е.Н., Гаас Е.Н. Новые подходы к организации скрининга злокачественных новообразований кожи. *Сибирский онкологический журнал*. 2017; 16(2):61-5.
- Hoorens I., Vossaert K., Ongenae K., Brochez L. Is early detection of basal cell carcinoma worthwhile? Systematic review based on the WHO criteria for screening. *Br. J. Dermatol.* 2016; 174(6):1258-65.
- Курдина М.И., Виноградова Н.Н., Коленько Н.Г., Заев С.Н. Опухоли кожи и первично-множественные злокачественные новообразования. *Клиническая медицина*. 2009; 87(2):60-4.
- Краюшкин П.В. Возможности искусственного интеллекта в диагностике онкологических заболеваний кожи. *Косметика и медицина*. 2018; (3):90-9.
- Ahlgrimm-Siess V., Laimer M., Rabinovitz H.S., Oliviero M., Hofmann-Wellenhof R., Marghoob A.A., Scope A. Confocal microscopy in skin cancer. *Curr. Dermatol. Rep.* 2018; 7(2):105-18.
- Голивец Т.П., Коваленко Б.С. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке. *Научный результат. Серия «Медицина и фармация»*. 2015; 1(4):125-31. [Доступно по: <http://rmedicine.ru/journal/article/502/>. Ссылка активна на 12.02.2020].

REFERENCES

- Kaprina A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. *Malignant new growths in Russia in 2017 (disease and death rate)*. Moscow: P.A. Herzen Moscow Scientific Research Oncological Institute; 2018. (in Russian)
- Kaprina A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. *Malignant new growths in Russia in 2018 (disease and death rate)*. Moscow: P.A. Herzen Moscow Scientific Research Oncological Institute; 2019. (in Russian)
- Skripkin Yu.K., ed. *Skin and venereal diseases: A guide for doctors*. Moscow: Medicine; 1996. vol. 3.
- Molochkov V.A., Snarskaya E.S. On the issue of metastasis of the dermal basal cell carcinoma. *Russian Journal of Skin and*

- Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2003; 6(1):9-11. (in Russian)
5. Yutskovskiy A.D., Fedorova E.B., Melnik E.N. Case of pagetoid basal cell carcinoma. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 1998; 1(4):21-2. (in Russian)
 6. Handa Y., Kato Y., Ishikawa H., Tomita Y. Giant superficial basal cell carcinoma of the scrotum. *Eur. J. Dermatol.* 2005; 15(3):186-8.
 7. Tarasenko G.N., Maksimov V.M., Avanesyan A.R., Bobrov M.A., Kuzmina Yu.V. Giant basalioma of the metatypic type of the scalp with cranial osteodystrophy and metastases. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2008; 11(2):4-7. (in Russian)
 8. Snow S.N., Sahl W.J., Lo J.S., Mohs F.E., Warner T., Dekkinga J.A., Feyzi J. Metastatic basal cell carcinoma: report of 5 cases. *Cancer*. 1994; 73(2):328-35.
 9. Snarskaya E.S., Molochkov V.A. *Bazalioma*. Moscow: Practical Medicine; 2018. (in Russian)
 10. Heppt M., von Braunmuhl T., Berking C. What is new in basal cell carcinoma? *Hautarzt*. 2016; 67(11):876-83.
 11. Titov K.S., Mikheeva O.Yu., Krasnorutskiy A.V. *Cancerous epithelial tumors of the skin. Methodological recommendations*. Moscow: Loginov State Medical Research Center; 2018. (in Russian)
 12. Ezhova M.N., Snarskaya E.S. *Basal cell skin. Features of the clinical picture and treatment*. Moscow: Binom; 2003. (in Russian)
 13. Vikhert A.M., Galil-Ogly G.A., Poroshin K.K. Atlas diagnostic Atlas of diagnostic biopsies of the skin. Moscow: Medicina; 1973. (in Russian)
 14. *Basal cell and squamous cell skin cancer. Clinical recommendations*. Moscow: Ministry of health of the Russian Federation; 2017. [Available at: <https://oncology-association.ru/docs/rak-kozhi-bazalnokletochnyj-i-ploskokletochnyj.pdf>. Access 12 Febr 2020].
 15. Bichakjian C.K., Olencki T., Aasi S.Z., Alam M., Andersen J.S., Berg D., et al. Basal cell skin cancer. Version 1.2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Comp. Canc. Netw.* 2016; 14(5):574-97.
 16. Kasumagic-Halilovic E., Hasic M., Ovcina-Kurtovic N. A clinical study of basal cell carcinoma. *Med. Arch.* 2019; 73(6):394-8.
 17. Devine C., Srinivasan B., Sayan A., Ilankovan V. Epidemiology of basal cell carcinoma: a 10-year comparative study. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018; 56(2):101-6.
 18. Jones O.T., Ranmuthu C.K., Hall P.N., Funston G., Walter F.M. Recognising skin cancer in primary care. *Adv. Ther.* 2020; 37(1):603-16.
 19. Balakhonov S.I., Iordanishvili A.K., Chernysh V.F., Ryzhak G.A., Dyakonov M.M. Age-related clinical features of basal cell skin carcinoma. *Kursk scientific and practical bulletin Men and his health. Russian Journal (Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik Chelovek i ego zdorovie)*. 2014; (4):35-9. (in Russian)
 20. Garcias-Ladaria J., Morales-Morato F.J., Cuadrado Roson M., Rocamora V. Basal cell carcinoma in young adults. *Actas Dermosifiliogr.* 2017; 108(4):376-7.
 21. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*. [Available at: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>. Access 31 Febr 2020].
 22. Elder D.E., Massi D., Scolyer R., Willemze R., eds. *WHO classification of skin tumors*. 4th ed. Lyon: IARC; 2018. vol. 11.
 23. Kurdina M.I., ed. *Clinical recommendations for primary care physicians. Skin diseases*. Moscow: Medicine; 2008. (in Russian)
 24. Cameron M.C., Lee E., Hibler B.P., Barker C.A., Mori S., Cordova M., et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80(2):303-17.
 25. Modestov A.A., Semyonov E.V., Zukov R.A., Slepov E.V., Eremina E.N., Gaas E.N. New approaches to the organization of skin cancer screening. *Siberian Journal of Oncology. Russian Journal (Sibirskiy onkologicheskii zhurnal)*. 2017; 16(2): 61-5. (in Russian)
 26. Hoorens I., Vossaert K., Ongenaes K., Brochez L. Is early detection of basal cell carcinoma worthwhile? Systematic review based on the WHO criteria for screening. *Br. J. Dermatol.* 2016; 174(6):1258-65.
 27. Kurdina M.I., Vinogradova N.N., Kolenko N.G., Zaev S.N. Skin tumours and primary multiple malignant neoplasms. *Clinical medicine. Russian Journal (Klinicheskaya meditsina)*. 2009; 87(2):60-4. (in Russian)
 28. Krayushkin P.V., Краюшкин П.В. Possibilities of artificial intelligence in the diagnosis of skin cancer. *Cosmetic and medicine. Russian Journal (Kosmetika i meditsina)*. 2018; 5(3):90-9. (in Russian)
 29. Ahlgrim-Siess V., Laimer M., Rabinovitz H.S., Oliviero M., Hofmann-Wellenhof R., Marghoob A.A., Scope A. Confocal microscopy in skin cancer. *Curr. Dermatol. Rep.* 2018; 7(2): 105-18.
 30. Golivets T.P., Kovalenko B.S. Analysis of world and Russian trends in cancer incidence in the twenty-first century. *Research Result. Medicine and Pharmacy Series. Russian Journal (Nauchnyy rezultat. Seriya «Meditsina i farmatsiya»)*. 2015; 1(4):125-31. (in Russian) doi:10.18413/2313-8955-2015-1-4-125-131. [Available at: <http://rmedicine.ru/journal/article/502/>. Access 12 Febr 2020].

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

© ОЛИСОВА О.Ю., АНПИЛОГОВА Е.М., 2020

*Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М.***Новые возможности в лечении доброкачественной лимфопазии кожи**

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

Представлены результаты собственного исследования эффективности фотодинамической терапии у больных доброкачественной лимфопазией кожи (ДЛК). В исследование были включены 5 больных с клинически и лабораторно подтвержденным диагнозом ДЛК. Эффективность лечения определяли по индексу модифицированной шкалы оценки тяжести поражения кожи (mSWAT). Сеансы фотодинамической терапии с длиной волны 665 ± 10 нм проводили по методике облучения 1 раз в нед с предварительным местным нанесением фотосенсибилизатора. Курс состоял из 4 ± 2 процедур. В результате проведенной терапии у 4 (80%) больных достигнута полная ремиссия (редукция mSWAT на 95–100%), у 1 (20%) больной – частичная ремиссия (редукция mSWAT на 63%). Проведенные исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность фотодинамической терапии в лечении доброкачественной лимфопазии кожи.

Ключевые слова: псевдолимфома кожи; доброкачественная лимфопазия кожи; диагностика; фотодинамическая терапия.

Для цитирования: Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Новые возможности в лечении доброкачественной лимфопазии кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020; 23(1): 17–22. DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020117-22>

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Поступила 04.04.2020
Принята к печати 20.04.2020

*Olisova O. Yu., Anpilogova E. M.***New opportunities in the treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia**

Department of Dermatology and Venerology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

Here, we present the results of our research regarding the efficacy of photodynamic therapy (PDT) in cutaneous lymphoid hyperplasia (CLH). We observed five patients with CLH. The diagnoses were confirmed both clinically and through laboratory testing. The response to treatment was defined by the index of the modified assessment of the severity of the skin lesions scale (mSWAT). PDT (665 ± 10 nm) with topical photosensitizer application was performed once a week. The PDT course consisted of 4 ± 2 sessions. After the therapy, complete remission was achieved in four patients (80%; mSWAT 95–100%) and partial remission in one patient (20%; mSWAT 63%). Thus, PDT proved to be an effective and safe method for treating CLH.

Key words: cutaneous pseudolymphoma; cutaneous lymphoid hyperplasia; diagnosis; photodynamic therapy.

For citation: Olisova O. Yu., Anpilogova E. M. New opportunities in the treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2020; 23(1): 17–22. (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020117-22>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Received 04 April 2020
Accepted 20 April 2020

Для корреспонденции:

Олисова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия. E-mail: olisovaolga@mail.ru

For correspondence:

Olga Yu. Olisova, MD, PhD, DSc, Head of Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: olisovaolga@mail.ru

Information about authors:

Olisova O. Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; Anpilogova E. M., <https://orcid.org/0000-0001-9478-5838>

Псевдолимфома кожи – реактивный дерматоз, возникающий в ответ на воздействие экзогенных или эндогенных факторов и характеризующийся гистологическим, а подчас и клиническим сходством со злокачественной лимфомой кожи, но отличающийся доброкачественным течением с тенденцией к спонтанному регрессу.

Несмотря на то, что изучение псевдолимфом кожи насчитывает почти полуторавековую историю, единой классификации данной патологии не разработано до сих пор, а ее новые варианты появляются почти каждый год. В зависимости от типа преобладающих в инфильтрате лимфоцитов выделяют Т- и В-клеточные псевдолимфомы кожи. В-клеточные псевдолимфомы кожи представлены, по сути, только одним заболеванием – доброкачественной лимфоплазией кожи (ДЛК) [1].

Развитию ДЛК чаще всего способствуют экзогенные факторы: например, длительное давление и трение (ношение очков), длительный контакт с металлами (украшения из золота, никеля), татуировки, перманентный макияж, инъекции лекарственных препаратов, травмы, укусы насекомых, пиявок, инфекционные агенты (*Sarcoptes scabiei*, *Borrelia burgdorferi*, *Varicella zoster virus*). В случаях когда идентифицировать провоцирующий фактор невозможно, говорят об идиопатической ДЛК. Заболевание встречается одинаково часто как у мужчин, так и у женщин в любом возрасте. Клиническая картина ДЛК представлена чаще одиночной папулой или одиночной бляшкой. Папулы, возникающие в результате укусов, ужаливаний и инвазий насекомых, могут иметь распространенный характер и сопровождаться зудом [1, 2].

Диагностика ДЛК основывается прежде всего на клинико-анамнестических данных (экзогенный провоцирующий фактор; существование в течение длительного времени – месяцы и годы – папул, бляшек или узлов без признаков генерализации, нередко спонтанный регресс высыпаний; отсутствие системных признаков) и данных лабораторных исследований [1]. Основными диагностическими критериями для верификации диагноза ДЛК считаются иммуногистохимическое выявление легких цепей иммуноглобулина κ и λ , а также поликлональность по перестройке тяжелых иммуноглобулиновых цепей с помощью полимеразной цепной реакции [1]. Тем не менее иногда встречаются случаи трансформации ДЛК в В-клеточную лимфому кожи [2], особенно в тех случаях, когда речь идет о постоянной антигенной стимуляции, например красителем при татуаже.

Лечение ДЛК представляет определенные трудности. Вместе с тем на данный момент нет опубликованных официальных клинических рекомендаций. Реактивный характер заболевания обуславливает его

регресс при устранении провоцирующего фактора, но найти его не всегда представляется возможным, что делает поиск эффективного и безопасного лечения ДЛК актуальной задачей. По данным литературы, список применяемых лекарственных средств обширен.

S. Tomaг и соавт. [3] сообщают об успешном применении интерферона α -2b. Препарат вводили внутривенно в дозе 1 млн ЕД 1 раз в 2 нед. Полный регресс высыпаний был достигнут через 4 нед.

Американские ученые из Университета Вандербильта [4] одними из первых опубликовали данные об эффективности гидроксихлорохина в дозе 400 мг в день. Уже через несколько дней применения бляшки в очаге поражения значительно уменьшились в размерах и уплостились.

Британские дерматологи описали эффективность местного применения 0,1% такролимуса у пожилой пациентки с давностью заболевания 15 лет. Незначительное улучшение было отмечено через 3 мес от начала лечения, а полный регресс высыпаний – через 8 мес [5].

Одним из самых эффективных методов лечения является внутривенное введение комбинированного препарата (дипроспан), включающего бетаметазона дипропионат и бетаметазона динатрий фосфат. Препарат вводят из расчета 0,5 мл/см² с интервалом 1 нед. При распространенных высыпаниях проводят внутримышечные инъекции по 2 мл суспензии, также с недельным интервалом до полного регресса клинических проявлений. Обычно хватает 2–3 инъекций с суммарной дозой препарата 4–6 мл [1]. Однако в связи с частой встречаемостью стероидофобии, противопоказаний к назначению глюкокортикостероидных препаратов остаются пациенты, которым необходимы новые методы лечения.

Имеются единичные данные о лечении ДЛК биологическими препаратами. Сообщается об эффективности ритуксимаба (анти-CD20-моноклональное антитело) при введении в очаг лимфоплазии в дозе 10 мг/мл 1 раз в нед в течение 18 нед [6].

В случае когда медикаментозное лечение оказывается неэффективным, прибегают к более агрессивным методам – хирургическому иссечению, криохирургии [7]. Иногда излечение ДЛК наступает при иссечении солитарных образований во время взятия биопсийного материала [1].

В особо резистентных случаях, когда хирургическое лечение неприемлемо по эстетическим соображениям ввиду большой площади поражения или его локализации на видимых участках тела, назначают рентгенологическое облучение [8].

Интерес представляет лечение ДЛК методом фототерапии. Бразильские дерматологи [9] сообщают об эффективном сочетании ПУВА-терапии

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

Характеристика больных доброкачественной лимфоплазией кожи, получавших фотодинамическую терапию

Больные	Пол	Возраст, лет	Длительность доброкачественной лимфоплазии кожи, мес	Количество сеансов фотодинамической терапии	Клинический ответ
Больная К.	Женский	70	11,5	4	Полная ремиссия
Больная Р.	Женский	46	6	2	Полная ремиссия
Больной М.	Мужской	23	3	2	Полная ремиссия
Больная Л.	Женский	71	8	3	Полная ремиссия
Больная С.	Женский	78	91	6	Частичная ремиссия

(от *англ.* psoralen and ultraviolet A – псорален и длинноволновое ультрафиолетовое излучение) и триамцинолона. Всего было проведено 13 сеансов ПУВА с суммарной дозой 58,65 Дж/см² и выполнено 5 инъекций триамцинолона в дозе 40 мг/мл каждые 10–15 дней.

Отдельного внимания заслуживает фотодинамическая терапия (ФДТ), принцип действия которой основан на взаимодействии фотосенсибилизатора, света определенной волны и молекулярного кислорода.

В литературе имеются единичные публикации по применению ФДТ при ДЛК. К. Mikasa и соавт. [10] и Н. Takeda и соавт. [11] отметили значительное улучшение кожного процесса после ФДТ с аминолевулиновой кислотой. Этот результат подтвердили и американские дерматологи [12]. Опубликованных ранее работ по ФДТ ДЛК в России мы не нашли.

Приводим результаты собственного исследования.

Материал и методы

Под нашим наблюдением в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова находились 5 больных ДЛК (см. **таблицу**). Диагноз ДЛК устанавливали на основании анамнестических данных, клинической картины патологического процесса с учетом модифицированной шкалы оценки тяжести поражения кожи (modified Severity Weighted Assessment Tool, mSWAT); при необходимости – результатов морфологического исследования биопсии кожи; иммуногистохимического исследования с изучением экспрессии легких цепей иммуноглобулина.

Перед началом лечения все пациенты были обследованы: противопоказаний к проведению ФДТ (повышенная фоточувствительность, повышенная чувствительность к фотосенсибилизатору, системные заболевания в стадии декомпенсации, тяжелые психические расстройства, беременность) не выявлено.

В клинике больным проводили ФДТ с использованием диодной лампы серии «Латус-Т Маска» (ООО «Аткус», Россия) с длиной волны 665 ± 10 нм и фотосенсибилизатора хлорин Е6 по методике облучения очага поражения в течение 40 мин 1 раз в нед с предварительным аппликационным нанесением геля фотосенсибилизатора на 30 мин из расчета 1 мл геля на 2 см².

Полная ремиссия подразумевала 100% исчезновение кожных проявлений, частичная ремиссия – снижение баллов по шкале mSWAT (не менее 50% по сравнению с исходным обследованием). Снижение показателя по шкале mSWAT менее 50% соответствовало стабилизации кожного процесса.

Результаты

Возраст больных ДЛК на момент начала лечения составил от 23 до 78 лет (средний возраст 57,6 года). Среди пациентов были 1 мужчина (20%) и 4 женщины (80%) с давностью заболевания от 3 до 91 мес. У 2 больных развитие ДЛК было вызвано предшествующей гирудотерапией, у 2 пациентов высыпания развились после перенесенной чесотки, у 1 больной установить провоцирующий фактор не удалось (идиопатическая ДЛК).

Клиническая картина была представлена немногочисленными четко очерченными полусферическими папулами розоватого цвета с синюшным оттенком размером от 0,5 до 0,8 см в диаметре, с гладкой поверхностью. В 4 наблюдениях, связанных с предшествующей гирудотерапией и перенесенной чесоткой, отмечался умеренный зуд.

У 4 из 5 пациентов диагноз был установлен клинико-анамнестически, в случае идиопатического процесса ДЛК была подтверждена по результатам гистологического исследования и выявления экспрессии к и λ цепей иммуноглобулина иммуногистохимическим методом. Таким образом, диагноз ДЛК был верифицирован у всех участников исследования.



Рис. 1. Больная К., 70 лет (см. **таблицу**). Доброкачественная лимфоплазия кожи после гирудотерапии.
а – до лечения; б – после 4 сеансов фотодинамической терапии.

Курс лечения состоял из 4 ± 2 процедур. В результате проведенной терапии у 4 больных отмечена редукция индекса mSWAT на 95–100%, что соответствовало полной клинической ремиссии в виде регресса кожных высыпаний (см. **таблицу**, **рис. 1–3**). У 1 больной снижение индекса mSWAT составило 52%, что проявлялось уменьшением площади и яркости кожных проявлений, и было расценено как частичная ремиссия. Наиболее выраженный положительный эффект наблюдался у

больных с давностью заболевания менее 1 года и установленным этиологическим фактором (в 4 из 5 случаев).

Все пациенты отметили хорошую переносимость терапии и отсутствие побочных эффектов. Достигнутое состояние полной ремиссии сохранялось в течение 8 мес наблюдения, больной с частичной ремиссией было рекомендовано провести дальнейшее исследование внутренних органов с целью выявления провоцирующего ДЛК фактора.



Рис. 2. Больная Л., 71 год (см. **таблицу**). Доброкачественная лимфоплазия кожи, постскабиозная.
а – до лечения; б – после 3 сеансов фотодинамической терапии.

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

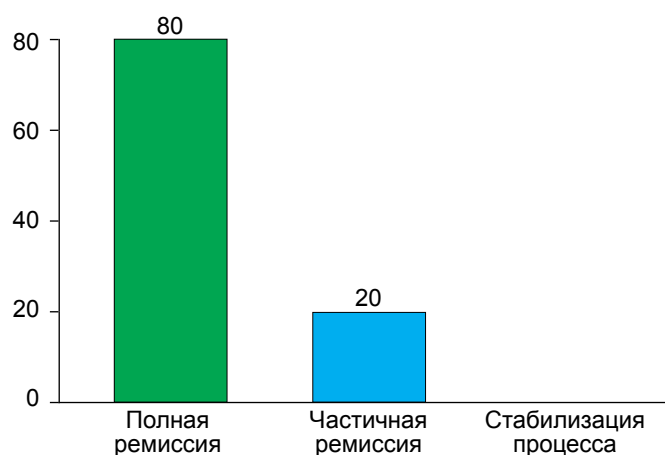


Рис. 3. Клинический ответ у больных доброкачественной лимфооплазией кожи на фотодинамическую терапию (в %).

Обсуждение

Полученные нами результаты исследования эффективности и безопасности ФДТ при ДЛК согласуются с ранее опубликованными данными японских и американских дерматологов. Во всех описанных единичных клинических случаях полная ремиссия наступила после проведения 3–5 процедур ФДТ. Однако наши зарубежные коллеги в качестве фотосенсибилизатора использовали аминолевулиновую кислоту, которую наносили на очаг поражения как минимум на 4 ч. Кроме того, Н. Takeda и соавт. [11] проводили лечение металлогалогенной лампой с длиной волны 630 и 700 нм по методике облучения 1 раз в 2 нед, а в случае, описанном К. Mikasa и соавт. [10], источником излучения служил эксимерный лазер с длиной волны 630 нм.

В настоящее время ФДТ широко применяется при ряде доброкачественных заболеваний кожи (акне, псориаз, вульгарные бородавки и др.), злокачественных опухолях кожи, а также в целях фотоомоложения. Механизм действия ФДТ основывается на взаимодействии фотосенсибилизатора, накопленного в очаге поражения, и света с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора. Иррадиация света инициирует цитотоксические эффекты и оказывает прямое повреждающее воздействие на белки, липиды и другие молекулы в патологических клетках, что приводит к их гибели путем апоптоза и некроза. Локальное воздействие ФДТ запускает многочисленные системные воспалительные иммунные ответы, в том числе индукцию системной нейтрофилии, циркулирующих уровней комплементарных белков, белков острой фазы и системное высвобождение провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (IL-1 β , IL-2) и фактора некроза опухоли альфа (TNF α). Наряду с этим фибробластами секретиру-

ются матриксные металлопротеиназы 1-го и 3-го типов (ММР-1, ММР-3). Непрямое уничтожение патологических клеток возникает уже после сеанса ФДТ, когда вызванное облучением повреждение эндотелия сосудов приводит к гипоксии и аноксии. Дальнейшая активация тромбоцитов и высвобождение тромбоксана вызывают сужение и окклюзию сосудов, что приводит к ишемической смерти оставшихся патологических клеток [12].

Таким образом, на основании полученных данных можно утверждать, что ФДТ с использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда является эффективным и безопасным методом лечения ДЛК.

ЛИТЕРАТУРА

- Олисова О.Ю., Потекаев Н.С. *Псевдолимфомы кожи (этиология, клиника диагностика и лечение). Методические рекомендации.* М.: Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации; 2002.
- Nihal M., Mikkola D., Horvath N., Gilliam A., Stevens S., Spiro T., et al. Cutaneous lymphoid hyperplasia: a lymphoproliferative continuum with lymphomatous potential. *Hum. Pathol.* 2003; 34(6):617-22. DOI: 10.1016/s0046-8177(03)00075-3.
- Tomar S., Stoll H., Grassi M., Cheney R. Treatment of cutaneous pseudolymphoma with interferon alfa-2b. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60(1):172-4. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.07.052.
- Stoll D. Treatment of cutaneous pseudolymphoma with hydroxychloroquine. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1983; 8(5): 696-9.
- El-Dars L., Statham B., Blackford S., Williams N. Lymphocytoma cutis treated with topical tacrolimus. *Clin. Exp. Dermatol.* 2005; 30(3):305-7.
- Martin S., Duvic M. Treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11(3):286-8. DOI: 10.1016/j.clml.2011.03.017.
- Dionysopoulos A., Mandekou-Lefaki I., Delli F., Kourtis D., Nikolis A., Dionysopoulou E. T- and B-cutaneous pseudolymphomas treated by surgical excision and immediate reconstruction. *Dermatol. Surg.* 2006; 32(12):1526-9.
- Taylor R., Fortney J., Pollack R., Metcalf J., Jenrette J. Radiation therapy for B-cell cutaneous lymphoid hyperplasia. *Jpn. J. Radiol.* 2010; 28(5):385-7. DOI: 10.1007/s11604-010-0439-8.
- Oliveira E., Badiale G., Moraes M. Lymphocytoma cutis: Case report. *An Bras. Dermatol.* 2013; 88(6, Suppl. 1):128-31. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20132320.
- Mikasa K., Watanabe D., Kondo C., Tamada Y., Matsumoto Y. Topical 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for the treatment of a patient with cutaneous pseudolymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53(5):911-2.
- Takeda H., Kaneko T., Harada K., Matsuzaki Y., Nakano H., Hanada K. Successful treatment of lymphadenosis benigna cutis with topical photodynamic therapy with delta-aminolevulinic acid. *Dermatology.* 2005; 211(3):264-6.
- O'Neill J., Fien S., Zeitouni N. ALA-PDT for the treatment of cutaneous pseudolymphoma: a case report. *J. Drugs. Dermatol.* 2010; 9(6):688-9.

REFERENCES

- Olisova O.Yu., Potekaev N.S. *Cutaneous pseudolymphomas (etiology, clinical picture, diagnosis and treatment).* Manual for physicians. Moscow: Medical Center of the Presidential Executive Office of Russian Federation; 2002. (in Russian)
- Nihal M., Mikkola D., Horvath N., Gilliam A., Stevens S., Spiro T., et al. Cutaneous lymphoid hyperplasia: a lymphoproliferative

- continuum with lymphomatous potential. *Hum. Pathol.* 2003; 34(6):617-22. DOI: 10.1016/s0046-8177(03)00075-3.
3. Tomar S., Stoll H., Grassi M., Cheney R. Treatment of cutaneous pseudolymphoma with interferon alfa-2b. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60(1):172-4. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.07.052.
 4. Stoll D. Treatment of cutaneous pseudolymphoma with hydroxy-chloroquine. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1983; 8(5):696-9.
 5. El-Dars L., Statham B., Blackford S., Williams N. Lymphocytoma cutis treated with topical tacrolimus. *Clin. Exp. Dermatol.* 2005; 30(3):305-7.
 6. Martin S., Duvic M. Treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11(3):286-8. DOI: 10.1016/j.clml.2011.03.017.
 7. Dionyssopoulos A., Mandekou-Lefaki I., Delli F., Kourtis D., Nikolis A., Dionyssopoulou E. T- and B-cutaneous pseudolymphomas treated by surgical excision and immediate reconstruction. *Dermatol. Surg.* 2006; 32(12):1526-9.
 8. Taylor R., Fortney J., Pollack R., Metcalf J., Jenrette J. Radiation therapy for B-cell cutaneous lymphoid hyperplasia. *Jpn. J. Radiol.* 2010; 28(5):385-7. DOI: 10.1007/s11604-010-0439-8
 9. Oliveira E., Badiale G., Moraes M. Lymphocytoma cutis: Case report. *An Bras. Dermatol.* 2013; 88(6, Suppl. 1):128-31. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20132320.
 10. Mikasa K., Watanabe D., Kondo C., Tamada Y., Matsumoto Y. Topical 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for the treatment of a patient with cutaneous pseudolymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53(5):911-2.
 11. Takeda H., Kaneko T., Harada K., Matsuzaki Y., Nakano H., Hanada K. Successful treatment of lymphadenosis benigna cutis with topical photodynamic therapy with delta-aminolevulinic acid. *Dermatology.* 2005; 211(3):264-6.
 12. O'Neill J., Fien S., Zeitouni N. ALA-PDT for the treatment of cutaneous pseudolymphoma: a case report. *J. Drugs. Dermatol.* 2010; 9(6):688-9.

Теплюк Н.П.¹, Шимановский Н.Л.², Варшавский В.А.³, Королёва В.С.¹

Перспективные направления в изучении патогенеза липоидного некробиоза

¹Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия;

²Кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В. Сергеева медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия;

³Кафедра патологической анатомии им. академика А.И. Струкова института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

В связи с ростом заболеваемости сахарным диабетом, особую актуальность приобретает диагностика липоидного некробиоза. Существует несколько теорий этиопатогенеза липоидного некробиоза, которые указывают на особую роль транспортных белков семейства Glut, а также роль матричной металлопротеиназы в развитии данного дерматоза.

Ключевые слова: липоидный некробиоз; сахарный диабет; Glut; интерстициальная коллагеназа.

Для цитирования: Теплюк Н.П., Шимановский Н.Л., Варшавский В.А., Королёва В.С. Перспективные направления в изучении патогенеза липоидного некробиоза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020; 23(1): 23-28. DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020123-28>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.02.2020

Принята к печати 20.04.2020

Теплюк Н.П.¹, Шимановский Н.Л.², Варшавский В.А.³, Королёва В.С.¹

Promising fields in the study of the pathogenesis of necrobiosis lipoidica

¹Department of Dermatology and Venerology of Institute of Clinical Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Russian Federation

²Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation

³Department of Pathological Anatomy n.a. Acad. A.I. Strukova Institute of Clinical Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Russian Federation

The diagnosis of necrobiosis lipoidica is gaining significance owing to the increase in the incidence of diabetes mellitus. Several theories regarding the etiopathogenesis of necrobiosis lipoidica indicate the distinctive role of transport proteins of the Glut family, as well as the role of matrix metalloproteinase in the development of this dermatosis.

Key words: necrobiosis lipoidica; diabetes mellitus; Glut; interstitial collagenase.

For citation: Teplyuk N.P., Shimanovskiy N.L., Varshavsky V.A., Koroleva V.S. Promising fields in the study of the pathogenesis of necrobiosis lipoidica. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney)*. 2020; 23(1): 23-28. (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020123-28>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 26 Febr 2020

Accepted 20 April 2020

Для корреспонденции:

Королёва Виктория Сергеевна, врач-дерматовенеролог, аспирант кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: koroleva_v_s1@student.sechenov.ru

For correspondence:

Viktoriya S. Koroleva, MD, postgraduate of Department of Dermatology and Venerology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Russian Federation. E-mail: koroleva_v_s1@student.sechenov.ru

Information about authors:

Teplyuk N.P., <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>; Varshavsky V.A., <https://orcid.org/0000-0002-5855-3092>;

Koroleva V.S., <https://orcid.org/0000-0002-9945-7830>

Согласно глобальному докладу по диабету Всемирной организации здравоохранения (2018), за период с 1980 по 2014 г. число людей, живущих с диабетом, во всем мире существенно возросло – со 108 млн (4,7% всего населения) до 422 млн (8,7% всего населения) человек, т.е. в 4 раза [1].

Учитывая рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), особую актуальность приобретает диагностика и разработка этиопатогенетического лечения липоидного некробиоза (ЛН) – заболевания кожи, часто ассоциированного с СД.

Липоидный некробиоз (*син.*: болезнь Оппенгейма–Урбаха, липоидный диабетический некробиоз) – хронический дерматоз, отличительной чертой которого являются деструкция соединительной ткани, дегенерация коллагена и отложение липидов, связанные с метаболическими и микроциркуляторными нарушениями при СД.

По данным зарубежных источников, ЛН страдают в среднем 0,1–3% больных СД [2, 3]. В 1/4 случаев он проявляется до развития СД (в течение 1–10 лет), в 1/4 случаев – одновременно с ним, в 1/2 случаев СД предшествует ЛН [4]. В работе отечественных ученых прямая зависимость между тяжестью течения СД, клинической картиной и прогрессированием ЛН не обнаружена [5].

Имеются сообщения, что ЛН часто сочетается с нефропатией, ретинопатией и является неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний [6, 7].

При исследовании углеводного обмена биохимическими методами (глюкозотолерантный тест, прандиальная и постпрандиальная гликемия, гликемический профиль) у больных ЛН в 80% случаев выявляется СД [8, 9]. Показано, что больные СД 1-го типа и ЛН имели более высокий уровень гликемии, а продолжительность СД была дольше, чем у пациентов без ЛН [10].

Существует несколько теорий этиопатогенеза ЛН. Одна из них предполагает, что данный дерматоз ассоциирован с СД и развивается независимо от степени его тяжести и компенсации [11–13]. Другие ученые [6, 14] рассматривают ЛН как специфическую «дерматологическую стигму» измененного углеводного обмена при диабетической микроангиопатии или как латентное состояние, характерное для СД. Латентное состояние характеризуется отсутствием клинических и лабораторных проявлений СД, однако могут наблюдаться симптомы ЛН. На основании длительного отсутствия проявлений СД у ряда больных ЛН условно разделяют на диабетические и недиабетические формы. Однако 40% пациентов с ЛН без лабораторных проявлений СД отмечают субъективные жалобы, связанные с ним – общую слабость, повышенную жажду, сухость во рту, зуд кожи [15].

По данным С. Holland и соавт. [16], в патогенезе ЛН определенная роль принадлежит экспрессии человеческого эритроцитарного транспортера глюкозы Glut-1 в области склеротически измененного коллагена.

Glut-1 является членом семейства белков Glut – трансмембранных структур, способствующих переносу глюкозы в клетку. Он присутствует конститутивно в плазматической мембране (конститутивный путь везикулярного транспорта внутри клетки между аппаратом Гольджи к плазматической мембране), где обеспечивает базовую потребность в глюкозе для многих клеток. Регуляция уровня Glut-1 частично зависит от другого белка Glut – Glut-4. Когда происходит снижение показателей глюкозы в крови, уровень Glut-1 повышается, обеспечивая увеличение потока глюкозы через мембрану. При повышении уровня глюкозы в крови Glut-4 экспрессируется на клеточную мембрану в ответ на инсулин [17]. Вместе с тем исследования продемонстрировали, что Glut-4 и Glut-1 взаимно регулируют друг друга [16, 18].

С. Miele и соавт. [19] продемонстрировали, что существует первичная аномалия в транспорте глюкозы и содержании Glut-1 на клеточной поверхности фибробластов у больных СД 2-го типа и ожирением, при этом уровень базальной глюкозы и содержание Glut-1 на поверхности клетки повышаются, а выработка инсулинозависимого Glut-4 на клеточной поверхности уменьшается в 3 раза. Полученные результаты свидетельствуют о том, что увеличенное содержание Glut-1 способствует резистентности к инсулину в этих тканях, возможно, в связи с уменьшением переноса на клеточную поверхность Glut-4 [19].

U. Saarialho-Kere и соавт. [20] не исключают того, что гранулематозное воспаление и дегенерация коллагеновых и эластических волокон связаны с осаждением измененного внеклеточного матрикса, экспрессией интерстициальной коллагеназы, 92-кДа-желатиназы и тканевого ингибитора металлопротеиназ (tissue inhibitor metalloproteinases, TIMP-1). Интерстициальная коллагеназа мРНК была выделена в гистиоцитоподобных клетках у 4 из 12 пациентов, у которых отмечались начальные поражения и локальные формы ЛН, а также наличие кольцевидной гранулемы; 92-кДа-желатиназа мРНК наблюдалась только у 5 больных кольцевидной гранулемой и у 3 с ЛН. TIMP-1 мРНК экспрессируются гистиоцитоподобными клетками как при ЛН, так и при кольцевидной гранулеме. У больных кольцевидной гранулемой TIMP-1 мРНК была обнаружена на внешней части гранулемы, при ЛН ингибитор экспрессировался в местах скопления воспалительных клеток периваскулярно и в области придатков кожи. Следовательно, коллагеназу и TIMP-1 мРНК возможно выявлять на раннем этапе как при кольцевидной гранулеме, так и при ЛН, и, вероятно, именно они способствуют развитию некробиоза.



Рис. 1. Клиническая картина типичной папулезной формы липоидного некробиоза: наблюдается папула округлых очертаний с четкими границами.



Рис. 2. Клиническая картина сформировавшейся бляшки с центральной атрофией у пациентки с липоидным некробиозом.

Общепринятой классификации ЛН не существует; условно выделяют следующие формы течения: типичную (классическая), склеродермоподобную, пятнисто-папулезно-бляшечную, атрофическую, язвенную и атипичную. Согласно К.А. Кочет [21], при классической (типичной) форме ЛН характер высыпаний отражает стадийность развития процесса: прогрессирование заболевания проявляется в виде исхода очагов поражения в атрофию и/или изъязвление.

Преимущественной локализацией высыпаний ЛН является передняя поверхность голеней. Однако встречается и атипичное расположение сыпи: лицо и кожа головы, живот, спина, верхние конечности, гениталии. При классической форме ЛН первые клинические проявления, как правило, представлены высыпаниями хронического воспалительного характера, единичными мономорфными элементами, а именно папулами диаметром преимущественно от 1 до 3 мм, плоской формы с приподнятыми краями, округлых очертаний, с четкими, но не резкими границами, розово-красного или бордово-красного цвета,

с гладкой поверхностью, плотно-эластической консистенции (рис. 1). При дермоскопии определяются удлиненные серпантинные телеангиэктазии с беловатым бесструктурным фоном [22]. Со временем отмечаются периферический рост и формирование бляшек с неправильными очертаниями, формирующимся склерозом в центральной их части; цвет бляшек – от розово-желтого до багрово-коричневого с бурым оттенком (рис. 2). При склеродермоподобной форме изначально наблюдается центральное западение папул, цвет элементов – желтый или коричневый, либо цвета слоновой кости; пальпаторно может определяться деревянистая плотность, как при склеродермии. Атрофическая форма характеризуется западением всей поверхности очага, синюшным оттенком высыпаний, гладкой блестящей поверхностью, на которой видны «древовидно ветвящиеся» сосуды [21, 23].

Гистологически основная область некробиоза коллагена располагается в нижних отделах дермы; вокруг нее наблюдается инфильтрат, состоящий из фибробластов, лимфоидных клеток и

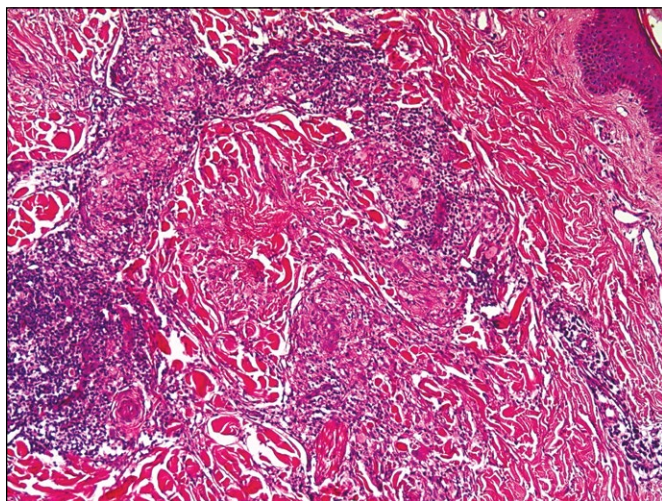


Рис. 3. Гистологический препарат. Лимфогистиоцитарный инфильтрат вокруг области некробиоза коллагена. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$.

гистиоцитов (рис. 3). При окраске Суданом III обнаруживается характерное внеклеточное отложение липидов (рис. 4), а при окраске толуидиновым синим возможно выявление муцина [24].

Поскольку клинические рекомендации по терапии ЛН в Российской Федерации, а также европейских странах отсутствуют, лечение проводится на основании клинического опыта дерматологов и многочисленных опубликованных исследований и наблюдений. Общая терапия заключается в назначении пентоксифиллина [25], циклоспорина [26], талидомида [27], эфиров фумаровой кислоты [28, 29] и гидроксихлорохина [30]. По данным литературы последних лет, с успехом применяют ПУВА-терапию (от *англ.* psoralen and ultraviolet A – псорален и длинноволновое ультрафиолетовое излучение) [31], ультрафиолетовые лучи группы А [32, 33] и биоло-

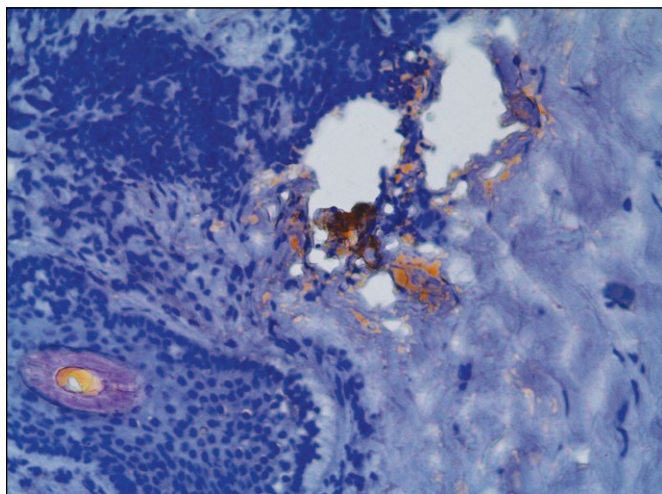


Рис. 4. Гистологический препарат. Внеклеточное отложение липидов. Окраска Суданом III. Ув. $\times 100$.

гические препараты, такие как инфликсимаб [34] и этанерцепт [35, 36]. Местно используют топические глюкокортикостероиды [37] и ингибиторы кальциневрина [38].

Таким образом, этиопатогенетические аспекты ЛН до настоящего времени неясны, остается открытой проблема диагностической значимости тканевых маркеров Glut-1, Glut-4 в сочетании с сахарным диабетом или без него, что требует дальнейших исследований как в области дерматологии, так и эндокринологии для разработки персонализированного подхода к ведению больных ЛН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальный доклад по диабету. Женева: ВОЗ; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Marchetti F., Gerarduzzi T., Longo F., Faleschini E., Ventura A., Tonini G. Maturity-onset diabetes of the young with necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. *Pediatric. Dermatol.* 2006; 23(3):247-50.
3. Lause M., Kamboj A., Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl. Pediatr.* 2017; 6(4):300-12. doi:10.21037/tp.2017.09.08
4. Каламкрян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. *Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы*. Ереван: Айтастан; 1989: 339-42.
5. Теплюк Н.П., Кошелева И.В., Плиева Л.Р., Лепехова А.А. Системная кислородно-озоновая терапия липоидного некробиоза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012; 15(2): 35-40.
6. Семёнова Д.А., Токмакова А.Ю. Липоидный некробиоз у больных сахарным диабетом: патогенетические и клинические особенности. *Сахарный диабет*. 2011; (4): 51-4.
7. de Pablos Vicente M.A., Leal Hernandez M., Balanza Galindo S., Abellan Aleman J. Evaluation of therapeutic inertia in lipid lowering treatment of primary care patients with high cardiovascular risk. *Aten. Primaria*. 2012; 44(3): e14--5. DOI: 10.1016/j.aprim.2011.02.011
8. Петрова Г.А., Левин Г.Я. Некоторые показатели гемореологии у больных липоидным некробиозом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1989; 65(12):45-8.
9. Абрамова Е.А. Полянская Н.П. Взаимосвязь липоидного некробиоза с сахарным диабетом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1985; 61(2):36-8.
10. Hammer E., Lilienthal E., Hofer S.E., Schulz S., Bollow E., Holl R.W.; DPV Initiative and the German BMBF Competence Network for Diabetes Mellitus. Risk factors for necrobiosis lipoidica in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2017; 34(1): 86-92.
11. Кривошеев А.Б. Особенности течения дерматозов у больных инсулинзависимым и инсулиннезависимым сахарным диабетом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1988; 64(11): 24-7.
12. Бутов Ю.С., Ильина Т.А., Вавилов А.М. Клинико-гистологические признаки липоидного некробиоза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2003; 6(4):38-42.
13. Mendes A.L., Miot H.A., Haddad V. Junior. Diabetes mellitus and the skin. *An Bras. Dermatol.* 2017; 92(1):8-20. doi:10.1590/abd1806-4841.20175514
14. Шапошников О.К., Хазизов И.Е. Современные аспекты патогенеза и терапии кольцевидной гранулемы и липоидного некробиоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1985; 61(5):4-8.
15. Кривошеев А.Б., Кондратова М.А., Тугулева Т.А., Морозов Д.В. Липоидный некробиоз и метаболический синдром. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013; 16(6):31-6.

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

16. Holland C., Givens V., Smoller B.R. Expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut-1 in areas of sclerotic collagen in necrobiosis lipoidica. *J. Cutan. Pathol.* 2001; 28(6):287-90.
17. Stanirowski P.J., Szukiewicz D., Pyzlak M., Abdalla N., Sawicki W., Cendrowski K. Impact of pre-gestational and gestational diabetes mellitus on the expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 in human term placenta. *Endocrine.* 2017; 55(3):799-808.
18. Stanirowski P.J., Szukiewicz D., Pazura-Turowska M., Sawicki W., Cendrowski K. Placental expression of glucose transporter proteins in pregnancies complicated by gestational and pregestational diabetes mellitus. *Can. J. Diabetes.* 2018; 42(2):209-17.
19. Miele C., Formisano P., Condorelli G., Caruso M., Oriente F., Andreozzi F., et al. Abnormal glucose transport and GLUT1 cell-surface content in fibroblasts and skeletal muscle from NIDDM and obese subjects. *Diabetologia.* 1997; 40(4):421-9.
20. Saarialho-Kere U.K., Chang E.S., Welgus H.G., Parks W.C. Expression of interstitial collagenase, 92-kDa gelatinase, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica diabetorum. *J. Invest. Dermatol.* 1993; 100(3):335-42.
21. Кочет К.А. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений у пациентов с липоидным некробиозом. *Дерматология та Венерология.* 2017; 4(78):47-51.
22. Pellicano R., Caldarola G., Filabozzi P., Zalaudek I. Dermoscopy of necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. *Dermatology.* 2013; 226(4): 319-23.
23. Гаджимурадов М.Н., Асадулаева З.Г. Клинические особенности липоидного некробиоза. *Клиническая дерматология и венерология.* 2016; 15(4):32-5.
24. Souza F.H., Ribeiro C.F., Pereira M.A., Mesquita L., Fabrício L. Simultaneous occurrence of ulcerated necrobiosis lipoidica and granuloma annulare in a patient: case report. *An Bras. Dermatol.* 2011; 86(5):1007-10.
25. Wee E., Kelly R. Pentoxifylline: An effective therapy for necrobiosis lipoidica. *Australas J. Dermatol.* 2017; 58(1):65-8. doi: 10.1111/ajd.12420.
26. Gualdi G., Monari P., Farisoglio C., Calzavara-Pinton P. Juvenile ulcerated necrobiosis lipoidica successfully treated with oral cyclosporin A. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2013; 148(6):703-4.
27. Shah S.D., Kale G.V. Treatment of refractory ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum with oral thalidomide. *Indian Dermatol. Online J.* 2016; 7(1):43-5.
28. Eberle F.C., Ghoreschi K., Hertl M. Fumaric acid esters in severe ulcerative necrobiosis lipoidica: a case report and evaluation of current therapies. *Acta Derm. Venereol.* 2010; 90(1):104-6.
29. Kreuter A., Knierim C., Stucker M., Pawlak F., Rotterdam S., Altmeyer P., Gambichler T. Fumaric acid esters in necrobiosis lipoidica: results of a prospective noncontrolled study. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153(4):802-7.
30. Kavala M., Sudogan S., Zindanci I., Kocaturk E., Can B., Turkoglu Z., Altintas S. Significant improvement in ulcerative necrobiosis lipoidica with hydroxychloroquine. *Int. J. Dermatol.* 2010; 49(4):467-9.
31. Narbutt J., Torzecka J.D., Sysa-Jedrzejowska A., Zalewska A. Long-term results of topical PUVA in necrobiosis lipoidica. *Clin. Exp. Dermatol.* 2006; 31(1):65-7.
32. Attili S.K., Dawe R.S., Ibbotson S.H. Ultraviolet A1 phototherapy: One center's experience. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2017; 83(1):60-5.
33. Radakovic S., Weber M., Tanew A. Dramatic response of chronic ulcerating necrobiosis lipoidica to ultraviolet A1 phototherapy. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2010; 26(6):327-9.
34. Basoulis D., Fragiadaki K., Tentolouris N., Sfikakis P.P., Kokkinos A. Anti-TNFalpha treatment for recalcitrant ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum: A case report and review of the literature. *Metabolism.* 2016; 65(4):569-73.
35. Guedes R., Leite I., Baptista A., Rocha N. Ulcerative necrobiosis lipoidica: is there a place for anti-TNFalpha treatment? *Case Rep. Med.* 2012; 2012:854738.
36. Suarez-Amor O., Perez-Bustillo A., Ruiz-Gonzalez I., Rodriguez-Prieto M.A. Necrobiosis lipoidica therapy with biologics: an ulcerated case responding to etanercept and a review of the literature. *Dermatology.* 2010; 221(2):117-21.
37. Peckruhn M., Tittelbach J., Elsner P. Update: Treatment of necrobiosis lipoidica. *J. Deutsch. Dermatol. Ges.* 2017; 15(2): 151-7. <https://doi.org/10.1111/ddg.13186>.
38. Bonura C., Frontino G., Rigamonti A., Battaglini R., Favalli V., Ferro G., et al. Necrobiosis lipoidica diabetorum: A pediatric case report. *Dermatoendocrinol.* 2014; 6(1):e27790.

REFERENCES

1. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2018. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. Marchetti F., Gerarduzzi T., Longo F., Faleschini E., Ventura A., Tonini G. Maturity-onset diabetes of the young with necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. *Pediatr. Dermatol.* 2006; 23(3): 247-50.
3. Lause M., Kamboj A., Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl. Pediatr.* 2017; 6(4): 300-12. DOI: 10.21037/tp.2017.09.08
4. Kalamkaryan A.A., Mordovtsev V.N., Trofimova L.Ya. *Clinical Dermatology. Rare and Atypical Dermatoses.* Yerevan: Ayastan; 1989: 339-42. (in Russian)
5. Teplyuk N.P., Koshelkeva I.V., Plieva L.R., Lepekova A.A. Total systems oxygen ozone therapy for necrobiosis lipoidica. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney).* 2012; 15(2): 35-40. (in Russian)
6. Semenova D.A., Tokmakova A.Yu. Necrobiosis lipoidica in diabetic patients: pathogenetic and clinical features. *Diabetes. Russian Journal (Sakharnyy diabet).* 2011; (4): 51-4. (in Russian)
7. de Pablos Vicente M.A., Leal Hernandez M., Balanza Galindo S., Abellan Aleman J. Evaluation of therapeutic inertia in lipid lowering treatment of primary care patients with high cardiovascular risk. *Aten. Primaria.* 2012; 44(3): e14-5. DOI: 10.1016/j.aprim.2011.02.011
8. Petrova G.A., Levin G.Ya. *Some indicators of hemorheology in patients with necrobiosis lipoidica. Bulletin of Dermatology and Venereology (Vestnik dermatologii i venerologii).* 1989; 65(12):45-8. (in Russian)
9. Abramova E.A., Polyanskaya N.P. Correlation necrobiosis lipoidica and diabetes. *Bulletin of Dermatology and Venereology (Vestnik dermatologii i venerologii).* 1985; 61(2):36-8. (in Russian)
10. Hammer E., Lilienthal E., Hofer S.E., Schulz S., Bollow E., Holl R.W.; DPV Initiative and the German BMBF Competence Network for Diabetes Mellitus. Risk factors for necrobiosis lipoidica in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2017; 34(1): 86-92.
11. Krivosheev A.B. Features of the course of dermatoses in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bulletin of Dermatology and Venereology (Vestnik dermatologii i venerologii).* 1988; 63(11): 24-7. (in Russian)
12. Butov Yu.S., Iliyena T.A., Vavilov A.M. Clinical and histological signs of necrobiosis lipoidica. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney).* 2003; 6(4): 38-42. (in Russian)
13. Mendes A.L., Miot H.A., Haddad V. Junior. Diabetes mellitus and the skin. *An Bras. Dermatol.* 2017; 92(1):8-20. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20175514
14. Shaposhnikov O.K., Hazizov I.E. Current aspects of the pathogenesis and therapy of granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. *Bulletin of Dermatology and Venereology (Vestnik dermatologii i venerologii).* 1985; (5): 4-8. (in Russian)
15. Krivosheev A.B., Kondratova M.A., Tuguleva T.A., Morozov D.V. Necrobiosis lipoidica and the metabolic syndrome. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney).* 2013; 16(6): 31-6. (in Russian)

16. Holland C., Givens V., Smoller B.R. Expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut-1 in areas of sclerotic collagen in necrobiosis lipoidica. *J. Cutan. Pathol.* 2001; 28(6):287-90.
17. Stanirowski P.J., Szukiewicz D., Pyzlak M., Abdalla N., Sawicki W., Cendrowski K. Impact of pre-gestational and gestational diabetes mellitus on the expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 in human term placenta. *Endocrine.* 2017; 55(3):799-808.
18. Stanirowski P.J., Szukiewicz D., Pazura-Turowska M., Sawicki W., Cendrowski K. Placental expression of glucose transporter proteins in pregnancies complicated by gestational and pregestational diabetes mellitus. *Can. J. Diabetes.* 2018; 42(2):209-17.
19. Miele C., Formisano P., Condorelli G., Caruso M., Oriente F., Andreozzi F., et al. Abnormal glucose transport and GLUT1 cell-surface content in fibroblasts and skeletal muscle from NIDDM and obese subjects. *Diabetologia* 1997; 40(4):421-9.
20. Saarialho-Kere U.K., Chang E.S., Welgus H.G., Parks W.C. Expression of interstitial collagenase, 92-kDa gelatinase, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica diabetorum. *J. Invest. Dermatol.* 1993; 100(3):335-42.
21. Kochet K.A. Features of epidemiology and clinical manifestations in patients with necrobiosis lipoidica. *Dermatology and Venereology (Dermatolohiya ta Venerolohiya).* 2017; 4(78): 47-51. (in Ukraine)
22. Pellicano R., Caldarola G., Filabozzi P., Zalaudek I. Dermoscopy of necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. *Dermatology.* 2013; 226(4):319-23.
23. Gadzhimuradov M.N., Asadulaeva Z.G. Clinical features of necrobiosis lipoidica. *Clinical Dermatology and Venereology. Russian Journal (Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya).* 2016; 15(4):32-5. (in Russian)
24. Souza F.H., Ribeiro C.F., Pereira M.A., Mesquita L., Fabrício L. Simultaneous occurrence of ulcerated necrobiosis lipoidica and granuloma annulare in a patient: case report. *An Bras. Dermatol.* 2011; 86(5):1007-10.
25. Wee E., Kelly R. Pentoxifylline: An effective therapy for necrobiosis lipoidica. *Australas J. Dermatol.* 2017; 58(1):65-8. DOI: 10.1111/ajd.12420.
26. Gualdi G., Monari P., Farisoglio C., Calzavara-Pinton P. Juvenile ulcerated necrobiosis lipoidica successfully treated with oral cyclosporin A. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2013; 148(6): 703-4.
27. Shah S.D., Kale G.V. Treatment of refractory ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum with oral thalidomide. *Indian Dermatol. Online J.* 2016; 7(1):43-5.
28. Eberle F.C., Ghoreschi K., Hertl M. Fumaric acid esters in severe ulcerative necrobiosis lipoidica: a case report and evaluation of current therapies. *Acta Derm. Venereol.* 2010; 90(1):104-6.
29. Kreuter A., Knierim C., Stucker M., Pawlak F., Rotterdam S., Altmeyer P., Gambichler T. Fumaric acid esters in necrobiosis lipoidica: results of a prospective noncontrolled study. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153(4):802-7.
30. Kavala M., Sudogan S., Zindanci I., Kocaturk E., Can B., Turkoglu Z., Altintas S. Significant improvement in ulcerative necrobiosis lipoidica with hydroxychloroquine. *Int. J. Dermatol.* 2010; 49(4):467-9.
31. Narbutt J., Torzecka J.D., Sysa-Jedrzejowska A., Zalewska A. Long-term results of topical PUVA in necrobiosis lipoidica. *Clin. Exp. Dermatol.* 2006; 31(1):65-7.
32. Attili S.K., Dawe R.S., Ibbotson S.H. Ultraviolet A1 phototherapy: One center's experience. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2017; 83(1):60-5.
33. Radakovic S., Weber M., Tanew A. Dramatic response of chronic ulcerating necrobiosis lipoidica to ultraviolet A1 phototherapy. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2010; 26(6):327-9.
34. Basoulis D., Fragiadaki K., Tentolouris N., Sfikakis P.P., Kokkinos A. Anti-TNFalpha treatment for recalcitrant ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum: A case report and review of the literature. *Metabolism.* 2016; 65(4): 569--73.
35. Guedes R., Leite I., Baptista A., Rocha N. Ulcerative necrobiosis lipoidica: is there a place for anti-TNFalpha treatment? *Case Rep. Med.* 2012; 2012: 854738.
36. Suarez-Amor O., Perez-Bustillo A., Ruiz-Gonzalez I., Rodriguez-Prieto M.A. Necrobiosis lipoidica therapy with biologicals: an ulcerated case responding to etanercept and a review of the literature. *Dermatology.* 2010; 221(2): 117--21.
37. Peckruhn M., Tittelbach J., Elsner P. Update: Treatment of necrobiosis lipoidica. *J. Deutsch. Dermatol. Ges.* 2017; 15(2): 151--7. <https://doi.org/10.1111/ddg.13186>.
38. Bonura C., Frontino G., Rigamonti A., Battaglino R., Favalli V., Ferro G., et al. Necrobiosis lipoidica diabetorum: A pediatric case report. *Dermatoendocrinol.* 2014; 6(1): e27790.

Олисова О.Ю.¹, Быковская С.Н.², Гудова В.В.¹

Регуляторные Т-клетки CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺CD127^{LOW} у больных вульгарным псориазом

¹Кафедра кожных венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)», 119991, г. Москва, Россия;

²Отдел клеточных технологий и регенеративной медицины ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119435, г. Москва, Россия

Цель. Патогенетическое обоснование роли регуляторных Т-клеток (Трег) у больных вульгарным псориазом (ВП) и обоснование их применения для диагностики, лечения и оценки эффективности терапии данного заболевания

Материалы и методы. Обследовали 60 больных ВП (35 женщин и 25 мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет, из них 28 находились в прогрессирующей стадии, 19 – в стационарной, 13 – в регрессирующей. Псориазом менее 20 лет страдали 42, 20 лет и более – 28 больных, из них у 10 течение ВП было легкой степени тяжести, у 22 – средней, у 28 – тяжелой. До начала и по завершении курса терапии узкополосным ультрафиолетовым излучением В-спектра 311 нм производилось определение Трег в периферической крови у 12 больных, находившихся в прогрессирующей стадии ВП. В контрольную группу вошли 42 здоровых донора.

Результаты. Установлено, что количество CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD127^{LOW} Трег в крови больных ВП меньше, чем у здоровых доноров ($2,84 \pm 1,00$ и $4,02 \pm 0,73\%$ соответственно). Также было продемонстрировано увеличение содержания Трег по мере перехода прогрессирующей стадии ВП ($2,59 \pm 0,68\%$) в стационарную ($2,82 \pm 1,55\%$) и затем в регрессирующую стадию ($3,68 \pm 1,62\%$). Выявлена обратная корреляция ($r = -0,39$) между показателями Трег в периферической крови и тяжестью течения ВП. Вместе с тем было установлено, что показатели Трег обратно пропорциональны ($r = -0,46$) длительности течения заболевания. Дополнительно на примере 12 пациентов была продемонстрирована способность курса фототерапии узкополосным ультрафиолетовым излучением (УФБ-311нм) увеличить содержание Трег в периферической крови больных ВП с $2,11 \pm 0,61\%$ до начала терапии до $3,43 \pm 1,02\%$ после неё.

Ключевые слова: вульгарный псориаз; иммунотолерантность; регуляторные Т-клетки.

Для цитирования: Олисова О.Ю., Быковская С.Н., Гудова В.В. Регуляторные Т-клетки CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺CD127^{LOW} у больных вульгарным псориазом. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020; 23(1): 29-34. DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020129-34>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.03.2020

Принята к печати 26.04.2020

Olisova O.Yu.¹, Bykovskaya S.N.², Gudova V.V.¹

Regulatory T cells, CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺CD127^{LOW}, in patients with vulgar psoriasis

¹Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation

²Department of Cell Technologies and Tissue Regeneration of Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

Aims. To determine the role of regulatory cells (Treg) in patients with vulgar psoriasis (VP) and to provide evidence of its possible role in diagnosis, treatment, and measurement of therapeutic efficacy.

Material and methods. We studied 60 patients (35 women and 25 men) with VP, ages ranging from 18 to 55 years. Of these, 28 patients had VP in the progressive stage, 19 were stable, and 8 had resolution of the disease. Overall, 42 patients had VP for less than 20 years and 28 patients for 20 years and more. Patients were divided based on VP severity into the following three groups: mild (10 patients), moderate (22 patients), and severe (28 patients). In addition, the amount of Treg was examined before and after narrow-band ultraviolet-B (UVB) therapy in 12 patients with the progressive stage of VP. The healthy donors (HD) group consisted of 22 persons.

Results. A reduction in the number of Treg, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD127^{LOW}, was observed in the peripheral blood of patients with VP ($2.84\% \pm 1.00\%$ for patients with VP and $4.02\% \pm 0.73\%$ for HD), with an increase in their number with stage transition ($2.59\% \pm 0.68\%$ in the progressive stage, $2.82\% \pm 1.55\%$ in stable, and

3.68% $\pm$ 1.62% in the resolution period). An inverse correlation was determined not only between the number of Treg and the degree of VP severity ($r = -0.39$) but also with disease duration ($r = -0.46$). In addition, NB-UVB phototherapy was noted to promote an increase in the amount of Treg.

Key words: vulgar psoriasis; immune tolerance; regulatory T cells.

For citation: Olisova O.Yu., Bykovskaia S. N., Gudova V.V. Regulatory T-cells CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺CD127^{LOW} in patients with vulgar psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2020; 23(1): 29-34. (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020129-34>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 26 March 2020

Accepted 26 Apr 2020

Псориаз – системное воспалительное заболевание, характеризующееся дисрегуляцией иммунотолерантности с последующими гиперпролиферацией кератиноцитов и утолщением эпидермиса [1, 2]. В последние годы при изучении патогенеза данного заболевания ученые уделяют особое внимание роли регуляторных Т-клеток (Трег), а именно субпопуляции CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD127^{LOW}. Эти клетки обладают огромным потенциалом в подавлении патологического иммунного ответа, наблюдаемого при различных аутоиммунных заболеваниях, в том числе при вульгарном псориазе (ВП). Трег играют роль противовеса эффекторных Т- и В-лимфоцитов и поддерживают иммунотолерантность. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями баланс между эффекторными и регуляторными клетками нарушен. Для того чтобы пролить свет на патогенез аутоиммунных процессов был проведен качественный и количественный анализ Трег-клеток. У большинства пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями, например ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, диабетом 1-го типа и рассеянным склерозом, обнаруживается дефект Трег-клеток [3–7]. Существует предположение, что при аутоиммунных заболеваниях возможно как нарушение функциональной активности Трег [8], так и неустойчивость клеток в очаге аутоиммунного воспаления. В дополнение к этому функциональное нарушение иммунного баланса может быть усугублено патогенетическими Т-клетками, которые становятся резистентными к Трег опосредованной супрессии [9].

Дифференциация Трег происходит под контролем транскрипционного фактора FoxP3 – важного элемента супрессивной функции Трег [10, 11].

Снижение функциональной активности Трег коррелирует со снижением уровня FoxP3. Более того, иммунодефицитный IPEX-синдром (Х-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии), рассматриваемый в рамках аутоиммунного процесса, обусловлен мутацией гена FoxP3 [12]. «Неисправность» FoxP3 приводит к остро протекающему воспалительному процессу как в исследованиях с использованием животных моделей (у мышей), так и у людей [10].

Специфическими для регуляторных Т-клеток маркерами являются CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺CD127^{low}. Трег экспрессируют низкий уровень рецептора к IL-7 (CD127) на поверхности клетки [13, 14]. В то же время экспрессия CD127 обратно коррелирует с экспрессией FoxP3 и супрессивной активностью CD25^{high} Трег [15]. Нативные (нТрег) CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ зарождаются в тимусе, тогда как индуцированные Трег могут образовываться в периферической крови из циркулирующих CD4⁺CD25^{low}FoxP3⁺ Т-клеток [16].

В ходе нескольких исследований на мышиных моделях была продемонстрирована способность Трег ингибировать как запуск, так и прогрессирование уже некоторое время протекающего аутоиммунного процесса [17–21]. Например, выращенные *ex vivo* CD4⁺CD25⁺ Т-клетки (eTregs) обладают выраженной *in vitro* супрессивной способностью даже в присутствии параллельно выращенных *ex vivo* эффекторных Т-клеток.

В ряде исследований продемонстрирована эффективность адоптивной терапии с использованием нТрег для лечения различных аутоиммунных заболеваний [19]. А. Коhm и соавт. [18] продемонстрировали роль Трег в ингибировании обострения

Для корреспонденции:

Гудова Владислава Валерьевна, аспирант кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: lakmus1991@gmail.com

For correspondence:

Vladislava V. Gudova, postgraduate student of Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation. E-mail: lakmus1991@gmail.com

Information about authors:

Olisova O.Yu., <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; Bykovskaia S.N., <https://orcid.org/0000-0001-9958-7750>; Gudova V.V., <https://orcid.org/0000-0003-1141-7437>

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита у мышей типа C57BL/6 с использованием MOG35–55-специфической мышинной модели рассеянного склероза.

Отдельным вопросом является зависимость стадий течения ВП от уровня Трег-клеток в периферической крови. Ранее В.Р. Хайрутдинов и соавт. [22] продемонстрировали более высокие показатели Трег-клеток в периферической крови больных псориазом в прогрессирующей стадии по сравнению со здоровыми донорами. При этом и в стадии ремиссии у больных ВП показатели Трег-клеток были выше, чем у здоровых доноров, а значимой разницы между уровнем Трег в прогрессирующей стадии и в период ремиссии не наблюдалось. Также было установлено, что количество мРНК FOXP3⁺ в очагах высыпаний при прогрессирующей стадии ВП в 10 раз больше, чем в коже здоровых доноров.

В ходе исследования было показано, что Трег-клетки реагируют на медикаментозную терапию псориаза, а продолжительная ремиссия связана со стабилизацией Трег-клеток и наступлением баланса между патогенетическими клетками-памяти и эффекторными клетками [23]. По окончании терапии моноклональными антителами (инфликсимаб, этанерцепт, эфализумаб) у больных псориазом наблюдается повышение содержания CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺-клеток как в крови, так и в коже. Такие же данные были продемонстрированы и при лечении адалимумабом [23–26]. Р. Quaglino и соавт. [26] выявили, что терапия этанерцептом способствует подавлению избыточной супрессорной активности Th1/Th17 по отношению к Трег-клеткам. На стимуляцию активности Трег-клеток могут влиять анти-TNF механизмы [23]. Так, алефацепт ингибирует эффекторные Т-клетки (Тэфф) путем апоптоза Т-клеток за счет высвобождения гранзимов NK-клетками. Апоптоз запускается под действием Трег-клеток и в свою очередь приводит к ремиссии [25]. Т. Furuhashi и соавт. [27] оценили уровень Трег-клеток в крови больных псориазом до и после фототерапии. Исходно пациенты с индексом распространенности и тяжести псориаза (PASI, Psoriasis Area and Severity Index) 90 имели в крови гораздо большее количество Трег-клеток, чем пациенты с меньшим PASI. Было показано, что УФБ-терапия способна индуцировать продукцию Трег-клеток [24]. К схожему заключению пришли и R. Kubo и соавт. [28], доказавшие, что ПУВА-терапия (от англ. psoralen and ultraviolet A — псорален и длинноволновое ультрафиолетовое излучение) существенно повышает количество Трег-клеток в крови и возвращает функциональную активность Трег-клеток в нормальное состояние у больных псориазом. Разница в количестве Трег-клеток у пациентов при получении различных видов терапии может объ-

яснить, почему при некоторых подходах к лечению (метотрексат или циклоспорин) ремиссия непродолжительная, а при других (алефацепт и УФБ) — более продолжительная [24]. И, что более важно, определение значений Трег-клеток может помочь спрогнозировать эффективность терапии [23–28]. I. Kotb и соавт. [29] провели сравнительную оценку эффективности регулирования уровня Трег клеток у больных псориазом на фоне разных терапевтических методик, а именно фототерапии УФБ-311 нм, адалимумабом и локальным применением комбинации бетамезона и кальципотриола. По результатам проточной цитометрии в первом случае отмечался рост числа Трег-клеток как в периферической крови, так и в псориазных очагах. При приеме адалимумаба число Трег оставалось неизменным, а положительная динамика клинической картины объяснялась снижением содержания Th17. На фоне местной терапии отмечалось как снижение показателей Th17, так и повышение значений Трег.

С. Mattozzi и соавт. [30] описали взаимосвязь между витамином D и Трег-клетками при псориазе. Целью исследования было выявление корреляции между циркулирующими в крови Трег-клетками и PASI. Было продемонстрировано, что низкий титр индуцирует активность Th1, Th17 и Th22, а свою способность влиять на иммунные реакции витамин D частично реализует благодаря своему воздействию на Трег-клетки.

Материал и методы

В исследование были включены 60 больных ВП (35 женщин и 25 мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет, наблюдавшихся в Клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Сеченовского Университета. У 28 больных диагностирована прогрессирующая, у 19 стационарная, у 13 регрессирующая стадия ВП. Критерием исключения являлось наличие у обследуемых больных псориазической эритродермии, псориазического артрита; аутоиммунных заболеваний, кроме ВП; лечение системными глюкокортикостероидами в течение последнего месяца, а также лечение иммуносупрессивными препаратами (азатиоприн, метотрексат) и иммуноглобулинами и/или моноклональными антителами в анамнезе. Для определения степени тяжести для каждого пациента высчитывали индекс PASI: у 10 больных — $13,57 \pm 4,32\%$, что соответствовало легкой степени тяжести, у 22 — $26,42 \pm 2,73\%$ (средняя степень тяжести), у 28 — $41,41 \pm 8,11\%$ (тяжелое течение ВП). Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от длительности заболевания: менее 20 лет — 42, 20 лет и более — 28.

В качестве контрольной группы были обследованы 42 здоровых донора, соответствующих основным группам по возрасту.

Поскольку в последние годы идут дискуссии о возможности применения цитометрического анализа содержания Трег для оценки эффективности терапевтического потенциала тех или иных методик, мы решили наглядно продемонстрировать, как с помощью изучения уровня Трег можно определить эффективность фототерапии ВП. В исследовании приняли участие 12 пациентов с прогрессирующей стадией ВП, у которых изучали уровень Трег в периферической крови до и после курса УФБ-311 нм, состоящего из 15–20 процедур. Всем больным определяли содержание субпопуляции Трег $CD4^+CD25^+Foxp3^+CD127^{LOW}$. Для этого периферическую кровь (5–10 мл) больных ВП и здоровых доноров набирали в пробирки с антикоагулянтом K_2EDTA . Окрашивание лимфоцитов соответствующими антителами проводили с помощью набора реагентов для иммунофенотипирования 7-Color Immunophenotyping Kit, Human (Miltenyi Biotec, Германия). Цитометрический анализ Трег лимфоцитов $CD4^+CD25^+Foxp3^+CD127^{LOW}$ проводили на проточном цитометре MACS Quant (Miltenyi Biotec, Германия).

Для статистической обработки использовали программу Statsoft Statistica 8.0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В крови всех обследованных больных ВП количество Трег-клеток $CD4^+CD25^+Foxp3^+CD127^{LOW}$ было снижено относительно здоровых лиц: Трег в периферической крови больных ВП составило $2,84 \pm 1,00\%$, у здоровых доноров – $4,02 \pm 0,73\%$. В то же время было установлено, что у больных ВП на разных стадиях заболевания (прогрессирующей, стационарной, регрессирующей) количество Трег возрастало по мере регрессирования процесса – $2,59 \pm 0,68$ и $2,82 \pm 1,55\%$ в прогрессирующей и стационарной стадии соответственно ($p = 0,001$). Максимальное количество Трег наблюдалось в регрессирующей стадии – $3,68 \pm 1,62\%$.

Также в ходе исследования нами было сопоставлено количество Трег у больных с разной продолжительностью заболевания. Выявлено, что количество Трег обратно пропорционально длительности процесса. У группы пациентов, страдающих ВП менее 20 лет, показатель составил $3,42 \pm 1,11\%$, а у болеющих 20 лет и более – $2,31 \pm 0,62\%$. Таким образом, определялась обратная корреляционная зависимость ($r = -0,46$) между количеством Трег в периферической крови и длительностью заболевания: чем дольше анамнез ВП, тем ниже показатели Трег.

Также нами была обнаружена обратная корреляция между количеством субпопуляции Трег $CD4^+CD25^+Foxp3^+CD127^{LOW}$ и степенью тяжести ВП, которую оценивали с помощью индекса PASI ($r = -0,39$): чем тяжелее процесс, тем ниже показатели Трег в периферической крови пациентов.

По окончании курса фототерапии УФБ-311 нм у 12 пациентов отмечался статистически значимый прирост содержания Трег ($2,11 \pm 0,61\%$ – до начала терапии и $3,43 \pm 1,02\%$ – после курса терапии).

Обсуждение

В ходе исследования обнаружено, что количество Трег в крови больных ВП не превышает количество Трег в крови здоровых доноров, что не подтверждает ранее полученные результаты отечественных ученых [22]. Вместе с тем в проведенном исследовании нами было установлено, что количество Трег в периферической крови больных ВП постепенно нарастает при переходе прогрессирующей стадии в стационарную и затем в регрессирующую. Эти данные подтверждают ранее выдвинутую теорию иностранных авторов о влиянии Трег на стадийность ВП [31].

Продemonстрированная нами обратная корреляция между длительностью заболевания и количеством Трег, содержащихся в периферической крови больных ВП, также находит свое подтверждение в исследованиях патогенеза других аутоиммунных заболеваний [32]. По-видимому, это обусловлено длительно существующим аутоиммунным процессом, вызывающим истощение регуляторных механизмов у больных. Выявленная в работе обратная корреляция между количеством Трег у больных ВП и тяжестью клинической картины является следствием активации аутоиммунного процесса. Определена возможность применения цитометрического анализа в качестве критерия оценки эффективности терапии на примере пациентов ВП, прошедших курс УФБ-311 нм, что согласуется с ранее проведенным исследованием I. Kotb и соавт. [29].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о ключевой роли Трег в патогенезе ВП и служат предпосылкой к созданию иммунных вакцин на основании аутологичных Трег в качестве возможного эффективного терапевтического метода, позволяющего целенаправленно и точно ингибировать аутоиммунное воспаление и минимизировать риск появления побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lowes M.A., Suarez-Farinas M., Krueger J.G. Immunology of psoriasis. *Annu. Rev. Immunol.* 2014; 32(1):227-55.
2. Baliwag J., Barnes D.H., Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine.* 2015; 73(2):342-50.
3. Kukreja A., Cost G., Marker J., Zhang C., Sun Z., Lin-Su K. Multiple immuno-regulatory defects in type-1 diabetes. *J. Clin. Invest.* 2002; 109(1):131-40.
4. de Kleer I.M., Wedderburn L.R., Taams L.S., Patel A., Varsani H., Klein M., et al. $CD4^+CD25^{bright}$ regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J. Immunol.* 2004; 172(10):6435-43.
5. Crispin J. C., Alcocer-Varela J., de Pablo P., Martinez A., Richaud-Patin Y., Alarcon-Segovia D. Immunoregulatory defects in patients with systemic lupus erythematosus in clinical remission. *Lupus.* 2003; 12(5):386-93.

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

6. Venken K., Hellings N., Thewissen M., Somers V., Hensen K., Rummens J.L., et al. Compromised CD4+ CD25(high) regulatory T-cell function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression at the single-cell level. *Immunology*. 2008; 123(1):79-89.
7. Lyssuk E.Y., Torgashina A.V., Soloviev S.K., Nassonov E.L., Bykovskaia S.N. Reduced number and function of CD4+CD25highFoxP3+ regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007; 601: 113-9.
8. Buckner J.H. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+) CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human auto-immune diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10(12):849-59.
9. Afzali B., Edozie F.C., Fazekasova H., Edozie F.C., Fazekasova H., Scotta C., et al. Comparison of regulatory T cells in hemodialysis patients and healthy controls: implications for cell therapy in transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8(8):1396-405.
10. Fontenot J.D., Gavin M.A., Rudensky A.Y. Foxp3 programs the development and function of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *Nat. Immunol.* 2003; 4(4):330-6.
11. Williams L.M., Rudensky A.Y. Maintenance of the Foxp3-dependent developmental program in mature regulatory T cells requires continued expression of Foxp3. *Nat. Immunol.* 2007; 8(3):277-84.
12. Gambineri E., Torgerson T.R., Ochs H.D. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T cell homeostasis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2007; 15(4):430-5.
13. Liu W., Putnam A.L., Xu-Yu Z., Szot G.L., Lee M.R., Zhu S., et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ Treg cells. *J. Exp. Med.* 2006; 203(7):1701-11.
14. Seddiki N., Santner-Nanan B., Martinson J., Zaunders J., Sasson S., Landay A., et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J. Exp. Med.* 2006; 203(7):1693-700.
15. Hartigan-O'Connor D.J., Poon C., Sinclair E., McCune J.M. Human CD4+ regulatory T cells express lower levels of the IL-7 receptor alpha chain (CD127), allowing consistent identification and sorting of live cells. *J. Immunol. Methods*. 2007; 319 (1-2):41-52.
16. Yadav M., Stephan S., Bluestone J.A. Peripherally induced tregs – role in immune homeostasis and autoimmunity. *Front. Immunol.* 2013; 4:232.
17. Bach J.F., Chatenoud L. Tolerance to islet autoantigens in type 1 diabetes. *Annu. Rev. Immunol.* 2001; 19:131-61.
18. Kohm A.P., Carpentier P.A., Anger H.A., Miller S.D. Cutting edge: CD4+ CD25+ regulatory T cells suppress antigen-specific autoreactive immune responses and central nervous system inflammation during active experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* 2002; 169(9):4712-6.
19. Wu A.J., Hua H., Munson S.H., McDevitt H.O. Tumor necrosis factor-alpha regulation of CD4+ CD25+ T cell levels in NOD mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99(19):12287-92.
20. Hoffmann P., Ermann J., Edinger M., Fathman C.G., Strober S. Donor-type CD4(+)CD25(+) regulatory T cells suppress lethal acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J. Exp. Med.* 2002; 196(3):389-99.
21. Miyara M., Gorochoy G., Ehrenstein M., Musset L., Sakaguchi S., Amoura Z. Human FoxP3+ regulatory T cells in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* 2011; 10(12):744-55.
22. Хайрутдинов В.Р., Михайличенко А.Ф., Мухина М.С., Самцов А.В., Имянитов Е.Н., Иванов А.М. Роль Т-регуляторных клеток в патогенезе псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011; (5):78-85.
23. Richetta A.G., Mattozzi C., Salvi M., Giancristoforo S., D'epiro S., Milana B., et al. CD4+ CD25+ T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement. *Eur. J. Dermatol.* 2011; 21(3):344-8.
24. Kagen M.H., McCormick T.S., Cooper K.D. Regulatory T cells in psoriasis. *Ernst Schering Res. Found Workshop*. 2006; (56):193-209.
25. Keijsers R.R., van der Velden H.M., van Erp P.E., de Boer-van Huizen R.T., Joosten I., Koenen H.J., van de Kerkhof P.C. Balance of Treg vs T-helper cells in the transition from symptomless to lesional psoriatic skin. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168(6): 1294-302.
26. Quaglino P., Bergallo M., Ponti R., Barberio E., Cicchelli S., Buffa E., et al. Th1, Th2, Th17 and regulatory T cell pattern in psoriatic patients: modulation of cytokines and gene targets induced by etanercept treatment and correlation with clinical response. *Dermatology*. 2011; 223(1):57-67.
27. Furuhashi T., Saito C., Torii K., Nishida E., Yamazaki S., Morita A. Photo(chemo) therapy reduces circulating Th17 cells and restores circulating regulatory T cells in psoriasis. *PLoS One*. 2013; 8(1):e54895.
28. Kubo R., Muramatsu S., Sagawa Y., Saito C., Kasuya S., Nishioka A., et al. Bath-PUVA therapy improves impaired resting regulatory T cells and increases activated regulatory T cells in psoriasis. *J. Dermatol. Sci.* 2017; 86(1):46-53.
29. Kotb I.S., Lewis B.J., Barker R.N., Ormerod A.D. Differential effects of phototherapy, adalimumab and betamethasone-calcipotriol on effector and regulatory T cells in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2018; 179(1):127-35.
30. Mattozzi C., Paolino G., Salvi M., Macaluso L., Luci C., Morrone S., et al. Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D level in patients with psoriasis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20(9):1675-9.
31. Soler D.C., Sugiyama H., Young A.B., Massari J.V., McCormick T.S., Cooper K.D., et al. Psoriasis patients exhibit impairment of the high potency CCR5+ T regulatory cell subset. *Clin. Immunol.* 2013; 149(1):111-8.
32. Елисеева Д.Д., Завалишин И.А., Быковская С.Н., Федорова Т.Н., Карандашов Е.Н., Трунова О.А. Регуляторные Т-клетки CD4+CD25+Foxp3+ у больных ремитирующим рассеянным склерозом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2011; 5(2):9-13.

REFERENCES

1. Lowes M.A., Suarez-Farinas M., Krueger J.G. Immunology of psoriasis. *Annu. Rev. Immunol.* 2014; 32(1):227-55.
2. Baliwag J., Barnes D.H., Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine*. 2015; 73(2):342-50.
3. Kukreja A., Cost G., Marker J., Zhang C., Sun Z., Lin-Su K. Multiple immuno-regulatory defects in type-1 diabetes. *J. Clin. Invest.* 2002; 109(1):131-40.
4. de Kleer I.M., Wedderburn L.R., Taams L.S., Patel A., Varsani H., Klein M., et al. CD4+ CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J. Immunol.* 2004; 172(10):6435-43.
5. Crispin J. C., Alcocer-Varela J., de Pablo P., Martinez A., Richaud-Patin Y., Alarcon-Segovia D. Immunoregulatory defects in patients with systemic lupus erythematosus in clinical remission. *Lupus*. 2003; 12(5):386-93.
6. Venken K., Hellings N., Thewissen M., Somers V., Hensen K., Rummens J.L., et al. Compromised CD4+ CD25(high) regulatory T-cell function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression at the single-cell level. *Immunology*. 2008; 123(1):79-89.
7. Lyssuk E.Y., Torgashina A.V., Soloviev S.K., Nassonov E.L., Bykovskaia S.N. Reduced number and function of CD4+CD25highFoxP3+ regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007; 601: 113-9.

8. Buckner J.H. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+) CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human auto- immune diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10(12):849-59.
9. Afzali B., Edozie F.C., Fazekasova H., Edozie F.C., Fazekasova H., Scotta C., et al. Comparison of regulatory T cells in hemodialysis patients and healthy controls: implications for cell therapy in transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8(8):1396-405.
10. Fontenot J.D., Gavin M.A., Rudensky A.Y. Foxp3 programs the development and function of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *Nat. Immunol.* 2003; 4(4):330-6.
11. Williams L.M., Rudensky A.Y. Maintenance of the Foxp3-dependent developmental program in mature regulatory T cells requires continued expression of Foxp3. *Nat. Immunol.* 2007; 8(3):277-84.
12. Gambineri E., Torgerson T.R., Ochs H.D. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T cell homeostasis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2007; 15(4):430-5.
13. Liu W., Putnam A.L., Xu-Yu Z., Szot G.L., Lee M.R., Zhu S., et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ Treg cells. *J. Exp. Med.* 2006; 203(7):1701-11.
14. Seddiki N., Santner-Nanan B., Martinson J., Zaunders J., Sasson S., Landay A., et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J. Exp. Med.* 2006; 203(7):1693-700.
15. Hartigan-O'Connor D.J., Poon C., Sinclair E., McCune J.M. Human CD4+ regulatory T cells express lower levels of the IL-7 receptor alpha chain (CD127), allowing consistent identification and sorting of live cells. *J. Immunol. Methods.* 2007; 319 (1-2):41-52.
16. Yadav M., Stephan S., Bluestone J.A. Peripherally induced tregs – role in immune homeostasis and autoimmunity. *Front. Immunol.* 2013; 4:232.
17. Bach J.F., Chatenoud L. Tolerance to islet autoantigens in type 1 diabetes. *Annu. Rev. Immunol.* 2001; 19:131-61.
18. Kohm A.P., Carpentier P.A., Anger H.A., Miller S.D. Cutting edge: CD4+ CD25+ regulatory T cells suppress antigen-specific autoreactive immune responses and central nervous system inflammation during active experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* 2002; 169(9):4712-6.
19. Wu A.J., Hua H., Munson S.H., McDevitt H.O. Tumor necrosis factor-alpha regulation of CD4+ CD25+ T cell levels in NOD mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99(19):12287-92.
20. Hoffmann P., Ermann J., Edinger M., Fathman C.G., Strober S. Donor-type CD4(+)CD25(+) regulatory T cells suppress lethal acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J. Exp. Med.* 2002; 196(3):389-99.
21. Miyara M., Gorochoy G., Ehrenstein M., Musset L., Sakaguchi S., Amoura Z. Human FoxP3+ regulatory T cells in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* 2011; 10(12):744-55.
22. Khairutdinov V.R., Michailichenko A.F., Mukhina M.A., Samtsov A.V., Imyanitov E.N., Ivanov A.M. The role of T-regulatory cells in the pathogenesis of psoriasis. *Herald of Venerology and Dermatol. Russian Journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii).* 2011; (5): 78-85.
23. Richetta A.G., Mattozzi C., Salvi M., Giancristoforo S., D'epiro S., Milana B., et al. CD4+ CD25+ T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement. *Eur. J. Dermatol.* 2011; 21(3):344-8.
24. Kagen M.H., McCormick T.S., Cooper K.D. Regulatory T cells in psoriasis. *Ernst Schering Res. Found Workshop.* 2006; (56):193-209.
25. Keijsers R.R., van der Velden H.M., van Erp P.E., de Boer-van Huizen R.T., Joosten I., Koenen H.J., van de Kerkhof P.C. Balance of Treg vs T-helper cells in the transition from symptomless to lesional psoriatic skin. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168(6): 1294-302.
26. Quaglini P., Bergallo M., Ponti R., Barberio E., Cicchelli S., Buffa E., et al. Th1, Th2, Th17 and regulatory T cell pattern in psoriatic patients: modulation of cytokines and gene targets induced by etanercept treatment and correlation with clinical response. *Dermatology.* 2011; 223(1):57-67.
27. Furuhashi T., Saito C., Torii K., Nishida E., Yamazaki S., Morita A. Photo(chemo) therapy reduces circulating Th17 cells and restores circulating regulatory T cells in psoriasis. *PLoS One.* 2013; 8(1):e54895.
28. Kubo R., Muramatsu S., Sagawa Y., Saito C., Kasuya S., Nishioka A., et al. Bath-PUVA therapy improves impaired resting regulatory T cells and increases activated regulatory T cells in psoriasis. *J. Dermatol. Sci.* 2017; 86(1):46-53.
29. Kotb I.S., Lewis B.J., Barker R.N., Ormerod A.D. Differential effects of phototherapy, adalimumab and betamethasone-calcipotriol on effector and regulatory T cells in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2018; 179(1):127-35.
30. Mattozzi C., Paolino G., Salvi M., Macaluso L., Luci C., Morrone S., et al. Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D level in patients with psoriasis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20(9):1675-9.
31. Soler D.C., Sugiyama H., Young A.B., Massari J.V., McCormick T.S., Cooper K.D., et al. Psoriasis patients exhibit impairment of the high potency CCR5+ T regulatory cell subset. *Clin. Immunol.* 2013; 149(1):111-8.
32. Eliseeva D.D., Zavalishin I.A., Bykovskaya S.N., Fedorova T.N., Karandashov E.N., Trunova O.A. Regulatory T-cells CD4+CD25+Foxp3+ in patients with remitting multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology. Russian Journal (Annaly klinicheskoi i eksperimentalnoi nevrologii).* 2011; 5(2):9-13.

Кочергин Н.Г., Парамонов А.А., Каюмова Л.Н.

Характеристика Т-лимфоцитов различных рецепторных фенотипов у больных псориазом в процессе лечения

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

В инициации и развитии псориазического воспаления участвуют клетки иммунной системы и цитокины. Роль субпопуляций Т-клеток при псориазе до конца не выяснена. В нашей работе представлены результаты исследования по определению уровня, фенотипа и клинической значимости основных субпопуляций Т-клеток в периферической крови больных псориазом при различных видах терапии. Под наблюдением находились 68 больных псориазом (30 мужчин и 38 женщин), которые были разделены на две группы в зависимости от проводимого лечения (селективная фототерапия или комбинация метотрексата с селективной фототерапией). Здоровые добровольцы (10 мужчин и 12 женщин) были включены в качестве контрольной группы. Были определены субпопуляции Т-клеток (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, Treg) методом проточной цитометрии, показатели интерлейкинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF α , IFN γ) изучали с помощью иммуноферментного анализа. Для оценки степени тяжести и распространенности псориаза у пациентов использовали индекс PASI и дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ). Выявлена корреляция умеренной силы между PASI и показателями Treg ($R = -0,38$), CD3⁺ ($R = -0,30$), CD4⁺ ($R = -0,32$), CD8⁺ ($R = 0,42$). Значимая корреляция между ДИКЖ и значениями клеток Treg ($R = -0,38$), CD3⁺ ($R = -0,30$), CD4⁺ ($R = -0,35$), CD8⁺ ($R = 0,35$) свидетельствует о тенденции к восстановлению баланса клеточных субпопуляций лимфоцитов в процессе терапии. Более выражена данная тенденция была в группе, где для лечения псориаза применяли комбинацию метотрексата с селективной фототерапией.

Ключевые слова: псориаз; субпопуляции Т-клеток; интерлейкины.

Для цитирования: Кочергин Н.Г., Парамонов А.А., Каюмова Л.Н. Характеристика Т-лимфоцитов различных рецепторных фенотипов у больных псориазом в процессе лечения. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020; 23(1): 35-38. DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020135-38>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.03.2020
Принята в печать 20.04.2020

Kochergin N.G., Paramonov A.A., Kayumova L.N.

Evaluation of subpopulations of T lymphocytes in psoriasis patients during therapy

Department of dermatology and venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

The immune cells and cytokines are involved in the initiation and development of psoriatic inflammation. Nonetheless, the role of T-cell subpopulations in psoriasis is not fully understood. Our work presents the results of a study to determine the level, phenotype, and clinical significance of certain subpopulations of peripheral T cells of patients with psoriasis during therapies. We observed 68 patients with psoriasis (30 men and 36 women) who were divided into two groups depending of the treatment (selective phototherapy and selective phototherapy plus methotrexate). Healthy volunteers (10 men and 12 women) were included as the control group. Subpopulations of T cells (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, Treg) were determined using flow cytometry. Interleukins levels (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF α , IFN γ) were analyzed using an enzyme-linked immunosorbent assay. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and Dermatology Life Quality Index (DLQI) were used for treatment efficacy assessment. A moderate correlation was observed between PASI and Treg ($R = -0,38$), CD3⁺ ($R = -0,30$), CD4⁺ ($R = -0,32$), and CD8⁺ ($R = 0,42$). A significant correlation was noted between DLQI and Treg ($R = -0,38$), CD3⁺ ($R = -0,30$), CD4⁺ ($R = -0,35$), and CD8⁺ ($R = 0,35$), thereby indicating a tendency to restore the balance of lymphocyte subpopulations during therapy. This tendency was most pronounced in the group treated using methotrexate and selective phototherapy.

Key words: psoriasis; T-cell subpopulations; interleukins.

For citation: Kochergin N.G., Paramonov A.A., Kayumova L.N. Evaluation of subpopulations of T lymphocytes in psoriasis patients during therapy. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney)*. 2020; 23(1): 35-38. (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020135-38>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 24 March 2020
Accepted 20 April 2020

Для корреспонденции:

Парамонов Алексей Александрович, соискатель кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: paramonov_aleksey@mail.ru

For correspondence:

Alexey A. Paramonov, MD, postgraduate of Department of dermatology and venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: paramonov_aleksey@mail.ru

Information about authors: Kochergin N.G., <http://orcid.org/0000-0001-7136-4053>;

Paramonov A.A., <http://orcid.org/0000-0002-0441-314X>; Kayumova L.N., <http://orcid.org/0000-0003-0301-737X>.

Псориаз – хроническое рецидивирующее ауто-воспалительное заболевание кожи, которое встречается примерно у 2% населения [1]. Высокая частота заболеваемости псориазом во всем мире среди лиц трудоспособного возраста обуславливает повышенный интерес исследователей к данной патологии. Тяжелое течение дерматоза (псориазический артрит, псориазическая эритродермия, пустулезный псориаз) нередко лишает возможности заниматься профессиональной деятельностью, приводит к длительной нетрудоспособности, а порой и к инвалидизации, что отрицательным образом сказывается на качестве жизни пациента. Помимо поражения суставов заболевание имеет ряд других коморбидностей (сердечно-сосудистые нарушения, метаболический синдром, болезнь Крона и др.) [2, 3].

В последние десятилетия удалось достичь значительных успехов в понимании сложных механизмов, провоцирующих запуск и поддерживающих течение псориаза: в частности, были открыты субпопуляции Т-клеток, играющие различную роль в развитии воспаления кожного процесса. Отдельные популяции выступают в качестве иницирующих агентов, другие – в качестве регулируемых клеток-эффекторов, усиливающих воспаление и, возможно, опосредующих выраженность клинических проявлений [4, 5].

Актуальной задачей современной медицины является изучение молекулярных механизмов запуска заболевания, обнаружение новых терапевтических мишеней, определение диагностических и прогностических маркеров течения псориаза.

Цель исследования – анализ характера иммунного реагирования на различные виды терапии псориаза на основании результатов изучения основных субпопуляций Т-лимфоцитов, их уровня, рецепторного фенотипа и клинической значимости, а также изменения содержания цитокинов в сыворотке крови больных.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 68 больных (30 мужчин и 38 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет с верифицированным диагнозом псориаза и наличием прогрессирующей или стационарной стадии. Вульгарной формой псориаза страдали 52, экссудативной – 16 пациентов. У подавляющего большинства испытуемых патологический процесс носил распространенный характер поражения. Средний возраст больных составил $41,2 \pm 16,3$ года, средний возраст начала заболевания – $34,1 \pm 10,5$ года.

В качестве абсолютного контроля была сформирована группа здоровых добровольцев в количестве 22 человек.

Пациенты были проинформированы о целях и задачах исследования, после чего подписывали бланк-форму информированного согласия на участие.

Критериями включения были пациенты с площадью поражения кожного покрова более 50%, не принимающие на момент взятия крови системную иммуносупрессивную терапию в течение 2 мес. К исследованию не допускались больные с наличием тяжелой сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации; имеющие онкологические заболевания; имеющие инфекционные заболевания (сифилис, ВИЧ, гепатит В и С); с диагнозом туберкулеза; с диагнозом эпилепсии; пациенты, страдающие алкоголизмом, наркоманией и любыми психическими расстройствами; в периоде беременности или лактации. Критериями исключения являлись желание пациента прекратить участие в исследовании или несоблюдение им режима, назначенной схемы обследования и лечения. Всем участникам исследования проводилась стандартная программа клинко-лабораторного контроля для данного заболевания, определяли индекс распространенности и тяжести псориаза (PASI, Psoriasis Area and Severity Index), дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ).

В зависимости от варианта лечения больные были распределены на две группы: в первой группе (32 больных) проводили селективную фототерапию, во второй (36 больных) – лечение метотрексатом совместно с селективной фототерапией. До лечения, через 3 и 6 мес от его начала анализировали следующие параметры: содержание в периферической крови субпопуляций Т-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$) и Treg (регуляторных Т-лимфоцитов) с помощью метода проточной цитометрии с использованием моноклональных антител, концентрации интерлейкинов (IL-1 β , IL-2, IL-6), фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor, TNF α), интерферона гамма (IFN γ) в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Статистическую значимость различий результатов исследования оценивали с помощью программ Microsoft Excel 13, SPSS Statistics 17.0, Mann–Whitney U Test Calculator.

Результаты и обсуждение

Оценка тяжести и распространенности по индексу PASI до начала терапии свидетельствовала, что у всех больных, включенных в исследование, был псориаз средней и тяжелой степени. При этом значимых межгрупповых различий не выявлено. Определение значения ДИКЖ до начала лечения значимых межгрупповых различий также не показало, однако качество жизни у данных больных было существенно снижено. Показатели PASI и ДИКЖ в группах до начала лечения представлены в **табл. 1**.

Изучение иммунного статуса больных псориазом до лечения по сравнению с группой контроля выявило ряд изменений: повышение абсолютного и относительного содержания CD8-цитотоксических Т-лимфоцитов (**табл. 2**).

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

Таблица 1

Показатели PASI и ДИКЖ в группах больных до начала лечения ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа, $n = 32$	2-я группа, $n = 36$
PASI	$19,4 \pm 2,4$	$25,7 \pm 3,7$
ДИКЖ	$14,0 \pm 3,3$	$18,5 \pm 2,4$

Примечание. PASI (от Psoriasis Area and Severity Index) – индекс распространенности и тяжести псориаза; ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни.

Таблица 2

Иммунологические показатели больных псориазом до лечения ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые доноры, $n = 22$	Больные псориазом, $n = 68$
CD3+, % Т-лимфоциты	$74,2 \pm 8,5$	$78,7 \pm 6,2$
CD3+, абс., $\cdot 10^3/\text{мкл}$	$1,21 \pm 0,22$	$1,34 \pm 0,16$
CD4+, % Т-лимфоциты	$47,2 \pm 2,9$	$45,6 \pm 6,2$
CD4+, абс., $\cdot 10^3/\text{мкл}$	$0,78 \pm 0,06$	$0,90 \pm 0,11$
CD8+, % цитотоксические Т-лимфоциты	$24,9 \pm 3,2$	$34,0 \pm 2,8^*$
CD8+, абс., $\cdot 10^3/\text{мкл}$	$0,40 \pm 0,05$	$0,50 \pm 0,05$
Treg, %	$6,79 \pm 1,15$	$3,80 \pm 0,46^*$
Treg, абс., $\cdot 10^3/\text{мкл}$	$0,111 \pm 0,019$	$0,062 \pm 0,008^*$

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: * – $p < 0,05$ – различия статистически значимы при сравнении с группой здоровых доноров (контрольной группой).

Изучение уровня цитокинов до лечения у больных псориазом по сравнению с группой контроля выявило повышение концентрации IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF α и снижение показателей IFN γ (табл. 3).

Анализ динамики показателя PASI в процессе лечения в группах больных псориазом показал, что если до начала терапии различий не отмечено, то спустя 6, 12 и 24 нед более выраженное уменьшение данного параметра было у больных второй группы (рис. 1). Динамика показателя ДИКЖ также показала более выраженное снижение именно во второй группе (рис. 2).

Таблица 3

Показатели цитокинов больных псориазом ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые доноры, $n = 22$	Больные псориазом, $n = 68$
IL-1 β , пг/мл	$5,7 \pm 1,2$	$19,3 \pm 2,0^*$
IL-2, пг/мл	$16,8 \pm 3,4$	$41,4 \pm 6,1^*$
IL-6, пг/мл	$19,5 \pm 4,1$	$37,4 \pm 7,5^*$
TNF α , пг/мл	$6,8 \pm 1,9$	$21,3 \pm 2,7^*$
IFN γ , пг/мл	$56,8 \pm 7,3$	$29,7 \pm 4,4^*$

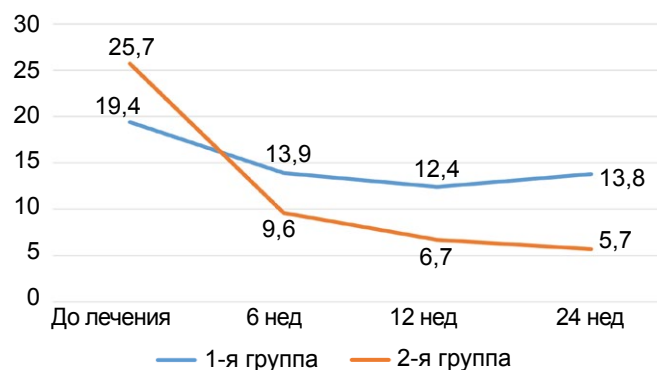


Рис. 1. Динамика показателя PASI в процессе лечения больных псориазом.

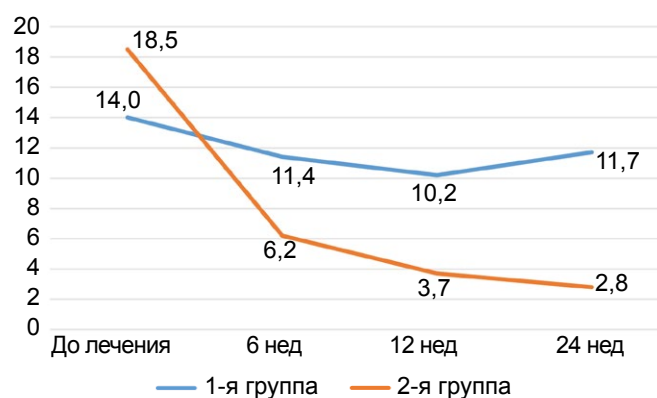


Рис. 2. Динамика показателя ДИКЖ в процессе лечения больных псориазом.

В ходе проводимой терапии через 24 нед после начала лечения наблюдалась следующая динамика иммунологических показателей (табл. 4):

- в 1-й группе больных относительное содержание регуляторных Т-лимфоцитов оставалось сниженным, в то время как у пациентов 2-й группы значения данного показателя повысились и значимо не отличались от контрольных величин;
- содержание CD3-лимфоцитов в периферической крови существенно не различалось в 1-й, 2-й группах и группе контроля;
- уровень CD4-лимфоцитов (Т-хелперов) во всех группах больных псориазом был несколько ниже, чем в контрольной группе, но значимых различий при этом не выявлено;

Таблица 4

Субпопуляции иммунокомпетентных клеток у больных псориазом через 24 нед после от начала лечения ($M \pm m$)

Показатель	Группа контроля, $n = 22$	1-я группа, $n = 32$	2-я группа, $n = 36$
Treg, %	$6,79 \pm 1,15$	$3,42 \pm 0,28^*$	$5,06 \pm 1,14$
CD3+, %	$74,2 \pm 8,5$	$75,2 \pm 4,4$	$76,4 \pm 4,1$
CD4+, %	$47,2 \pm 2,9$	$43,1 \pm 4,4$	$42,7 \pm 4,8$
CD8+, %	$24,9 \pm 3,2$	$32,5 \pm 1,6^*$	$25,2 \pm 4,7$

Таблица 5

Взаимосвязь между иммунологическими показателями и клиническими проявлениями тяжести псориаза (коэффициенты корреляции Спирмена, R^*)

Параметр	PASI	ДИКЖ
Treg, %	-0,35	-0,38
CD3+, %	-0,30	–
CD4+, % Т-хелперы	-0,32	-0,35
CD8+, % цитотоксические Т-лимфоциты	0,42	0,35
IL-1 β , пг/мл	0,45	–
IL-2, пг/мл	0,52	0,44
IL-6, пг/мл	0,37	–
TNF α , пг/мл	0,57	0,32
IFN γ	-0,46	–

Примечание: * $p < 0,05$ – представлены только значимые коэффициенты корреляции.

- относительное количество CD8-клеток (цитотоксических Т-лимфоцитов) в 1-й группе оставалось статистически значимо повышенным, в то время как у больных 2-й группы после проведенного лечения оно снизилось и значимо не отличалось от контроля.

В табл. 5 представлены коэффициенты корреляции Спирмена умеренной силы между уровнем активности заболевания по показателю PASI и следующими иммунологическими параметрами: относительным количеством Т-регуляторных лимфоцитов ($R = -0,38$), показателями CD3⁺ в периферической крови ($R = -0,30$), CD4⁺ (Т-хелперов) ($R = -0,32$), CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов ($R = 0,42$). Также выявлено наличие ряда корреляций между значениями активности псориаза (PASI) и концентрациями всех изученных цитокинов у обследованных больных: IL-1 β ($R = -0,45$), IL-2 ($R = 0,52$), IL-6 ($R = 0,37$), TNF α ($R = 0,57$), а также IFN γ ($R = -0,46$).

Также расчеты показали наличие ряда значимых корреляционных связей между показателем качества жизни (ДИКЖ) и иммунологическими характеристиками: содержанием Treg клеток ($R = -0,38$), показателями CD3-лимфоцитов ($R = -0,30$), содержанием в периферической крови CD4 Т-хелперов ($R = -0,35$), относительным содержанием CD8-цитотоксических Т-лимфоцитов ($R = 0,35$).

Обнаружено наличие значимых отрицательных корреляций между показателями качества жизни больных псориазом и содержанием IL-2 ($R = 0,44$), а также TNF α ($R = -0,32$).

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о наличии ряда значимых корреляционных связей умеренной силы между показателями активности процесса у больных псориазом, с одной стороны, и иммунологическими характеристиками (в частности, показателями содержания различных субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови) больных псориазом – с другой.

Таким образом, выявленная динамика показателей иммунного статуса в процессе лечения больных псориазом свидетельствует о тенденции к восстановлению нарушенных функций иммунной системы у пациентов, которая проявляется через 3–6 мес от начала лечения нормализацией баланса клеточных субпопуляций лимфоцитов, в частности Т-лимфоцитов. При этом наиболее эффективным оказалось комбинированное применение селективной фототерапии и метотрексата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dogra S., Mahajan R. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinical scoring. *Indian Dermatol. Online J.* 2016; 7(6): 471–80.
2. Elyoussfi S., Thomas B.J., Ciurtin C. Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies. *Rheumatol. Int.* 2016; 36(5): 603–12.
3. Siegel D., Devaraj S., Mitra A., Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K., Jialal I. Inflammation, atherosclerosis, and psoriasis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013; 44(2): 194–204.
4. Притулло О.А., Рычкова И.В. Современные представления о патогенезе псориаза. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017; 20(1): 141–53.
5. Lowes M.A., Suarez-Farinas M., Krueger J.G. Immunology of psoriasis. *Annu Rev. Immunol.* 2014; 32: 227–55.

REFERENCES

1. Dogra S., Mahajan R. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinical scoring. *Indian Dermatol. Online J.* 2016; 7(6): 471–80.
2. Elyoussfi S., Thomas B.J., Ciurtin C. Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies. *Rheumatol. Int.* 2016; 36(5): 603–12.
3. Siegel D., Devaraj S., Mitra A., Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K., Jialal I. Inflammation, atherosclerosis, and psoriasis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013; 44(2): 194–204.
4. Pritulov O.A., Rychkova I.V. Modern views on the pathogenesis of psoriasis. *Tauride Medical and Biological Bulletin. Russian Journal (Tavricheskii Medico-Biologicheskii Vestnik).* 2017; 20(1): 141–53.
5. Lowes M.A., Suarez-Farinas M., Krueger J.G. Immunology of psoriasis. *Annu Rev. Immunol.* 2014; 32: 227–55.

Тавитова А.Р., Криницына А.А., Ломоносов К.М.

Перспективы применения биологических препаратов при витилиго

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

Представлен обзор литературы по реакции витилиго на применение биологических препаратов при лечении непосредственно данного дерматоза и в качестве побочного эффекта при лечении других заболеваний. Результаты терапии биологическими препаратами и мнения исследователей на этот счёт неоднозначны, так как имеются данные как о положительной динамике в виде репигментации очагов витилиго, так и случаи возникновения витилиго у пациентов, получавших биологические препараты для лечения другой патологии.

Ключевые слова: витилиго; лечение витилиго; обзор литературы; биологические препараты; устекинумаб; адалимумаб; инфликсимаб; этанерцепт.

Для цитирования: Тавитова А.Р., Криницына А.А., Ломоносов К.М. Перспективы применения биологических препаратов при витилиго. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020; 23(1): 39–41. DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020139-41>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.04.2020

Принята к печати 20.04.2020

Tavitova A.R., Krinitsyna A.A., Lomonosov K.M.

Prospects of using biological products in vitiligo

Department of Dermatology and Venerology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

A literature review is presented regarding the vitiligo reaction to biological agents for treating this dermatosis itself and as a side effect of the treatment of other diseases. Notably, the results of therapy with biological products and the researchers' opinions on this subject are ambiguous because of the positive evidence of repigmentation of vitiligo foci, as well as cases of vitiligo in patients who received biological products for the treatment of another pathology.

Key words: vitiligo; vitiligo treatment; biological products; ustekinumab; adalimumab; infliximab; etanercept.

For citation: Tavitova A.R., Krinitsyna A.A., Lomonosov K.M. Prospects for the use of biologics in vitiligo. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2020; 23(1): 39–41. (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020139-41>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 13 April 2020

Accepted 20 April 2020

В 1984 г. международная группа ученых во главе с датским иммунологом Нильсом Эрне получила Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие принципа продукции моноклональных антител [1]. С этого момента началась новая эра создания и применения биологических методов

лечения в терапии воспалительных, аллергических, аутоиммунных, онкологических и других заболеваний человека.

Биологические препараты – это принципиально новые средства, созданные с помощью генно-инженерных методов и представляющие собой

Для корреспонденции:

Тавитова Алана Руслановна, врач-дерматовенеролог, аспирант кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия. E-mail: alatavitova@mail.ru

For correspondence:

Alana R. Tavitova, MD, postgraduate of the Department of skin and venereal diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: alatavitova@mail.ru

Information about author: Lomonosov K.M., <https://orcid.org/0000-0002-4580-6193>;

Tavitova A.R., <https://orcid.org/0000-0003-1930-0073>; Krinitsyna A.A., <https://orcid.org/0000-0002-0919-0758>

моноклональные антитела. По сути, биологические препараты – это белки, выполняющие естественные биологические функции и имеющие высокий избирательный механизм действия. Все биологические препараты производят из клеток млекопитающих, чаще мышей и/или человека.

Не обошло это открытие и кожные заболевания. Первым биологическим препаратом, ингибитором фактора некроза опухоли α (tumor necrosis factor, TNF α), одобренным для лечения больных псориазом, является этанерцепт. В 1992 г. этанерцепт был впервые испытан на людях [2], а в 2004 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, Food and Drug Administration) одобрило применение его при псориазе [3].

В настоящее время в мире зарегистрировано множество иммунобиологических препаратов, которые успешно применяют при таких дерматологических заболеваниях, как псориаз, крапивница, атопический дерматит, алопеция [4]. Учитывая, что витилиго также является иммуноопосредованным заболеванием, в научной литературе стала появляться информация о попытках применения биологических препаратов при данном заболевании, чему и посвящается данный обзор.

Мнения исследователей о влиянии биологических препаратов на динамику витилиго неоднозначны: существуют клинические наблюдения, свидетельствующие о развитии витилиго при использовании данных препаратов в терапии других заболеваний. Имеются исследования, демонстрирующие репигментацию очагов витилиго на фоне терапии ингибиторами TNF α , блокаторами активности – интерлейкинами (IL-12, IL-23) и другими биологическими препаратами.

А. Elkady и соавт. [5] представили данные о выраженной репигментации очагов витилиго на коже лица, шеи, волосистой части головы у пациентки, получавшей по поводу псориаза устекинумаб в дозе 90 мг подкожно на 1-й и 4-й нед, а затем каждые 8 нед. Также известно, что по поводу псориаза этой же пациентке ранее назначали этанерцепт, однако положительной динамики витилиго на фоне терапии не отмечено.

Ј. Вае и соавт. [6] провели 10-летнее популяционное когортное исследование, в котором исследовали риски развития витилиго и очаговой алопеции у пациентов, получавших лечение ингибиторами TNF α (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб) при анкилозирующем спондилите, болезни Крона или язвенном колите. Ученые использовали базу данных Корейского национального агентства по страхованию здоровья с 2007 по 2016 г. В исследовании приняли участие 11 442 пациента, получавших ингибиторы TNF α , и такое же количество пациентов соответ-

ствующего возраста, пола и заболевания без терапии ингибиторами TNF α . Было обнаружено, что у пациентов, получавших терапию этанерцептом, инфликсимабом и адалимумабом, риск витилиго увеличился примерно в 2 раза, и случаи заболевания регистрировались значительно чаще, чем у пациентов, получавших традиционную терапию – 5,9 случая на 10 000 человек против 2,5 соответственно. В анализе подгрупп риск развития витилиго был выше у пациентов женского пола, чем у пациентов мужского пола. В группе получавших терапию ингибиторами TNF α заметно возрастал риск витилиго у пациентов в возрасте до 40 лет – в 3,7 раза выше по сравнению с группой контроля, тогда как статистически значимого отличия не отмечено у пациентов в возрасте 40 лет и старше [6].

М. Wakkee и соавт. [7] назначали эфализумаб 52-летнему пациенту, страдающему псориазом и универсальным витилиго, при этом нарушение пигментации имело 20-летний анамнез, и на фоне ПУВА-терапии улучшения не отмечено. Через 6 нед от начала подкожных инъекций эфализумаба (1 мг/кг) еженедельно по 100 мг, пациент сообщил о клиническом улучшении псориаза и заметил частичную репигментацию ранее депигментированной кожи лица и рук. Через 3 мес от начала терапии эфализумабом наблюдалась отрицательная динамика псориаза, а репигментация очагов витилиго продолжалась в косметически нежелательном порядке: появились пигментные пятна на равномерно депигментированном фоне. Дальнейшая терапия эфализумабом была нецелесообразна, в связи с чем препарат был отменен и через 2 мес очаги вновь депигментировались [7].

Ученые из Хорватии [8] описали следующее клиническое наблюдение: пациенту при опухолевом поражении почки с метастазированием в лёгкие было проведено 6 курсов химиотерапии гемцитабином/цисплатином, а в дальнейшем в связи с прогрессированием процесса был назначен атезолизумаб, после которого метастатические поражения в легких значительно уменьшились. Однако после первого приема атезолизумаба появились очаги депигментации в периоральной области, на верхних и нижних конечностях, волосистой части головы. В апреле 2019 г. был назначен 32-й цикл атезолизумаба, на фоне которого наблюдалось дальнейшее прогрессирование витилиго.

Неоднократные случаи возникновения витилиго были описаны на фоне терапии ниволумабом. Пациентке при карциноме почки был назначен ниволумаб в стандартной дозировке – 3 мг/кг каждые 2 нед. Спустя 9 мес от начала терапии были выявлены витилигоподобные очаги на коже спины [9]. Т. Уепами и соавт. [10] описали случай развития витилиго спустя 6 дней от начала терапии ниволумабом аденокарциномы легкого.

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

Некоторые исследования указывают на корреляцию между возникновением витилиго и клиническим ответом у больных меланомой, получающих иммунотерапию, в том числе и ниволумабом. Японские ученые [11] провели исследование, в которое были включены неоперабельные больные меланомой III или IV стадии, получавшие ниволумаб. У 9 (25,7%) из 35 больных меланомой, получавших ниволумаб, во время лечения развилось витилиго. Время от начала лечения ниволумабом до появления признаков витилиго составляло 2–9 (в среднем 5,2) мес. Из 9 пациентов, у которых развилось витилиго, у 2 (22,2%) был полный ответ на ниволумаб, у 2 (22,2%) – частичный ответ. Частота положительной динамики меланомы была значительно выше у больных витилиго – 4 (44,4%) случая из 9 против 2 (7,7%) из 26 среди пациентов, не развивших витилиго. Среднее время появления витилиго у пациентов, достигших положительного ответа в динамике меланомы, было значительно меньше, чем у пациентов без ответа на терапию (3,1 против 6,8 мес). Ученые пришли к выводу, что возникновение витилиго во время лечения ниволумабом может коррелировать с благоприятным клиническим исходом меланомы [11].

Существует несколько противоречивых сообщений о применении ингибиторов TNF α в терапии больных витилиго. Было показано, что TNF α способствует депигментации, характерной для витилиго: его показатели в очагах витилиго не только выше, чем в неповрежденной коже, но также тесно связаны с активностью заболевания. Группа исследователей из Саудовской Аравии [12] описала серию клинических случаев терапии генерализованного витилиго ингибиторами TNF α , в частности адалимумабом (в дозе 80 мг подкожно на 0-й нед, затем через 1 нед по 40 мг подкожно каждые 2 нед), инфликсимабом (по 5 мг/кг в виде внутривенных инфузий на 0; 2 и 6-й нед и каждые 8 нед после), этанерцептом (по 50 мг подкожно дважды в неделю до 6 мес). Все препараты анти-TNF α хорошо переносились в течение периода лечения, однако они не продемонстрировали своей эффективности в терапии витилиго: репигментации не произошло ни у одного из 6 пациентов, включенных в исследование. У одного из участников исследования через 4 мес после проведенного курса терапии инфликсимабом было отмечено увеличение размера очагов депигментации и появление псориазоподобных высыпаний. Этот диагноз был подтвержден гистологически. Авторы пришли к выводу, что для дальнейшего изучения эффективности данных препаратов при витилиго нужны более масштабные и долгосрочные исследования [12].

У больных витилиго повышены показатели циркулирующих IL-17 и увеличено количество

T-хелперов 17-го типа, что свидетельствует о целесообразности проведения исследований влияния ингибиторов IL-17 на динамику витилиго. R. Speeckaert и соавт. [13] провели пилотное исследование с использованием секукинумаба при активном несегментарном витилиго. У подавляющего большинства анализируемых больных наблюдалось появление новых очагов депигментации, а лабораторные показатели, в том числе хемокины и T-лимфоциты, не продемонстрировали никаких изменений.

Таким образом, несмотря на то, что использование биологических препаратов при витилиго кажется вполне теоретически и научно обоснованным, при их практическом применении в большинстве исследований был продемонстрирован обратный эффект или его отсутствие.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nobelprize.org
2. Zaragoza V., Perez A., Sanchez J.L., Oliver V., Martinez L., Alegre V. Long-term safety and efficacy of etanercept in the treatment of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101(1): 47-53.
3. Alwawi E.A., Krulig E., Gordon K.B. Long-term efficacy of biologics in the treatment of psoriasis: what do we really know? *Dermatol. Ther.* 2009; 22(5):431-40.
4. Speeckaert R., Lambert J., van Geel N. Learning from success and failure: biologics for non-approved skin diseases. *Front. Immunol.* 2019; 10:1918. doi: 10.3389/fimmu.2019.01918.
5. Elkady A., Bonomo L., Amir Y., Vekaria A.S., Guttman-Yassky E. Effective use of ustekinumab in a patient with concomitant psoriasis, vitiligo, and alopecia areata. *JAAD Case Rep.* 2017; 3(6): 477-9.
6. Bae J.M., Kim M., Lee H.H., Kim K.J., Shin H., Ju H.J., Kim G.M., et al. Increased risk of vitiligo following anti-Tumor Necrosis Factor therapy: a 10-year population-based cohort study. *J. Invest Dermatol.* 2018; 138(4):768-74.
7. Wakke M., Assen Y.J., Thio H.B., Neumann M. Repigmentation of vitiligo during efalizumab. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 59(2):57-8.
8. Rkman D., Likic R., Bebek M., Gnjdic M., Gamulin M. Skin autoimmunity might be associated with increased efficacy of atezolizumab in metastatic urothelial carcinoma: a case report. *Croat Med. J.* 2019; 60(6):552-5.
9. Lolli C., Medri M., Ricci M., Schepisi G., Filograna A., Giorgi U.D., Stanganelli I. Vitiligo-like lesions in a patient treated with nivolumab for renal cell carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(52):e13810.
10. Uenami T., Hosono Y., Ishijima M., Kanazu M., Akazawa Y., Yano Y., et al. Vitiligo in a patient with lung adenocarcinoma treated with nivolumab: A case report. *Lung Cancer.* 2017; 109:42-4. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.04.019.
11. Nakamura Y., Tanaka R., Asami Y., Teramoto Y., Imamura T., Sato S., et al. Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study. *J. Dermatol.* 2017; 44(2):117-22.
12. Alghamdi K.M., Khurram H., Taieb A., Ezzedine K. Treatment of generalized vitiligo anti-TNF α Agents. *J. Drugs Dermatol.* 2012; 11(4):534-9.
13. Speeckaert R., Mylle S., van Geel N. IL-17A is not a treatment target in progressive vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2019; 32(6):842-7.

Дороженко И.Ю.^{1, 2}, Снарская Е.С.³, Михайлова М.³

Ассоциированные с зудом психосоматические расстройства у больных красным плоским лишаем (обзор литературы)

¹Кафедра психиатрии и психосоматики Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», 115522, г. Москва, Россия;

³Кафедра кожных и венерических болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

В обзоре рассмотрены психосоматические аспекты зуда в дерматологической практике, а также ассоциированные с зудом психосоматические расстройства у больных хроническими дерматозами на модели красного плоского лишая. Выступая в качестве ведущего нозогенного фактора, кожный зуд участвует в развитии психогенных, невротических и депрессивных расстройств. Ассоциированные с зудом психосоматические расстройства формируют различные типы коморбидности с фенотипическими проявлениями красного плоского лишая. Внедрение в клиническую практику комплексного междисциплинарного подхода, с подключением психокоррекционных методик к базовому дерматологическому лечению, способствует оптимизации течения кожного заболевания. Проанализированы современные отечественные и зарубежные источники литературы.

Ключевые слова: красный плоский лишай; кожный зуд; психосоматические расстройства; нозогенные реакции; депрессии; качество жизни.

Для цитирования: Дороженко И.Ю., Снарская Е.С., Михайлова М. Ассоциированные с зудом психосоматические расстройства у больных красным плоским лишаем (обзор литературы). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020; 23(1): 42-49. DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020142-49>

Финансирование. Исследование выполнено без дополнительного финансирования.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.04.2020

Принята к печати 20.04.2020

Dorozhenok I.Yu.^{1,2}, Snarskaya E.S.³, Mikhailova M.³

Psychosomatic disorders associated with pruritus in patients with lichen planus (review)

¹Department of Psychiatry and Psychosomatics I.M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation;

²Mental Health Research Center, 115522, Moscow, Russian Federation;

³Department of Skin and Venereal Diseases I.M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

This review examines the psychosomatic aspects of pruritus in dermatological practice, as well as chronic dermatoses associated with pruritus of psychosomatic disorders in a lichen planus model. As the leading nosogenic factor, skin itching is involved in the development of psychogenic, neurotic, and depressive disorders. Notably, psychosomatic disorders associated with itching form various comorbidities with phenotypic manifestations of lichen planus. The introduction of an integrated multidisciplinary approach into the clinical practice, with the inclusion of psychocorrectional techniques in basic dermatological treatment, can help to optimize the course of skin disease. The modern domestic and foreign sources of literature were reviewed.

Key words: lichen planus; pruritus; psychosomatic disorders; nosogenic reactions; depression; quality of life.

For citation: Dorozhenok I.Yu., Snarskaya E.S., Mikhailova M. Psychosomatic disorders associated with pruritus in patients with lichen planus (review). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2020; 23(1): 42-49. (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020142-49>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 03 April 2020

Accepted 20 April 2020

Для корреспонденции:

Дороженко Игорь Юрьевич, кандидат медицинских наук, кафедра психиатрии и психосоматики ИКМ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия. E-mail: idoro@bk.ru

For correspondence:

Igor Yu. Dorozhenok, MD, PhD, Department of Psychiatry and Psychosomatics I.M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: idoro@bk.ru

Information about authors: Snarskaya E.S., <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>.

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

В настоящее время достигнуты серьезные успехи в развитии одной из наиболее обширных и актуальных для изучения областей современной психосоматической медицины [1] – психодерматологии, включающей широкий спектр расстройств – от психогенных (стрессогенные манифестации кожных заболеваний, нозогенные реакции на проявления кожного заболевания) до тяжелых психотических с аутоагрессивным несуицидальным поведением, реализующихся на кожных покровах и слизистых оболочках [2].

Внимание исследователей все чаще обращается к клинко-биологическим аспектам взаимосвязи кожной и психической патологии, имеющим как фундаментально-базовый, так и практический выход в формировании обоснованных подходов к терапии и оптимизации течения кожного процесса. Показательной клинической моделью традиционно служат хронические рецидивирующие дерматозы, сопровождаемые выраженным зудом: красный плоский лишай (КПЛ), пруриго, атопический дерматит и другие дерматозы.

Наличие стойкого зуда у пациентов с хроническими дерматозами ассоциируется со значительной заболеваемостью, смертностью, снижением качества жизни, стигматизацией, тревогой, ухудшением настроения, нарушением концентрации внимания, снижением либидо и аппетита, алекситимией [3–5]. Хронические зудящие дерматозы порождают высокие уровни стресса, которые в свою очередь впоследствии могут провоцировать обострения заболевания [6]. В некоторых исследованиях среди пациентов с хроническим зудом отмечается, что стресс является одним из основных факторов, усугубляющих течение дерматоза [7].

В работах представителей ведущей отечественной психодерматологической научной школы на репрезентативном клиническом материале подробно анализируются феномены психогенного, соматоформного и амплифицированного зуда [8, 9]. Данные формы зуда нередко встречаются в клинической практике у пациентов с хроническими дерматозами, в частности при КПЛ, атопическом дерматите, псориазе и других дерматозах [10, 11].

Изучение психосоматических расстройств у больных КПЛ представляет собой особый интерес, прежде всего из-за наличия целого ряда нозогенных факторов – мучительного зуда, тяжело протекающих форм заболевания, распространенных массивных высыпаний, локализации высыпаний на открытых участках тела, в области половых органов, слизистой оболочки полости рта; социальной стигматизации, ограничения в бытовой и профессиональной деятельности; возможности злокачественной трансформации очагов поражения, а также в связи с нередкой стрессогенной (психогенной) обусловленностью

манифестации/экзацербации дерматоза и наличием синдромальной коморбидности с аффективными расстройствами [12, 13].

Красный плоский лишай (lichen planus, LP) – хронический рецидивирующий воспалительный зудящий дерматоз, с не окончательно установленной этиологией и патогенезом, характеризующийся многообразием триггерных факторов.

Распространенность в общей популяции составляет 0,5–1,0%. Заболеванию подвержены как мужчины, так и женщины независимо от возраста и расовой принадлежности, но наиболее уязвимы женщины в возрасте от 30 до 50 лет. В общей структуре дерматологических заболеваний КПЛ составляет от 1,5 до 2,5%, а среди болезней слизистой оболочки полости рта и половых органов – 32% [14–17].

КПЛ имеет характерные клинические и гистологические особенности и, как правило, доброкачественное прогрессирование, однако наблюдаются и случаи малигнизации, особенно среди атипичных его вариантов [18–21].

S. Aghbari и соавт. [22] проанализировали 19 676 случаев КПЛ с поражением слизистой оболочки полости рта, при этом частота злокачественной трансформации в отдельных исследованиях варьировала от 0,3 до 14,3%. Среди выделенных факторов риска злокачественной трансформации этой формы КПЛ фигурируют мужской пол, курение, злоупотребление алкоголем, тогда как статистически значимой разницы между малигнизацией у пациентов с диабетом и без диабета не выявлено.

Выделяют следующие клинические формы КПЛ: типичную (классическую), гипертрофическую, атрофическую, буллезную, фолликулярную, пигментную, кольцевидную, линейную, зостериформную, монолиформную, гиперкератотическую, эритематозную. КПЛ слизистых оболочек и красной каймы губ также имеет несколько разновидностей – типичную, гиперкератотическую, экссудативно-гиперемическую, эрозивно-язвенную, буллезную, атипичную [23, 24]. При эрозивной форме слизистого КПЛ возможно развитие вульво-вагинального синдрома (ассоциация хронического эрозивного гингивита, хронического вульвита и эритематозно-эрозивного или десквамативного вагинита), что приводит к нарушению социальной адаптации пациента [25–27].

В некоторых случаях КПЛ поражает конъюнктиву, слизистые оболочки глотки, желудка, пищевода. Эзофагальный КПЛ – редкий, но серьезный по прогнозу вариант болезни, характеризующийся дисфагией, одинофагией или отсутствием симптомов, на поздних сроках может приводить к формированию стриктуры пищевода [23].

Типичные клинические проявления КПЛ на коже включают наличие множественных мелких полигональных папулезных элементов розовато-фиолетового

цвета. Папулы имеют плоскую блестящую поверхность с характерной исчерченностью, так называемой сеткой Уикхема. Процесс носит симметричный характер распространения, папулезные элементы имеют тенденцию к группированию, но в крупные бляшки не сливаются [18, 28].

Для островоспалительной стадии КПЛ характерно наличие изоморфной морфологической реакции даже на незначительную травму в виде возникновения характерных полигональных папул в месте воздействия, так называемый феномен Кебнера, также сопровождающийся мучительным зудом [29].

Наиболее частой, «излюбленной», локализацией высыпаний при типичной форме КПЛ является внутренняя поверхность запястий, зона лодыжек, однако при распространенных формах дерматоза тотально поражается кожа туловища, конечностей, промежности [14].

По данным многочисленных исследований, КПЛ в своем развитии имеет биологическую основу, включающую констелляцию генетических, эндокринных, метаболических, экзогенных (инфекционные, вирусные, токсические) и иммунологических факторов [30–33]. В обзоре европейских авторов со ссылкой на эпидемиологические исследования [34] обсуждается связь между КПЛ и инфекцией вируса гепатита С (HCV) с учетом значительных географических вариаций, предполагающих влияние генетических и экологических факторов. В основе данной ассоциации лежат несколько теорий, но ни одна из них не может четко объяснить патогенез КПЛ. Большинство исследований показывают, что кожные поражения являются результатом иммунного ответа организма пациента на вирусные агенты, но не прямого воздействия вируса.

По мнению китайских исследователей [35], патогенез КПЛ опосредован дисбалансом в системе подтипов Т-лимфоцитов и связан с аномальным иммунным ответом. По данным международной научной группы, гормональные, иммуномодулирующие и метаболические взаимодействия играют важную роль в развитии КПЛ. Так, пролактин обладает иммуностимулирующим действием и способствует развитию аутоиммунной реакции; стимулирует иммунный ответ, специфически воздействуя на индукцию толерантности В-клеток, усиливает пролиферативные реакции на антигены и митогены, а также увеличивает выработку иммуноглобулинов и цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF α), интерферон гамма (interferon gamma, IFN γ), интерлейкины (interleukin) IL-12, IL-1 β и аутоантитела. Полученные результаты показали значительное снижение среднего уровня пролактина в фазе ремиссии, а также после лечения топическими глюкокортикостероидами по сравнению с таковым в фазе обострения. Авторы предлагают использовать

определение показателей пролактина в сыворотке крови в качестве маркера активности КПЛ [36]. Кроме того, ученые пытаются биологически обосновать формирование нозогенных психосоматических расстройств при КПЛ, используя теорию оксидативного стресса. Ими было выявлено наличие прямой корреляции между снижением содержания мочевой кислоты с обострением КПЛ, когда более 50% пациентов сообщили о чувстве дистресса из-за дискомфорта, вызванного проявлениями КПЛ, в отличие от контрольной группы.

Исследователи из Вроцлавского медицинского университета [37] верифицируют зуд как идиопатический симптом у подавляющего большинства (94,9%) из 78 обследованных взрослых больных КПЛ. В динамике заболевания зуд распределялся следующим образом: 2/3 случаев во время терапии, 1/2 – при обследовании, 1/2 – во время рецидива КПЛ; примерно 1/3 пациентов испытывала зуд до манифестации высыпаний. Большинство пациентов считали зуд наиболее тягостным симптомом КПЛ, далее следовал собственно факт наличия кожных поражений; 80% больных испытывали зуд ежедневно, 15% – несколько раз в неделю и только 5% – менее 1 раза в неделю. Зуд чаще всего появлялся в вечернее время. У 80% пациентов зуд был ограничен областью поражения кожи, в то время как 19% испытывали зуд также и вне поражений. Здесь, по всей видимости, авторы констатируют наличие в клинической картине КПЛ элементов соматоформного зуда [2]. Зуд преимущественно регистрировался в области нижних, верхних конечностей и туловища; реже на лице, волосистой части головы и в других специфических местах (ступни, подмышки, затылок, кожные складки, ягодицы, аногенитальная область, ротовая полость). Генерализованный зуд был выявлен у 25,7% участников исследования.

Наиболее интенсивно зуд проявлялся при манифестации высыпаний у половины пациентов, при распространенном поражении кожи – у 17,6%, при выраженной степени тяжести кожного процесса – у 12,2%. В 16,2% случаев интенсивность зуда не зависела от фазы заболевания. Эпизоды зуда обычно длились более 10 мин или от 1 до 10 мин, реже эпизоды зуда продолжались менее 1 мин.

Дескриптивные характеристики зуда были сопоставимы с разработанными для соматоформных расстройств представителями ведущей отечественной психодерматологической научной группы коэнестезиопатическими феноменами [38] и представлены преимущественно как ощущение жжения, реже щекотания, потепления, разъедания или покалывания кожи. Кроме того, зуд часто считался обременительным и раздражающим, для некоторых испытуемых он также был неприятным и невыносимым. До 1/3 пациентов отмечали снижение настроения на фоне

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

зуда, раннюю (трудности засыпания) и среднюю (пробуждения среди ночи) инсомнию. Почти все остальные испытывали беспокойство и нервозность, проблемы с концентрацией внимания, т.е. речь идет о клинических проявлениях тревожно-депрессивного аффекта на фоне зуда, выступающего в качестве ведущего нозогенного фактора [39].

С другой стороны, провоцирующее/усиливающее действие на зуд оказывали потливость, тепло, горячая вода и стресс. Здесь, с позиций современной психодерматологии, авторы описывают психогенную (стрессогенную) надстройку в виде амplифицированного зуда (в пользу чего можно трактовать также недостаточность/отсутствие эффекта антигистаминных препаратов, топических глюкокортикоидов и фототерапии у части пациентов) [40].

Холодная вода и холодный воздух, кремы/мази, антигистаминные препараты, спирт, уксус; в нескольких случаях эксфолирование зудящих участков временно облегчали зуд [37]. Исследователи не обнаружили достоверной связи между интенсивностью зуда, его локализацией, частотой и длительностью эпизодов, клиническими формами КПЛ, длительностью заболевания, длительностью текущего обострения, вовлечением слизистых оболочек, а также возрастом, полом, другими особенностями, что также указывает на отсутствие в данной работе клинического анализа психосоматического статуса пациентов.

В крупном немецком клинко-эпидемиологическом исследовании [41] были проанализированы данные 560 пациентов с зудом за период с 2007 по 2016 г., направленных дерматологами Мюнстера на психосоматическую консультацию, и выявлена психиатрическая/психосоматическая коморбидность зуда по МКБ-10 у 427 (77,1%) пациентов. Среди наиболее частых диагнозов (у 74,5%) фигурировал клинически малоинформативный «психологические/психосоматические сопутствующие факторы при зуде» (F54), депрессия (F32/F33/F34) отмечалась у 30,7%, расстройство адаптации (F43.2) — у 17,8%, диссоциативное/соматоформное/ипохондрическое расстройство (F44/F45) — у 11,2%; тревожно-фобическое/обсессивно-компульсивное расстройство (F40/F41/F42) — у 6,6%, другие диагнозы — у 17% пациентов. Более одного психиатрического синдромального диагноза имели 44,7% больных, более 60% пациентов нуждались в психотерапевтическом или психиатрическом лечении. Пациенты с коморбидной психосоматической патологией среди общей дерматологической выборки с хроническим зудом чаще были моложе, женского пола, одинокие, без высшего профессионального образования, имели более высокие баллы по шкале зуда, более длительную продолжительность зуда, чаще с хроническими повреждениями в виде эксфолиаций мультифакторного

происхождения, низкое качество жизни, высокий уровень тревоги и депрессии. При этом сами авторы констатируют серьезные ограничения примененного методологического подхода: из полученных данных нельзя сделать вывод о том, является ли выявленная психосоматическая патология причиной или следствием развития/амplификации зуда у пациентов с дерматозами. Кроме того, отсутствуют данные катмнеза, что не позволяет оценить результаты лечения психосоматических расстройств у пациентов с хроническим зудом.

Исследуя качество жизни у больных КПЛ, М. Radwan-Oczko и соавт. [42] зафиксировали определенную взаимосвязь между тяжестью КПЛ и психологическими (не вполне корректно обозначенными в названии работы как психопатологические) факторами. Более длительная продолжительность субъективных симптомов коррелировала со значительно более низким качеством жизни по шкале самоконтроля и более высоким уровнем стресса. Кроме того, наблюдалась отрицательная статистическая корреляция между длительностью субъективных симптомов и депрессией, т.е., чем дольше персистировала субъективная симптоматика, прежде всего зуд, тем выше был уровень депрессии (согласно психологическим шкалам). Корреляционный анализ показал значимую отрицательную корреляцию между уровнями стресса, тревоги, депрессии и качеством жизни. Высокие уровни стресса, тревоги и депрессии коррелировали с низкими баллами в областях общего благополучия, самоконтроля, общего здоровья, жизненных сил. Кроме того, более частое использование катастрофизации в качестве копинг-стратегии было обнаружено у пациентов с более высоким уровнем стресса. Несмотря на заявленный в названии статьи термин «психопатологические» и участие психиатров, работа выполнена в традиционно психологическом ключе, исключительно по шкалам, без попыток психопатологического анализа коморбидных КПЛ психосоматических расстройств, что находит отражение и в клинической значимости выводов как данного, так и большинства представленных ниже исследований.

М. Vilar-Villanueva и соавт. [43] выявили у 42 больных КПЛ при сравнении с группой контроля корреляцию тревожности и депрессии с зудом, болью, физической и социальной активностью, психологическим дистрессом. Тревожность коррелировала со средними баллами зуда и боли и высокими — психологического дискомфорта, тогда как депрессия — со средними баллами физической и социальной активности и высокими баллами зуда и боли, что подчеркивает выраженное нозогенное влияние зуда. По другим данным [44], при КПЛ преимущественно оральной локализации распространенность симптомов тревоги составила 39%, депрессии — 21%, дистресса — 28%. Интенсивность

зуда и боли усугублялась при наличии сопутствующих заболеваний, курении и употреблении алкоголя. Было установлено, что алкоголь является независимым предиктором развития нозогенных расстройств при КПЛ. R. Pirri и соавт. [45] сообщают, что низкий самоконтроль и высокий уровень депрессии были в большей степени связаны с легкой, нежели с тяжелой формой КПЛ. Представленные данные согласуются с результатами других исследований [32, 46], на основании чего авторы предполагают, что психические расстройства являются не только следствием, но и одной из причин возникновения КПЛ.

Результаты современных исследований свидетельствуют о значительной распространенности психических расстройств среди больных КПЛ [47]. Наибольшую выраженность депрессии регистрировали у пациентов с локализацией КПЛ в полости рта и генитальной области [48]. При этом у женщин гипотимия была глубже, чем у мужчин, что коррелирует с данными о более высокой распространенности депрессии при КПЛ среди женщин [43]. Возможной причиной подобного соотношения ученые видят в том, что женщины имеют большую генетическую, физиологическую и психологическую предрасположенность к развитию депрессивных эпизодов [49]. Индийские дерматологи и психиатры обследовали 35 больных КПЛ преимущественно кожной локализации и коморбидными психическими расстройствами с применением обширной батареи шкал и опросников. У 25% пациентов была выявлена депрессия умеренной и выраженной степени. Женщин с депрессией оказалось значимо больше (77,77%), чем мужчин. Ухудшение по шкале дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) отмечали 91% пациентов преимущественно с умеренной и тяжелой степенью заболевания. Основными жалобами выступали зуд/болезненность в очагах поражения (88,5%), сенситивность/ипохондрическая фиксация (80%), дискомфорт, связанный с нанесением мазей и приемом пероральных препаратов (77%). У пациентов отмечались трудности с покупками, а также в других социальных и досуговых мероприятиях. Больные стеснялись выходить из дома, прикрывали поражения закрытой одеждой [50].

Здесь авторы затрагивают обширную тему социофобических нозогенных реакций, в части случаев протекающих с сенситивными идеями отношения [51, 52], у пациентов с нарушениями образа тела (латентного или акцентуированного конституционального паттерна самовосприятия в виде уникального «интрапсихического представления» о собственной физической внешности), но не дают клинической квалификации указанных психосоматических нарушений, ограничиваясь лишь феноменологическим описанием.

В ряде работ [13, 40, 53] приведены данные по оптимизации ведения больных КПЛ и коморбидными психосоматическими расстройствами путем присоединения психотерапии и психокоррекционных фармакотерапевтических методик к базовому дерматологическому лечению.

Таким образом, обзор доступной литературы ярко иллюстрирует высокий научный интерес и крайнюю актуальность рассмотренной темы. Однако большинство современных исследований, оперирующих множеством шкал, опросников и оценочных методик, получают на выходе статистически насыщенные, но клинически крайне размытые данные, не способствующие корректной квалификации психосоматического статуса больных КПЛ. Авторы зачастую подменяют понятия, относящиеся, скорее, к личностным особенностям либо дискретным фрагментам статуса пациентов, психологическими терминами «тревожность/депрессивность», клинические/психопатологические категории психогенных (реактивных, нозогенных), невротических (тревожных, тревожно-фобических, ипохондрических) и аффективных (депрессивных) расстройств, имеющих различные типы коморбидности с кожным заболеванием. При этом многие исследователи упускают из фокуса своего внимания ключевые конституциональные особенности личности и соматоперцептивные акцентуации пациентов, ответственные за формирование клинической картины коморбидных КПЛ психосоматических расстройств.

Комплексное изучение и разработка ассоциированных с зудом психосоматических расстройств на модели КПЛ с позиций психосоматической медицины представляются весьма перспективными во многом благодаря и уникальному положению дерматоза, отличающегося существенной клинической выраженностью как соматогенных (прежде всего мучительный, изнуряющий характер зуда), так и психогенных (явления социальной тревоги) факторов в структуре нозогенного модуля общего психодерматологического континуума.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смулевич А.Б., Дороженко И.Ю., Иванов О.Л., Львов А.Н. Психодерматологические расстройства. В кн.: Бутов Ю.С., Скрипкин Ю.К., Иванов О.Л., ред. *Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 406-13.
2. Романов Д.В., Львов А.Н. Самоповреждения (несуицидальные) как форма аутодеструктивного поведения. В кн.: Смулевич А.Б., ред. *Психосоматические расстройства. Руководство для практических врачей*. М.: МЕДпресс-информ; 2019: 79-97.
3. Reszke R., Szepietowski J.C. Itch and psyche: bilateral associations. *Acta Dermatol. Venereol.* 2020; 100(2): adv00026.
4. Wang X.D., Yang G., Bai Y., Feng Y.P., Li H. The behavioral study on the interactive aggravation between pruritus and depression. *Brain. Behav.* 2018; 8(6):e00964.

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

5. Brenaut E., Halvorsen J.A., Dalgard F.J., Lien L., Balieva F., Sampogna F., et al. The self-assessed psychological comorbidities of prurigo in European patients: a multicentre study in 13 countries. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019; 33(1): 157-62.
6. Lee H.G., Stull C., Yosipovitch G. Psychiatric disorders and pruritus. *Clin. Dermatol.* 2017; 35(3):273-80. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.01.008
7. Schut C., Weik U., Tews N., Gieler U., Deinzer R., Kupfer J. Psychophysiological effects of stress management in patients with atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Acta Dermatol. Venereol.* 2013; 93(1): 57-61.
8. Львов А.Н., Бобко С.И., Романов Д.В. Соматоформный и амплифицированный зуд. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013; 16(4): 39-43.
9. Смулевич А.Б., Дороженко И.Ю., Романов Д.В., Львов А.Н. Ипохондрия sine materia как психосоматическая проблема (на модели ипохондрических расстройств, реализующихся в пространстве кожного покрова). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 112(1): 14-25.
10. Basra M.K., Chowdhury M.M., Smith E.V., Freemantle N., Piguet V. A review of the use of the dermatology life quality index as a criterion in clinical guidelines and health technology assessments in psoriasis and chronic hand eczema. *Dermatol. Clin.* 2012; 30(2): 237-44. doi: 10.1016/j.det.2011.11.002.
11. Миченко А.В., Львов А.Н. Атопический дерматит: аспекты психосоматических расстройств. *Психические расстройства в общей медицине.* 2008; (1): 47-52.
12. Cassol-Spanemberg J., Blanco-Carrion A., Rodriguez-de Rivera-Campillo M.E., Estrugo-Devesa A., Jane-Salas E., Lopez-Lopez J. Cutaneous, genital and oral lichen planus: A descriptive study of 274 patients. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2019; 24(1):e1-7.
13. Дороженко И.Ю. Снарская Е.С., Шенберг В.Г. Красный плоский лишай и ассоциированные психосоматические расстройства. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016; (4): 27-32.
14. Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкрест Б., Паллер Э.С., Леффель Д.Дж., Вольф К. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. М.: Издательство Панфилова, Бином. Лаборатория знаний; 2012. т.1.
15. Lehman J.S., Tollefson M.M., Gibson L.E. Lichen planus. *Int. J. Dermatol.* 2009; 48(7): 682-94.
16. Breathnach S.M. Lichen planus and lichenoid disorders. In: Bruns T., Breathnach S., Griffiths C., eds. *Rook's Textbook of Dermatology.* 8th ed. UK: Wiley-Blackwell; 2010: 41.1-41.28.
17. Rogers R.S., Eisen D. Erosive oral lichen planus with genital lesions: the vulvovaginal-gingival syndrome and the peno-gingival syndrome. *Dermatol. Clin.* 2003; 21(1): 91-8.
18. Jimenez-Sanchez M.D., Ferrandiz L., Moreno-Ramirez D., Vallejo-Benitez A., Camacho-Martinez F. Erosive palmoplantar lichen planus. *Actas Dermosifiliogr.* 2012; 103(5): 448-50.
19. Krasowska D., Bogaczewicz J., Chodorowska G. Development of squamous cell carcinoma with lesions of cutaneous lichen planus. *Eur. J. Dermatol.* 2007; 17(5): 447-8.
20. Giuliani M., Troiano G., Cordaro M., Corsolini M., Gioia G., Lo Muzio L., et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral. Dis.* 2019; 25(3):693-709. doi:10.1111/odi.12885
21. Lopez-Jornet P., Cayuela C.A., Tvarijonaviute A., Parra-Perez F., Escibano D., Ceron J. Oral lichen planus: Salival biomarkers cortisol, immunoglobulin A, adiponectin. *J. Oral. Pathol. Med.* 2016; 45(3): 211-7.
22. Aghbari S.M., Abushouk A.I., Attia A., Elmarazy A., Menshaw A., Ahmed M.S., et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral. Oncol.* 2017; 68: 92-102. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.03.012
23. Gorouhi F., Davari P., Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *Sci. World J.* 2014; 2014:742826. doi: 10.1155/2014/742826.
24. Payeras M.R., Cherubini K., Figueiredo M.A., Salum F.G. Oral lichen planus: Focus on etiopathogenesis. *Arch. Oral Biol.* 2013; 58(9):1057-69.
25. Alves M.G., do Carmo Carvalho B.F., Balducci I., Cabral L.A., Nicodemo D., Almeida J.D. Emotional assessment of patients with oral lichen planus. *Int. J. Dermatol.* 2015; 54(1):29-32.
26. Lehman J.S., Tollefson M.M., Gibson L.E. Lichen planus. *Int. J. Dermatol.* 2009; 48(7):682-94.
27. Mansur A.T., Kilic Z., Atalay F. Psychological evaluation of patients with cutaneous lichen planus. *Dermatol. Psychosom.* 2004; 5(3): 132-6.
28. Довжанский С.И., Слесаренко Н.А., Утц С.Р. *Красный плоский лишай.* Саратов: Издательство СГМУ; 2013.
29. Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкрест Б., Паллер Э.С., Леффель Д.Дж., Вольф К. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. М.: Издательство Панфилова, Бином. Лаборатория знаний; 2012. т.1:264-8.
30. Payette M.J., Weston G., Humphrey S., Yu J., Holland K.E. Lichen planus and other lichenoid dermatoses: Kids are not just little people. *Clin. Dermatol.* 2015; 33(6): 631-43.
31. Carrozzo M., Scally K. Oral manifestations of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(24): 7534-43.
32. Valter K., Boras V.V., Buljan D., Juras D.V., Susic M., Panduric D.G., Verzak Z. The influence of psychological state on oral lichen planus. *Acta Clin. Croat.* 2013; 52(2): 145-9.
33. Alaizari N.A., Al-Maweri S.A., Al-Shamiri H.M., Tarakji B., Shugaa-Addin B. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Aust. Dent. J.* 2016; 61(3): 282-7.
34. Georgescu S.R., Tampa M., Mitran M.I., Mitran C.J., Sarbu M.I., Nicolae I., et al. Potential pathogenic mechanisms involved in the association between lichen planus and hepatitis C virus infection. *Exp. Ther. Med.* 2019; 17(2): 1045-51.
35. Yang X.Y., Zhang S.N., Li X.Z., Wang Y., Yin X.D. Analysis of human serum metabolome for potential biomarkers identification of erosive oral lichen planus. *Clin. Chim. Acta.* 2017; 468: 46-50.
36. Gupta A., Mohan R.P., Gupta S., Malik S.S., Goel S., Kamarthi N. Roles of serum uric acid, prolactin levels, and psychosocial factors in oral lichen planus. *J. Oral Sci.* 2017; 59(1):139-46. doi:10.2334/josnusd.16-0219
37. Welz-Kubiak K., Reich A., Szepletowski J. Clinical aspects of itch in lichen planus. *Acta Dermatol. Venereol.* 2017; 97(4): 505-8.
38. Смулевич А.Б., Дороженко И.Ю., Романов Д.В., Львов А.Н. Психопатология психических расстройств в дерматологической клинике. *Психические расстройства в общей медицине.* 2012; (1): 4-14.
39. Schneider G., Driesch G., Heuft G., Evers S., Luger T.A., Stander S. Psychosomatic cofactors and psychiatric comorbidity in patients with chronic itch. *Clin. Exp. Dermatol.* 2006; 31(6): 762-7.
40. Кубанова А.А., ред. *Дерматовенерология.* Клинические рекомендации. М.: ДЭКС-Пресс; 2010.
41. Schneider G., Grebe A., Bruland P., Heuft G., Stander S. Chronic pruritus patients with psychiatric and psychosomatic comorbidity are highly burdened: a longitudinal study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019; 33(8): e288-91.
42. Radwan-Oczko M., Zwyrtek E., Owczarek J.E., Szczesniak D. Psychopathological profile and quality of life of patients with oral lichen planus. *J. Appl. Oral Sci.* 2018; 25: e20170146.
43. Vilar-Villanueva M., Gandara-Vila P., Blanco-Aguilera E., Otero-Rey E.M., Rodriguez-Lado L., Garcia-Garcia A., Blanco-Carrion A. Psychological disorders and quality of life in oral lichen planus patients and a control group. *Oral Dis.* 2019; 25(6):1645-51.
44. Zhan Y., Zhou S., Li Y., Mu S., Zhang R., Song X., et al. Using the BITOLA system to identify candidate molecules in the interaction between oral lichen planus and depression. *Behav. Brain Res.* 2017; 320:136-42.
45. Pippi R., Romeo U., Santoro M., Del Vecchio A., Scully C., Petti S. Psychological disorders and oral lichen planus: Matched case-control study and literature review. *Oral Dis.* 2016; 22(3): 226-34.

46. Ivanovski K., Nakova M., Warburton G., Pesevska S., Filipovska A., Nares S., et al. Psychological profile in oral lichen planus. *J. Clin. Periodontol.* 2005; 32(10): 1034-40.
47. Cerqueira J.D.M., Moura J.R., Arsati F., Lima-Arsati Y.B.O., Bittencourt R.A., Freitas V.S. Psychological disorders and oral lichen planus: A systematic review. *J. Investig. Clin. Dent.* 2018; 9(4): e12363. doi:10.1111/jicd.12363
48. Manczyk B., Golda J., Biniak A., Reszelewska K., Mazur B., Zajak K., et al. Evaluation of depression, anxiety and stress levels in patients with oral lichen planus. *J. Oral Sci.* 2019; 61(3): 391-7.
49. Ramsey J.M., Cooper J.D., Bot M., Guest P.C., Lamers F., Weickert C.S., et al. Sex differences in serum markers of major depressive disorder in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *PLoS One.* 2016; 11(5): e0156624. doi:10.1371/journal.pone.0156624.
50. Sawant N.S., Vanjari N.A., Khopkar U., Adulkar S. A study of depression and quality of life in patients of lichen planus. *Sci. World J.* 2015; 2015:817481. doi: 10.1155/2015/817481.
51. Gieler U. Psychodermatology and cosmetic-surgical dermatology – a contradiction? *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2007; 5(9):729-34.
52. Matyushenko E. Body dysmorphic disorder: Psychopathology in dermatological patients. *Acta Dermatol. Venereol.* 2011; 91(2):242.
53. Delavarian Z., Javadzadeh-Bolouri A., Dalirsani Z., Arshadi H.R., Toofani-Asl H. The evaluation of psychiatric drug therapy on oral lichen planus patients with psychiatric disorders. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2010; 15(2): e322-7.
11. Michenko A.V., Lvov A.N. Atopic dermatitis: aspects of psychosomatic disorders. *Mental Disorders in General Medicine. Russian Journal (Psichicheskie rasstroystva v obshchey meditsine).* 2008; (1): 47-52. (in Russian)
12. Cassol-Spanemberg J., Blanco-Carrion A., Rodriguez-de Rivera-Campillo M.E., Estrugo-Devesa A., Jane-Salas E., Lopez-Lopez J. Cutaneous, genital and oral lichen planus: A descriptive study of 274 patients. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2019; 24(1):e1-7.
13. Dorozhenok I.Yu., Snarskaya E.S., Shenberg V.G. Lichen planus and associated psychosomatic disorders. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal (Vestnik dermatologii i venerologii).* 2016; (4): 27-32. (in Russian)
14. Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrist B.A., Paller A.S., Leffell D.J., Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology General Medicine.* McGraw-Hill Companies; 2012. vol.1.
15. Lehman J.S., Tollefson M.M., Gibson L.E. Lichen planus. *Int. J. Dermatol.* 2009; 48(7): 682-94.
16. Breathnach S.M. Lichen planus and lichenoid disorders. In: Bruns T., Breathnach S., Griffiths C., eds. *Rook's Textbook of Dermatology.* 8th ed. UK: Wiley-Blackwell; 2010: 41.1–41.28.
17. Rogers R.S., Eisen D. Erosive oral lichen planus with genital lesions: the vulvovaginal-gingival syndrome and the peno-gingival syndrome. *Dermatol. Clin.* 2003; 21(1): 91-8.
18. Jimenez-Sanchez M.D., Ferrandiz L., Moreno-Ramirez D., Vallejo-Benitez A., Camacho-Martinez F. Erosive palmoplantar lichen planus. *Actas Dermosifiliogr.* 2012; 103(5): 448-50.
19. Krasowska D., Bogaczewicz J., Chodorowska G. Development of squamous cell carcinoma with lesions of cutaneous lichen planus. *Eur. J. Dermatol.* 2007; 17(5): 447-8.
20. Giuliani M., Troiano G., Cordaro M., Corsalini M., Gioco G., Lo Muzio L., et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral. Dis.* 2019; 25(3):693-709. doi:10.1111/odi.12885
21. Lopez-Jornet P., Cayuela C.A., Tvarijonaviciute A., Parra-Perez F., Escribano D., Ceron J. Oral lichen planus: Salivary biomarkers cortisol, immunoglobulin A, adiponectin. *J. Oral. Pathol. Med.* 2016; 45(3): 211-7.
22. Aghbari S.M., Abushouk A.I., Attia A., Elmaraezy A., Menshawy A., Ahmed M.S., et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral. Oncol.* 2017; 68:92-102. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.03.012
23. Gorouhi F., Davari P., Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *Sci. World J.* 2014;2014:742826. doi: 10.1155/2014/742826.
24. Payeras M.R., Cherubini K., Figueiredo M.A., Salum F.G. Oral lichen planus: Focus on etiopathogenesis. *Arch. Oral Biol.* 2013; 58(9):1057-69.
25. Alves M.G., do Carmo Carvalho B.F., Balducci I., Cabral L.A., Nicodemo D., Almeida J.D. Emotional assessment of patients with oral lichen planus. *Int. J. Dermatol.* 2015; 54(1):29-32.
26. Lehman J.S., Tollefson M.M., Gibson L.E. Lichen planus. *Int. J. Dermatol.* 2009; 48(7):682-94.
27. Mansur A.T., Kilic Z., Atalay F. Psychological evaluation of patients with cutaneous lichen planus. *Dermatol. Psychosom.* 2004; 5(3):132-6.
28. Dovzhanskiy S.I., Slesarenko N.A., Utts S.R. *Lichen planus.* Saratov: Saratov State Medical University; 2013. (in Russian)
29. Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrist B.A., Paller A.S., Leffell D.J., Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology General Medicine.* McGraw-Hill Companies; 2012. vol.1.
30. Payette M.J., Weston G., Humphrey S., Yu J., Holland K.E. Lichen planus and other lichenoid dermatoses: Kids are not just little people. *Clin. Dermatol.* 2015; 33(6):631-43.
31. Carrozzo M., Scally K. Oral manifestations of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(24):7534-43.
32. Valter K., Boras V.V., Buljan D., Juras D.V., Susic M., Panduric D.G., Verzak Z. The influence of psychological state on oral lichen planus. *Acta Clin. Croat.* 2013; 52(2):145-9.

REFERENCES

1. Smulevich A.B., Dorozhenok I.Yu., Ivanov O.L., Lvov A.N. Psychodermatological frustration. In: Butov Yu.S., Skripkin Yu.K., Ivanov O.L., eds. *Dermatovenerology. National leadership. Short edition.* Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 406-13. (in Russian)
2. Romanov D.V., Lvov A.N. Self-injury (non-suicidal) as a form of autodestructive behavior. In: Smulevich A.B., ed. *Psychosocial disorders.* Moscow: MEDpress-inform; 2019: 79-97. (in Russian)
3. Reszke R., Szepietowski J.C. Itch and psyche: bilateral associations. *Acta Dermatol. Venereol.* 2020; 100(2): adv00026.
4. Wang X.D., Yang G., Bai Y., Feng Y.P., Li H. The behavioral study on the interactive aggravation between pruritus and depression. *Brain. Behav.* 2018; 8(6):e00964.
5. Brenaut E., Halvorsen J.A., Dalgard F.J., Lien L., Balieva F., Sampogna F., et al. The self-assessed psychological comorbidities of prurigo in European patients: a multicentre study in 13 countries. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019; 33(1): 157-62.
6. Lee H.G., Stull C., Yosipovitch G. Psychiatric disorders and pruritus. *Clin. Dermatol.* 2017; 35(3):273-80. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.01.008
7. Schut C., Weik U., Tews N., Gieler U., Deinzer R., Kupfer J. Psychophysiological effects of stress management in patients with atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Acta Dermatol. Venereol.* 2013; 93(1): 57-61.
8. Lvov A.N., Bobko S.I., Romanov D.V. Somatoform and amplified itch. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney).* 2013;16(4):39-43. (in Russian)
9. Smulevich A.B., Dorozhenok I.Yu., Romanov D.V., Lvov A.N. Hypochondria sine materia as a psychosocial problem: a model of hypochondriac disorders realized in the cutaneous sphere. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Russian Journal (Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova).* 2012; 112(1):14-25. (in Russian)
10. Basra M.K., Chowdhury M.M., Smith E.V., Freemantle N., Piguet V. A review of the use of the dermatology life quality index as a criterion in clinical guidelines and health technology assessments in psoriasis and chronic hand eczema. *Dermatol. Clin.* 2012; 30(2): 237-44. doi: 10.1016/j.det.2011.11.002.

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

33. Alaizari N.A., Al-Maweri S.A., Al-Shamiri H.M., Tarakji B., Shugaa-Addin B. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Aust. Dent. J.* 2016; 61(3): 282-7.
34. Georgescu S.R., Tampa M., Mitran M.I., Mitran C.J., Sarbu M.I., Nicolae I., et al. Potential pathogenic mechanisms involved in the association between lichen planus and hepatitis C virus infection. *Exp. Ther. Med.* 2019; 17(2):1045-51.
35. Yang X.Y., Zhang S.N., Li X.Z., Wang Y., Yin X.D. Analysis of human serum metabolome for potential biomarkers identification of erosive oral lichen planus. *Clin. Chim. Acta.* 2017; 468:46-50.
36. Gupta A., Mohan R.P., Gupta S., Malik S.S., Goel S., Kamarthi N. Roles of serum uric acid, prolactin levels, and psychosocial factors in oral lichen planus. *J. Oral Sci.* 2017; 59(1):139-46. doi:10.2334/josnusd.16-0219
37. Welz-Kubiak K., Reich A., Szepletowski J. Clinical aspects of itch in lichen planus. *Acta Dermatol. Venereol.* 2017; 97(4):505-8.
38. Smulevich A.B., Dorozhenok I.Yu., Romanov D.V., Lvov A.N. Psychopathology of mental disorders in a dermatological clinic. *Mental Disorders in General Medicine. Russian Journal (Psihicheskie rassstroystva v obshchey meditsine)*. 2012; (1):4-14. (in Russian)
39. Schneider G., Driesch G., Heuft G., Evers S., Luger T.A., Stander S. Psychosomatic cofactors and psychiatric comorbidity in patients with chronic itch. *Clin. Exp. Dermatol.* 2006; 31(6):762-7.
40. Kubanova A.A., ed. *Dermatovenerology. Clinical recommendations*. Moscow: DEKS-Press; 2010. (in Russian)
41. Schneider G., Grebe A., Bruland P., Heuft G., Stander S. Chronic pruritus patients with psychiatric and psychosomatic comorbidity are highly burdened: a longitudinal study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019; 33(8):e288-91.
42. Radwan-Oczko M., Zwyrtek E., Owczarek J.E., Szczesniak D. Psychopathological profile and quality of life of patients with oral lichen planus. *J. Appl. Oral Sci.* 2018; 25:e20170146.
43. Vilar-Villanueva M., Gandara-Vila P., Blanco-Aguilera E., Otero-Rey E.M., Rodriguez-Lado L., Garcia-Garcia A., Blanco-Carrion A. Psychological disorders and quality of life in oral lichen planus patients and a control group. *Oral Dis.* 2019; 25(6):1645-51.
44. Zhan Y., Zhou S., Li Y., Mu S., Zhang R., Song X., et al. Using the BITOLA system to identify candidate molecules in the interaction between oral lichen planus and depression. *Behav. Brain Res.* 2017; 320:136-42.
45. Pippi R., Romeo U., Santoro M., Del Vecchio A., Scully C., Petti S. Psychological disorders and oral lichen planus: Matched case-control study and literature review. *Oral Dis.* 2016; 22(3):226-34.
46. Ivanovski K., Nakova M., Warburton G., Pesevska S., Filipovska A., Nares S., et al. Psychological profile in oral lichen planus. *J. Clin. Periodontol.* 2005; 32(10):1034-40.
47. Cerqueira J.D.M., Moura J.R., Arsati F., Lima-Arsati Y.B.O., Bittencourt R.A., Freitas V.S. Psychological disorders and oral lichen planus: A systematic review. *J. Investig. Clin. Dent.* 2018; 9(4):e12363. doi:10.1111/jicd.12363
48. Manczyk B., Golda J., Biniak A., Reszelewska K., Mazur B., Zajak K., et al. Evaluation of depression, anxiety and stress levels in patients with oral lichen planus. *J. Oral Sci.* 2019; 61(3): 391-7.
49. Ramsey J.M., Cooper J.D., Bot M., Guest P.C., Lamers F., Weickert C.S., et al. Sex differences in serum markers of major depressive disorder in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *PloS One.* 2016; 11(5):e0156624. doi:10.1371/journal.pone.0156624.
50. Sawant N.S., Vanjari N.A., Khopkar U., Adulkar S. A study of depression and quality of life in patients of lichen planus. *Sci. World J.* 2015;2015;817481. doi: 10.1155/2015/817481.
51. Gieler U. Psychodermatology and cosmetic-surgical dermatology – a contradiction? *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2007; 5(9):729-34.
52. Matyushenko E. Body dysmorphic disorder: Psychopathology in dermatological patients. *Acta Dermatol. Venereol.* 2011; 91(2):242.
53. Delavarian Z., Javadzadeh-Bolouri A., Dalirsani Z., Arshadi H.R., Toofani-Asl H. The evaluation of psychiatric drug therapy on oral lichen planus patients with psychiatric disorders. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2010; 15(2):e322-7.

КОСМЕТОЛОГИЯ

© АКИМОВ В.Г., КРУГЛОВА Л.С., 2020

Акимов В.Г., Круглова Л.С.

Дифференциальная диагностика розацеа

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, 121359, г. Москва, Россия

Клиническая картина розацеа, включающая эритему кожи лица, телеангиэктазии, папулезные и пустулезные элементы, имеет сходство с некоторыми другими дерматозами, что затрудняет дифференциальную диагностику. Приведены оригинальные фотографии и описания клинических признаков, отличающих эти заболевания от розацеа. Напоминание о редких поражениях кожи, принимаемых иногда за более частую патологию, позволит избежать диагностических ошибок.

Ключевые слова: розацеа; дифференциальная диагностика.

Для цитирования: Акимов В.Г., Круглова Л.С. Дифференциальная диагностика розацеа. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020; 23(1): 50-56. DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020150-56>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Поступила 02.04.2020
Принята к печати 20.04.2020

Akimov V.G., Kruglova L.S.

Differential diagnosis of rosacea

Department of Dermatovenereology and Cosmetology of the Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, 121319, Moscow, Russian Federation

The clinical picture of rosacea, including facial skin erythema, telangiectasia, and papular, and pustular elements, is similar to other dermatoses, thereby causing difficulties in the differential diagnosis. Original photos and descriptions of the clinical signs that distinguish these diseases from rosacea are provided. Therefore, the possibility of rare skin lesions that are sometimes mistaken for a more frequent pathology should be considered to avoid diagnostic errors.

Keywords: rosacea; differential diagnosis.

For citation: Akimov V.G., Kruglova L.S. Differential diagnosis of rosacea. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2020; 23(1): 50-56. (In Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020150-56>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Received 02 Apr 2020
Accepted 20 Apr 2020

Розацеа – наиболее часто встречаемый хронический воспалительный дерматоз, для которого характерно поражение кожи лица в виде эритемы и папуло-пустулезных высыпаний. Покраснение лица может быть вызвано различными заболеваниями, как кожными, так и соматическими, поэтому врачу, прежде чем поставить окончательный

диагноз, приходится рассматривать все внешне сходные варианты, пока клинические и лабораторные признаки не позволят остановиться на единственно верном.

На XVI Всероссийском съезде Российского общества дерматологов и косметологов (2016 г.) была представлена классификация заболевания в зависи-

Для корреспонденции:

Акимов Всеволод Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии при УД Президента РФ, 121359, Москва, Россия. E-mail: vsevolod_akimov@mail.ru

For correspondence:

Vsevolod G. Akimov, MD, DSc., professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology of the Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, 121359, Russian Federation. E-mail: vsevolod_akimov@mail.ru

Information about author:

Akimov V.G., <http://orcid.org/0000-0003-1859-3572>



Рис. 1. Системная красная волчанка.



Рис. 2. Дiskoидная красная волчанка.

мости от особенностей клинического проявления, в которую вошли четыре основных подтипа розацеа:

- эритематозно-телеангиэктатический подтип с начальной транзиторной в виде приливов эритемой, переходящей в стойкую эритему, на фоне которой постепенно формируются телеангиэктазии;
- папуло-пустулезный подтип, при котором эритема и телеангиэктазии выражены меньше, но появляются милиарные папулы красного цвета и папуло-пустулы, способные сливаться в бляшки;
- фиматозный, или гипертрофический, подтип с утолщением и неравномерной бугристостью кожи носа (ринофима), реже других участков кожи лица – подбородка (гнатифима), лба (метафима), ушных раковин (отофима) или век (блефарофима);
- глазной подтип, или офтальморозацеа с телеангиэктазиями в области ресничного края век и частыми осложнениями в виде халязиона, кератита, склерита и ирита.

Как вариант выделяют гранулематозную розацеа с плотными папулами желтовато-коричневатого или красноватого цвета диаметром 2–4 мм. На месте их разрешения могут оставаться рубчики.

Фиматозный и глазной подтипы розацеа имеют настолько характерную клиническую картину, что установление правильного диагноза обычно не вызывает затруднений. Остальные варианты течения этого дерматоза нередко имеют значительное внешнее сходство с другими кожными заболеваниями, что требует проведения тщательной дифференциальной диагностики. Напоминание о редких поражениях кожи, принимаемых иногда за более частую патологию, позволит избежать диагностических ошибок.

Системная красная волчанка далеко не всегда представлена типичной эритемой в виде бабочки. В острых случаях на коже лица заметны легкая эри-

тема и незначительный отек, а также многочисленные мелкие узелки и эритематозно-отечные пятна розового цвета, границы которых плохо различимы (рис. 1). Пятна рассеяны по коже щек, носа, лба, а иногда и век. В отличие от розацеа, высыпания элементов при системной красной волчанке не ограничиваются кожей лица, а нередко распространяются на шею и верхнюю часть груди. В пользу волчанки свидетельствуют пол и возраст больных (преимущественно молодые женщины), острое начало после инсоляции, боли в суставах, слабость, повышение температуры и скорости оседания эритроцитов. Характерны капилляриты на ладонной поверхности пальцев, телеангиэктазии и сетчатое ливедо. Встречаются алопеции и хейлиты. Слизистая оболочка рта поражается при системной форме волчанки в 10–15% случаев в виде четких атрофических красных бляшек с приподнятыми краями.

Диагноз системной красной волчанки подтверждается данными лабораторного исследования. Клетки красной волчанки (LE-клетки) в крови в острой фазе обнаруживаются в 95–100% случаев, повышен титр антинуклеарных антител и антител к нативной ДНК. Патогистология на начальной стадии процесса выявляет резкий отек верхней половины дермы, расширение кровеносных и лимфатических сосудов с образованием «лимфатических озер». Гиперкератоза и паракератоза в свежих высыпаниях нет.

Дискоидная красная волчанка обычно начинается с четко очерченных розовых пятен, бледнеющих при диаскопии. Постепенно они увеличиваются в размере, на их поверхности появляются мелкие серебристые чешуйки. Пока пятна еще не достигли размеров бляшки, а инфильтрация уже приподняла их над уровнем окружающей кожи, элементы становятся похожими на папулы, а клиническая картина – на папулезную форму розацеа (рис. 2). При удалении



Рис. 3. Дискоидная красная волчанка с изолированной периоральной локализацией.

чешуек на их нижней поверхности заметны роговые шипики, которыми они были внедрены в устья волосяных фолликулов или сальных желез (симптом «дамского каблучка», «канцелярской кнопки»). Сам процесс удаления чешуек болезненный (симптом Бенъе–Мещерского). Воспалительные явления со временем регрессируют, эритема бледнеет, инфильтрация уменьшается – наступает стадия рубцовой атрофии. Она локализуется в центре очага, периферия которого представлена зоной фолликулярного гиперкератоза, за которой следует зона телеангиэктазии. На красной кайме губ (особенно на нижней) часто видны одна или несколько мелких бляшек. Края их слегка приподняты, а центр слегка западает

за счет атрофии. Процесс обычно не ограничивается красной каймой, а захватывает соседние участки кожи (рис. 3), что в данном конкретном случае было диагностировано как «периоральный дерматит».

Лабораторные данные не так демонстративны, как в случае системной красной волчанкой. При дискоидной форме LE-клетки обнаруживаются только в 4–7% случаев, антинуклеарные антитела и антитела к ядерным компонентам (ДНК нативной и денатурированной) – в 40–50%, тест волчаночной полосы в зоне дермо-эпидермального соединения – в 70%, но только в зоне очага поражения в стадии инфильтрации и гиперкератоза. Установлению диагноза способствует обнаружение снежно-белого свечения элементов в лучах лампы Вуда при наличии гиперкератоза. Патоморфологическое исследование в затруднительных случаях позволит установить правильный диагноз.

Ознобленная волчанка Гетчинсона (Chablian lupus erythematosus, Lupus pernio) – редкая форма красной волчанки, возникающая преимущественно у женщин в результате вызванного охлаждением поражения мелких сосудов кожи лица, ушных раковин, пальцев кистей (рис. 4). Клиническая картина сходна с таковой при хронической дискоидной волчанке, а также с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа. Дерматоз течет неопределенно долго, обостряясь в зимнее и несколько стихая в теплое время года. Важными диагностическими признаками являются феномен Рейно и высокая фоточувствительность. Характерно наличие антинуклеарных антител и анти-SSA/Ro-антител, а также частые случаи трансформации в системную



Рис. 4. Ознобленная волчанка Гетчинсона.



Рис. 5. Ознобленная волчанка Бенъе–Теннессона.



Рис. 6. Красный волосяной атрофический кератоз лица.



Рис. 7. Мельчайшие заметные розоватые узелки – характерный признак красного волосяного атрофического кератоза лица.

красную волчанку [1]. Основными диагностическими критериями являются поражения холодом кожи открытых участков и обнаружение признаков красной волчанки в очагах поражения по результатам патоморфологического или прямого иммунофлюоресцентного исследования [2].

Ознобленная волчанка Бенъе–Теннессона (*Lupus pernio*) – клиническая разновидность саркоидоза Бенъе–Бека–Шаумана – проявляется в виде застойной эритемы красно-фиолетового цвета с четкими границами (рис. 5). Пятна локализуются на лице, а также на коже других участков тела. Поверхность кожи гладкая, блестящая, без признаков атрофии и шелушения. Диаскопия выявляет желтоватые точки. Субъективные ощущения отсутствуют. Заболевание системное, поражаются легкие, кости, лимфатические узлы, глаза. Все больные с подозрением на саркоидоз должны быть обследованы в профильных учреждениях. Обязательны рентгенография грудной клетки, кистей и стоп (исключить остеоиты Юинга), а также консультация окулиста. Может сочетаться с синдромами Хеерфорда (увеличение околоушных желез, увеит, иридоциклит, субфебрильная температура) и Лёфгрена (двустороннее увеличение бронхолегочных лимфатических узлов, лихорадка, артралгия, узловатая эритема на голеньях).

Красный волосяной атрофический кератоз лица, как следует из названия, поражает только указанные участки кожи. Заболевание обычно проявляется симметричными очагами эритемы на щеках с четкими границами в детском или юношеском возрасте, но может возникнуть и позже (рис. 6). На фоне эритемы кожи заметно множество тесно расположенных мельчайших узелков, не сливающихся между собой и создающих впечатление зернистости (рис. 7). Кожа при пальпации шероховатая. В пораженных зонах волосы становятся тонкими,

ломкими, потом перестают расти. С годами процесс прогрессирования прекращается, и на коже остаются участки сетчатой атрофии. Надбровная эритема от атрофического кератоза лица отличается только расширением зон эритемы на кожу бровей и ушных раковин (рис. 8). Патоморфологические признаки схожи с декальвирующим фолликулярным кератозом Сименса.

Дерматомиозит начинается остро, нередко после инсоляции, когда на лице и других открытых участках тела появляется стойкая яркая эритема



Рис. 8. Ульэритема надбровная.

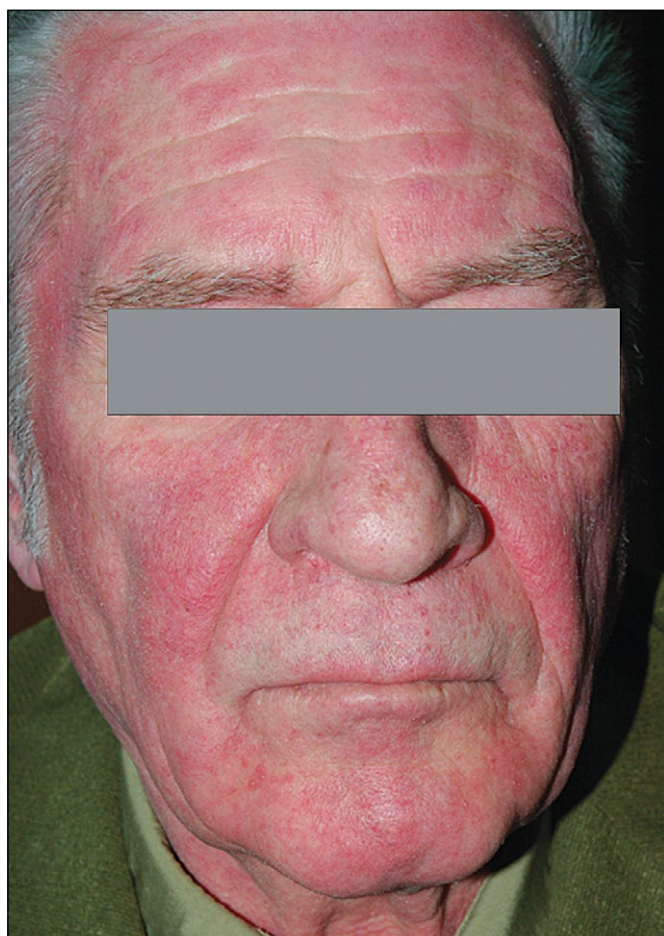


Рис. 9. Дерматомиозит.

с лиловым оттенком – «цвет гелиотропа» (рис. 9). Характерные симптомы, облегчающие диагностику (отечная эритема вокруг глаз, симптом очков), и боли в мышцах присутствуют не у всех больных: в 56% случаев они появляются лишь спустя 3–6 мес [3]. У некоторых больных мышечные симптомы вообще отсутствовали, что послужило основанием для выделения новой клинической формы – амиопатического дерматомиозита [4]. Уровень мышечных ферментов у таких больных оставался нормальным на протяжении двухлетнего периода наблюдения [5]. Более длительный контроль за 37 больными амиопатической формой дерматомиозита показал, что мышечная слабость отсутствовала лишь в 5% случаев, но у большинства пациентов все же развивалась в сроки от 6 мес до 6 лет [6]. В отечественной литературе также есть описание клинического случая амиопатического дерматомиозита [7]. Если учесть, что повышение уровня креатинфосфокиназы отмечается при дерматомиозите не более чем в 65% случаев, то наличие стойкой эритемы требует непростой дифференциальной диагностики. Обнаружение блюдцеобразных папул Готтрона на тыльной поверхности пальцев рук около межфаланговых суставов и телеангиэктазии в перионихии (признак Кейнинга)



Рис. 10. Розацеаподобный туберкулид Левандовского.

помогают отличить дерматомиозит от розацеа. Абсолютным доказательством служит обнаружение сухого воспалительного некроза с утратой поперечной исчерченности мышц при глубокой биопсии.

Розацеаподобный туберкулид Левандовского рассматривается как разновидность диссеминированного милиарного туберкулеза лица [8, 9]. Многочисленные высыпания располагаются на лице в виде мелких папул, не превышающих в диаметре 4 мм (рис. 10). Элементы полусферической формы, некоторые покрыты чешуйко-корочками. Несмотря на длительное существование, они не подвергаются ни нагноению, ни изъязвлению. Фоном для элементов обычно служит легкая эритема кожи, из-за чего дерматоз получил свое название «розацеаподобный». При диаскопии видны мелкие желтоватые включения. Туберкулиновые пробы умеренно положительные, что может быть связано с поголовными прививками детей вакциной БЦЖ.

Гранулематозный вариант розацеа также характеризуется плотными желтоватыми или красноватыми папулами диаметром 2–4 мм на фоне легкой эритемы. Локализуются высыпания преимущественно на коже щек и в периорифициальной области, симптом «яблочного желе» положительный.

Как видно, описанные разновидности не имеют различий, которые позволили бы на основании клинической картины отличить один дерматоз от другого. Только патоморфологическое исследование является решающим для установления диагноза. Наличие эпителиоидно-клеточных гранулем без некроза позволяет исключить милиарный туберкулез кожи [10, 11]. Также следует дифференцировать туберкулез от саркоидоза Бенье–Бека–Шаумана, при котором имеются эпителиоидные бугорки, окруженные небольшим числом лимфоидных клеток. Однако при туберкулезе гранулематозный инфильтрат плотную



Рис. 11. Мелкоузелковый саркоидоз.



Рис. 12. Врожденная телеангиэктатическая эритема (синдром Блума).

прилегает к эпидермису, часто разрушая его, а при саркоидозе отделен от него полоской неизмененного коллагена [12].

Мелкоузелковый саркоидоз – самая частая форма системного гранулематозного заболевания – саркоидоза Бенье–Бека–Шаумана. При нередкой локализации узелков на лице могут возникать трудности в дифференцировании саркоидоза от розацеаподобного туберкулида Левандовского и гранулематозной розацеа. При мелкоузловом саркоидозе наблюдаются множественные бугорки шаровидной формы диаметром 2–4 мм, желтовато-красноватого цвета, плотноэластической консистенции при пальпации (рис. 11). При диаскопии выявляются мелкие желтоватые точки (пылинки). В завершающей фазе бугорки уплощаются, шелушатся, покрываются сеточкой расширенных сосудов. Иногда отмечаются атрофические кратерообразные углубления в центре элементов. Учитывая системность заболевания, пациентов необходимо обследовать у профильных специалистов.

Врожденная телеангиэктатическая эритема (синдром Блума) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, поражает не только кожу, но и переднюю долю гипофиза. Отмечаются недоразвитие скелета, малый рост, недоразвитие половых органов. У 4–12% больных развиваются злокачественные опухоли, исходящие преимущественно из лимфорегикулярных тканей. Сходство со стероидной розацеа заключается лишь во внешнем проявлении: стойкая эритема на щеках под влиянием солнечных лучей становится ярче (рис. 12); при длительном течении процесса заметна легкая атрофия.

Истинная полицитемия (болезнь Вакеза) – гемобластоз с высоким содержанием эритроцитов в периферической крови. Из-за переполнения кровеносных сосудов кровью и замедления ее движе-

ния большая часть гемоглобина переходит в восстановленную форму. Проявляется ярко-красным цветом лица, который может распространяться на шею, уши, лоб и слизистую оболочку глаз (псевдоконъюнктивит). Губы, язык и мягкое нёбо красные, а твердое нёбо сохраняет свой первоначальный цвет (симптом Купермана). Зуд кожи наблюдается почти у половины пациентов. Анализ крови выявляет повышенное содержание эритроцитов и их насыщение кислородом выше 92%.

Митральный стеноз с расширенными сосудами на коже лица в виде бабочки может имитировать розацеа. Окраску создают многочисленные расширенные очень мелкие сосуды кожи. Однако при митральном стенозе цвет кожи застойно-красный с синюшным оттенком, он выражен не только в скуловых областях, но и на кончике носа и на губах. При комбинированных митральных пороках могут встречаться признаки цианоза на кончиках пальцев по типу барабанных палочек с выпуклыми ногтями, напоминающими часовые стекла. Псевдоконъюнктивит отсутствует, изменения кожи лба, как при полицитемии, не наблюдаются.

Гипертоническая болезнь также может сопровождаться покраснением кожи лица (красная гипертония Фольгарда). Закрытые одеждой участки кожи обычно не краснеют. Цианоз губ указывает на левожелудочковую недостаточность кровообращения и застой в легких. Наличие повышенного артериального давления, нередкое у пожилых людей, не исключает возможного сочетания с розацеа. Диагностическую ценность имеют папулезные и пустулезные элементы, но не обнаружение клеща *Demodex folliculorum*, который является условно-патогенным для человека. Носительство клеща без видимых последствий для кожи может достигать 89% [13].

Как видно из приведенных фотографий больных и описания характерных клинических признаков, многие заболевания могут быть приняты за более частую кожную патологию – розацеа, особенно в тех случаях, когда имеется лабораторное подтверждение наличия клеща *Demodex folliculorum*. Мы надеемся, что напоминание о дерматозах, в той или иной степени сходных с розацеа, поможет практикующим врачам в проведении дифференциальной диагностики между этими патологическими состояниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Franceschini F., Calzavara-Pinton P., Quinzanini M., et al. Chilblain lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro. *Lupus*. 1999; 8(3):215-9.
2. Su W.P., Perniciaro C., Rogers R.S., White J.W. Jr. Chiblian lupus erythematosus (lupus pernio). Clinical review of the Mayo Clinic expiriens and proposal of diagnostic criteria. *Cutis*. 1994; 54(6): 395-9.
3. Dawkins M.A., Jorizzo J.L., Walker F.O., et al. Dermatomyositis: a dermatology-based case series. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 38(3):397-404.
4. el-Azhary R.A., Pakzad S.Y. Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46(4):560-5.
5. Pearson C.M. Polymyositis and Dermatomyositis. In: McCarty D.J., ed., *Arthritis*. Philadelphia: Lea&Febiger; 1979: 742-61.
6. Gerami P., Schope J., McDonald L. A systematic review of adultonset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): A missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54(4):597-613.
7. Самцов А.В., Белоусова И.Э. Об амиопатическом дерматомиозите. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011; (1):73-6.
8. Conlledo R., Guglielmetti A., Sobarzo M., et al. Lewandowsky's rosaceiform frupction: a form of cutaneous tuberculosis confirmed by PCR in two patients. *Dermatol. Therapy*. 2015; 5(1):67-76. DOI: 10.1007/s13555-014-0066-x.
9. Кряжева С.С., Казанцева И.А., Кунцевич Ж.С., Коломиец И.Н. К особенностям клинической картины и течения розацеаподобного туберкулида Левандовского. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2002; 5(5):20-3.
10. Самцов А.В. К вопросу о розацеаподобном туберкулиде Левандовского. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1980; (8):49-52.
11. Потекаев Н.Н. Дифференциальная диагностика розацеа. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1999; (5):35-8.

12. Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н. *Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи*. М.: Медицина; 1986.
13. Сюч Н.И. Паразитарные болезни кожи. Демодикоз: этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика. *Consilium Medicum*. 2004; 6(3):191-4.

REFERENCES

1. Franceschini F., Calzavara-Pinton P., Quinzanini M., et al. Chilblain lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro. *Lupus*. 1999; 8(3):215-9.
2. Su W.P., Perniciaro C., Rogers R.S., White J.W. Jr. Chiblian lupus erythematosus (lupus pernio). Clinical reiew of the Mayo Clinic expiriens and proposal of diagnostic criteria. *Cutis*. 1994; 54(6):395-9.
3. Dawkins M.A., Jorizzo J.L., Walker F.O., et al. Dermatomyositis: a dermatology-based case series. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 38(3):397-404.
4. el-Azhary R.A., Pakzad S.Y. Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46(4):560-5.
5. Pearson C.M. Polymyositis and Dermatomyositis. In: McCarty D.J., ed., *Arthritis*. Philadelphia: Lea&Febiger; 1979: 742-61.
6. Gerami P., Schope J., McDonald L. A systematic review of adultonset clinically amyopathic dermatomyositis(dermatomyositis sine myositis): A missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54(4):597-613.
7. Samtsov A.V., Belousova I.E. About amiopathic dermatomyositis. *Bulletin of Dermatology and Venereology. Russian Journal (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 2011; (1):73-6. (in Russian)
8. Conlledo R., Guglielmetti A., Sobarzo M., et al. Lewandowsky's rosaceiform frupction: a form of cutaneous tuberculosis confirmed by PCR in two patients. *Dermatol. Therapy*. 2015; 5(1): 67-76. DOI: 10.1007/s13555- 014-0066-x.
9. Kryazheva S.S., Kazantseva I.A., Kuntsevich Zh.S., Kolomiyets I.N. To the features of the clinical picture and the course of the rosace-like tuberculide of Lewandowski. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2002; 5(5):20-3. (in Russian)
10. Samtsov A.V. To the question of the rosacea-like tuberculide of Lewandowski. *Bulletin of Dermatology and Venereology. Russian Journal (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 1980; (8):49-52. (in Russian)
11. Potekaev N.N. Differential diagnosis of rosacea. *Bulletin of Dermatology and Venereology. Russian Journal (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 1999; (5):35-8. (in Russian)
12. Tsvetkova G.M., Mordovtsev V.N. *Pathomorphological diagnosis of skin diseases*. M.: Medicine; 1986. (in Russian)
13. Syuch N.I. Parasitic skin diseases. Demodicosis: etiology, pathogenesis, clinical features, laboratory diagnostics. *Consilium Medicum. Russian Journal*. 2004; 6(3):191-4. (in Russian)

Ширшакова М.А.¹, Морозова Е.А.²

Сложный пациент на приеме у косметолога: ранние изменения губ у курящих женщин, причины, способы коррекции

¹ООО «Центр врачебной практики», 127473, г. Москва, Россия;

²Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

Губы курильщика быстрее подвергаются выраженным изменениям в результате воздействия активных форм кислорода, содержащихся в больших количествах в табачном дыме. Существуют свидетельства важности окислительного стресса в развитии заболеваний, связанных с курением, таких как рак полости рта, рак легкого, хроническое обструктивное заболевание легких. Повреждающее действие происходит в результате нарушения баланса между генерацией активных форм кислорода и их детоксикацией. Маркерами окислительного стресса считают параметры перекисного окисления липидов, активности глутатионовых и антиоксидантных ферментов и окислительные повреждения ДНК. Разрушение гиалуроновой кислоты (ГК) – единственного препарата, применяемого для коррекции формы и контура губ, – у курящих пациентов ускорено за счет участия ГК в реакциях с активными формами кислорода, а не только из-за ферментативного расщепления гиалуронидазой. Маннитол обладает выраженными антиоксидантными свойствами, что делает его идеальным вспомогательным веществом в составе филлеров на основе ГК. Профиль безопасности маннитола давно установлен и хорошо изучен как в пищевой, так и в фармацевтической промышленности. Представлены данные, свидетельствующие о том, что маннитол в качестве поглотителя свободных радикалов при его включении в состав филлеров на основе ГК препятствует разрушению введенной ГК. Приводится обзор препаратов, разработанных на основе этой стратегии. Включение маннитола в состав гиалуроновых филлеров является эффективным и безопасным способом улучшения как краткосрочных, так и долгосрочных эстетических эффектов введения ГК.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота; маннитол; курение; антиоксидант; контурная пластика губ.

Для цитирования: Ширшакова М.А., Морозова Е.А. Сложный пациент на приеме у косметолога: ранние изменения губ у курящих женщин, причины, способы коррекции. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020; 23(1): 57-64. DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020157-64>

Финансирование. При финансовой поддержке компании «Мерц Фармасьютикалз ГмбХ», Франкфурт-на-Майне, Германия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.02.2020

Принята к печати 28.03.2020

Shirshakova M.A.¹, Morozova E.A.²

A difficult patient at a cosmetologist appointment: early lip changes in women smokers: causes, and methods of correction

¹Medical practice center, Moscow, 127473, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, 119991, Russian Federation

A smoker's lips are more likely to change because of exposure to reactive oxygen species that contain oxygen in large quantities in tobacco smoke. Oxidative stress is a crucial factor in the development of smoking-related diseases, such as oral cancer, lung cancer, and chronic obstructive pulmonary diseases. The damaging effect occurs because of the imbalance between the generation of reactive oxygen species and their detoxification. Markers of oxidative stress include parameters of lipid peroxidation, the activity of glutathione and antioxidant enzymes, and oxidative DNA damage. The destruction of hyaluronic acid (HA), the only drug used to correct lip changes, in smokers is accelerated by its participation in reactions with active oxygen forms, and not just by pathemization because of enzymatic cleavage by hyaluronidase. Mannitol has strong antioxidant properties, which makes it an ideal auxiliary substance in the composition of fillers based on HA. The role of reactive oxygen species in the aging process and their effects on

both endogenous HA and HA-based drugs developed for esthetic use are discussed. A review of drugs, based on mannitol with hyaluronic fillers, is provided. The inclusion of mannitol in hyaluronic fillers is an effective and safe way to improve both short-term and long-term esthetic effects of the HA injection.

Key words: *hyaluronic acid; mannitol; smoking; antioxidant; lip contouring.*

For citation: Shirshakova M.A., Morozova E.A. A difficult patient at a cosmetologist appointment: early lip changes in women smokers: causes, and methods of correction. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2020; 23(1): 57-64. (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020157-64>

Acknowledgments. With financial support from Merz pharmaceuticals GmbH, Germany.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 20 Febr 2020

Accepted 28 March 2020

При анализе привлекательности лица собеседника мы фокусируем внимание на двух доминантных зонах – глазах и губах. При этом глаза играют ведущую роль при невербальном общении, а губы – при диалоге. Губы во многом определяют эстетику лица. В современном обществе красивая женщина, прежде всего, гармонична. Естественность и натуральность являются основными тенденциями в эволюции эстетики губ, причем не национального, а планетарного масштаба. По данным мировых социологических исследований, обладательницы красивых губ уверены в себе, им легче выстраивать личностные и социальные коммуникации. Значит, красивые, естественные губы – это чуть больше возможностей для любой женщины вне зависимости от возраста, расовой принадлежности и социального статуса.

Среди наших пациентов, желающих улучшить эстетику губ, можно выделить четыре возрастные категории (данные совпадают со статистикой Е.И. Губановой [1]).

Более 40% пациентов – это молодые женщины в возрасте 18–30 лет, желающие достичь «глянцевых стандартов»: придать губам больший объем, подчеркнуть свою сексуальность и оставаться при этом в рамках естественных пропорций. Часть молодых пациенток выражает желание исправить форму губ, скорректировать асимметрию, изменить положение углов рта.

Женщины в возрасте от 31 года до 40 лет составляют около 15% обратившихся за коррекцией формы и контура губ, которая, по их мнению, является шагом к изменению своего внутреннего мира, поддержанию (а не приобретению!) уверенности в себе. Эстетическая доминанта в данной возрастной категории смещается от яркой чувственности и сексуальности к сдержанной корректности форм, профилактике возрастных изменений, восстановлению утраченного с возрастом объема, а также приданию губам свежести, то есть получению натурального и естественного эффекта.

Пациентки старше 40 лет, как правило, уже нуждаются в коррекции возрастных изменений губ и кожи периоральной области. Их ключевыми пожеланиями становятся коррекция «кисетных морщин», исправление положения углов рта, восстановление контура губ, улучшение их цвета.

Однако существует еще одна группа пациентов, не имеющая градаций по возрастному критерию, – курящие женщины, которые обращаются к нам для коррекции инволюционных изменений губ. Такие пациентки предъявляют жалобы на раннее уменьшение объема красной каймы губ, наличие типичных глубоких морщин-марионеток, кожу с сероватым оттенком, побледнение красной каймы, «размывание» ее контура, уплощение, утончение и удлинение губ, формирование вертикальных морщин на

Для корреспонденции:

Морозова Елена Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кожных и венерических болезней В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)», 119991, г. Москва, Россия. E-mail: doc.elene@mail.ru

For correspondence:

Elena A. Morozova, MD, PhD, postgraduate of Department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: doc.elene@mail.ru

Information about authors:

Morozova Elena A., <http://orcid.org/0000-0001-5826-5018>

COSMETOLOGY

кожной части, которые со временем распространяются на область красной каймы. Выраженность морщин усиливается за счет прямого контакта с сигаретным дымом, который высушивает роговой слой эпидермиса и вызывает умеренную воспалительную реакцию [2]. У 1/3 пациенток заметна периоральная гиперпигментация. Данная когорта пациенток является особенно сложной при контурной пластике препаратами на основе гиалуроновой кислоты (ГК) по нескольким причинам. Во-первых, губы курильщика достаточно быстро подвергаются выраженным изменениям преимущественно не возрастного характера, а в результате воздействия активных форм кислорода, содержащихся в больших количествах в табачном дыме. Во-вторых, известно, что табачный дым содержит большое количество активных форм кислорода и канцерогены, повреждающие макромолекулы, геном и клеточные мембраны. Существуют свидетельства важности окислительного стресса в развитии заболеваний, связанных с курением, таких как рак полости рта, рак легкого, хроническое обструктивное заболевание легких. Повреждающее действие происходит в результате нарушения баланса между генерацией активных форм кислорода и их детоксикацией. Маркерами окислительного стресса считают параметры перекисного окисления липидов, активности глутатионовых и антиоксидантных ферментов и окислительные повреждения ДНК [3]. Именно поэтому разрушение ГК – единственного препарата, применяемого для коррекции формы и контура губ, – у курящих пациентов ускорено за счет участия ГК в реакциях с активными формами кислорода, а не только вследствие ферментативного расщепления гиалуронидазой.

На роль активных форм кислорода в процессе старения впервые указал D. Harman [4, 5], выдвинувший свободнорадикальную теорию старения, которая предполагает, что продолжительность жизни в значительной степени определяется повреждениями, вызванными активными формами кислорода (рис. 1) [6]. В ряде экспериментально-клинических работ изучена активность таких антиоксидантов, способных предотвратить деградацию ГК, как аллопуринол, парацетамол, ибупрофен, гентизиновая кислота (метаболит ацетилсалициловой кислоты), винпоцетин, пропифол [7]. Однако соединением, наиболее эффективно нейтрализующим гидроксильный радикал, является маннитол [8].

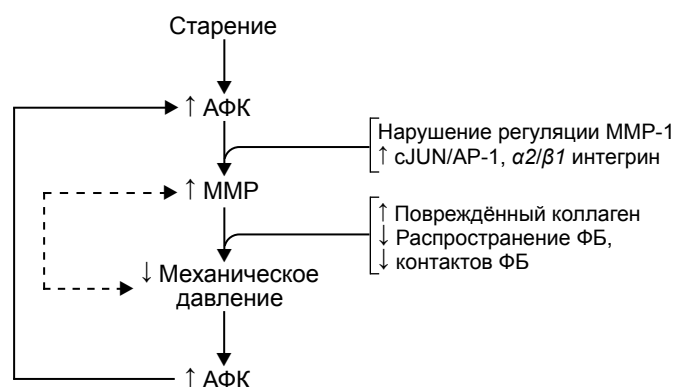


Рис. 1. Механизм преждевременного старения, обусловленного курением (цит. по [6]).

Маннитол представляет собой кристаллический порошок белого цвета, легко растворимый в воде и стабильный как в сухом виде, так и в водных растворах [9]. D-маннитол широко распространен в природе и встречается в растениях, водорослях, грибах и некоторых бактериях. L-маннитол в природе не встречается, а производится в промышленных масштабах путем каталитического или электролитического восстановления моносахаридов, таких как манноза и глюкоза. Маннитол широко применяется в клинической практике в виде 10–20% раствора, главным образом как осмотический диуретик и противоотечный препарат. Кроме того, известно, что это соединение обладает выраженной антиоксидантной активностью. Маннитол связывает свободные гидроксильные радикалы, образующиеся в условиях ишемии и последующей реперфузии, способствует стабилизации клеточных мембран и уменьшает проницаемость сосудов [10]. В литературе имеются сообщения о применении маннитола в качестве антиоксиданта в кардиохирургии и сосудистой хирургии, а также в кардиологии [11–13]. Маннитол демонстрирует способность уменьшать степень ишемического повреждения и неврологические последствия временной окклюзии средней мозговой артерии [14]. Доступны сведения о его применении в качестве антиоксиданта в ходе терапии ранней стадии инфаркта миокарда [15, 16]. Профиль безопасности маннитола давно установлен [17]: после внутривенного введения он практически не метаболизируется и в минимальной степени подвергается реабсорбции в почечных канальцах, при этом 80% дозы выводится с мочой в течение 3 ч [18]. За длительный период клинического применения этого вещества в качестве лекарственного препарата нежелательных явлений не выявлено, поэтому

он внесен в Перечень общепризнанных безопасных веществ Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA). В экспериментальных условиях доказан защитный эффект маннитола в отношении ГК [19, 20]. Корейские ученые [21] установили, что маннитол в составе препарата увеличивает эффект от процедуры (инъекции ГК с эстетической целью) на 6 мес и при этом никак не влияет на переносимость.

Представляем обзор обновленной линейки филлеров Etermis (Merz Aesthetics, Австрия), которую врачи могут помнить под старым названием Glytone.

Обновленная линейка состоит из двух монофазных когезивных филлеров на основе ГК в сочетании с маннитолом, которые обладают терапевтическим действием и являются препаратами выбора для лечения «губ курильщика».

Etermis 3 используется для коррекции умеренно выраженных морщин и складок, для увеличения и коррекции объема губ. **Etermis 4** применяется для коррекции глубоких и выраженных морщин, складок, восполнения возрастной утраты объема и выраженной коррекции губ.

Линейка филлеров австрийской компании представлена монофазными гидрогелями, в состав которых входят:

- гиалуроновая кислота, стабилизированная поперечными связями с участием BDDE (85%);
- нестабилизированная (нативная) гиалуроновая кислота с молекулярной массой 1,2 млн Да (15%);
- маннитол в качестве антиоксиданта в концентрации 41 мг/мл (на 2 порядка выше минимально эффективной в отношении профилактики окислительной деструкции ГК);
- фосфатный буфер для поддержания нейтрального значения pH.

Таким образом, у пациенток-курильщиц, клетки тканей которых находятся постоянно в условиях окислительного стресса, антиоксидант маннитол как один из компонентов монофазных когезивных филлеров обеспечивает длительное удержание ГК в тканях, а следовательно, более стойкий терапевтический эффект.

Филлеры нового поколения гомогенны (однородны), отличаются степенью ретикуляции (стабилизацией ГК с помощью сшивок), благодаря чему имеют более гладкую и упругую консистенцию, легко вводятся и распределяются. Концентрация ГК в филлере составляет 23 и 24 мг/мл для Etermis 3 и Etermis 4 соответственно.

Материал и методы

В исследование были включены 10 женщин (средний возраст $45,7 \pm 3,7$ года). Критерии включения в исследование: все женщины курящие (среднее количество выкуриваемых сигарет в день 20 шт.), наличие выраженных кисетных морщин, морщин-марионеток, уменьшение объема красной каймы губ. Все участницы подписали протокол добровольного информированного согласия на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения: кроме стандартных противопоказаний к проведению инъекционной пластики губ исключались какие-либо эстетические манипуляции в течение 3 мес, предшествующих исследованию, индивидуальная гиперчувствительность к используемому препарату.

Для фотодокументирования использовали цифровую камеру, съемки проводили при обычном освещении в стандартных проекциях. Пациенток фотографировали до процедуры, сразу после нее, через 1 и 6 мес после коррекции. Всем пациенткам инъецировали 1 мл препарата Etermis 3 по описанной ниже технике.

Протокол процедуры контурной пластики «губ курильщицы»

Показания: инволюционные изменения губ курильщицы (вялость, утончение, размывание контура, кисетные морщины), шелушение.

Противопоказания: стандартные для процедур инъекционной пластики препаратами на основе гиалуроновой кислоты.

Препарат содержит ГК в концентрации 23 мг/мл (85% стабилизированная ГК, 15% нестабилизированная ГК), маннитол и фосфатный буфер. Шприц с препаратом комплектуется двумя иглами 27G1/2. При проведении инъекций возможно использование канюли размером 27G.

Уровень введения: внутридермальный – при коррекции контура губ; под сухую слизистую – при коррекции формы губ.

Пошаговая инструкция: коррекция губ

1. Из-за высокой чувствительности губ к боли перед проведением процедуры проводится аппликационная анестезия. В своей работе мы используем крем «Эмла». Крем наносится на область сухой и влажной слизистой оболочки губ на 30 мин под пленку.

2. По окончании времени экспозиции анестетика область коррекции тщательно обрабатывается водным раствором антисептика.



Рис. 2. Пациентка Н. Выраженные кисетные морщины, асимметрия губ, уменьшение объема красной каймы, нечеткость контура верхней губы.
а – до процедуры; б – на следующий день после процедуры контурной и объемной пластики губ.

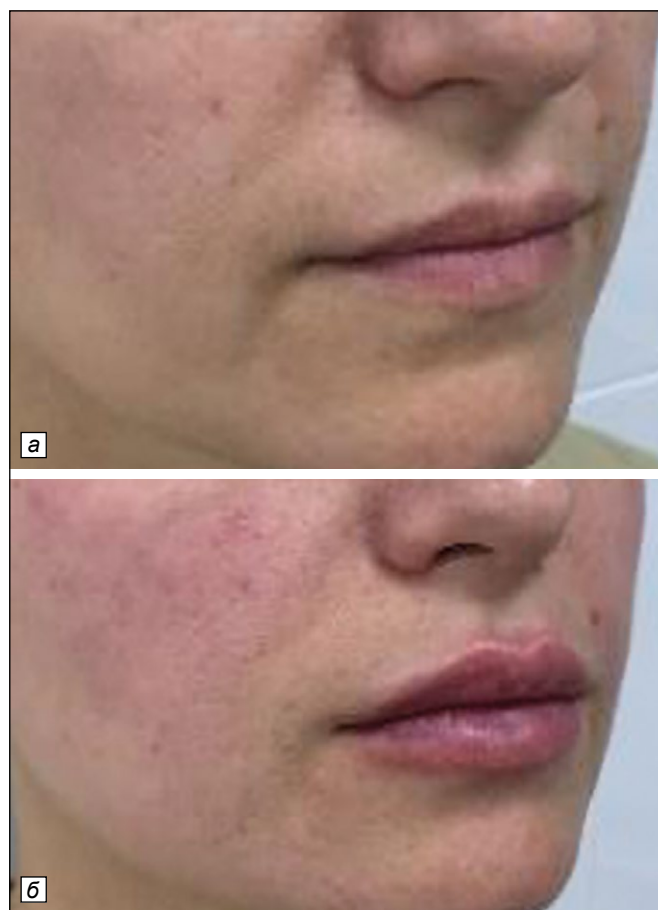


Рис. 3. Пациентка М., 37 лет. Уменьшение объема красной каймы, ухудшение качества кожи периоральной области, изменение яркости и цвета губ, кисетные морщины.
а – до процедуры; б – на следующий день после процедуры контурной и объемной пластики губ.



Рис. 4. Пациентка О., 56 лет. Выраженные кисетные морщины, уменьшение объема красной каймы, увеличение расстояния кожной части верхней губы, «морщины марионетки».
а – до процедуры; б – на следующий день после процедуры контурной и объемной пластики губ.

3. С целью коррекции контура губ препарат инъецируется на глубину 2 мм линейно-ретроградной техникой при помощи иглы 27G. Иглу вводят на всю длину по границе белого валика, при этом она контурируется, а ее срез направлен к внутренней границе губы. Коррекцию контура верхней губы проводят от комиссур до колонн филтрума. Для удобства введения геля губа фиксируется между большим и указательным пальцами свободной руки.

4. Особое внимание уделяется детальной проработке «арки Купидона» и колонн филтрума, для акцентирования которых препарат вводится микроболусной техникой в среднюю часть красной каймы с применением иглы длиной 4 мм, а также в кожную часть верхней губы – от красной каймы к носу с применением линейно-ретроградной техники. Количество препарата на одно введение составляет 0,03–0,05 мл. Всего по контуру верхней губы и филтрума вводится 0,3–0,5 мл, по контуру нижней губы – 0,2–0,3 мл геля. Подобная методика коррекции контура губ позволяет исправить форму, скорректировать кисетные морщины, приподнять уголки рта и обеспечить некоторый лифтинг средней части губы.

5. Область инъекций обрабатывается раствором антисептика, проводится легкий моделирующий массаж. При необходимости прикладывается пузырек со льдом.

Процедуру можно проводить с использованием канюли. В этом случае для коррекции объема губ требуется сделать по две линейных инъекции в красную кайму каждой губы. Инъекции выполняют с использованием ретроградно-трассирующей техники, исключая гиперкоррекцию, – таким образом удастся получить максимально естественный результат наполнения и выравнивания губ с минимальной травматизацией тканей (рис. 2–4).

Результаты

Инъекции монофазных когезивных филлеров в периоральной области обеспечивают все положительные эффекты контурной пластики, включая:

- стойкое (до полутора лет) восстановление объема, формы, контура губ;
- коррекцию сухости области красной каймы и морщин вокруг губ и на губах;
- улучшение цвета губ.

Оба препарата обновленной линейки являются монофазными и благодаря высокой пластичности равномерно распределяются в тканях, что позволяет уменьшить интенсивность постпроцедурного массажа, снизить риск образования гематом. Эффективность и безопасность препаратов подтверждена целым рядом экспериментальных и клинических исследований, результаты которых доступны в открытых источниках.

Пациентки-курильщицы отметили выраженные изменения в области губ в отличие от подобной коррекции препаратами на основе чистой ГК: помимо дополнительного объема губы приобрели более яркий, насыщенный цвет, стали заметно увлажненными и ухоженными, значимо разгладились кисетные морщины.

Таким образом, коррекция инволюционных изменений периоральной зоны у курящих женщин – сложная задача в практике врача-косметолога. Ранние и выраженные изменения в тканях губ пациенток-курильщиц, которые происходят во многом вследствие разрушительного воздействия активных форм кислорода табачного дыма на ГК, затрудняют подбор препарата и методики для коррекции изменений.

Эволюция филлеров идет в направлении создания материалов более длительного действия, в частности и для данной группы пациенток. Воплотить это требование времени в жизнь при условии сохранения высокой степени биосовместимости с тканями кожи можно путем дальнейшего совершенствования препаратов на основе стабилизированной ГК.

Здесь просматриваются два направления:

- защита экзогенной ГК от ферментативной и окислительной деградации;
- придание филлеру свойств стимулятора синтеза компонентов внеклеточного матрикса дермы, обеспечивающего прочность, упругость кожи и ее достаточный объем.

Филлеры нового поколения содержат стабилизированную и нестабилизированную ГК с высокой молекулярной массой 1,2 млн Да, а также антиоксидант маннитол, защищающий ГК от ускоренной деградации, что доказано многочисленными исследованиями. Соответствие препаратов концепции «филлера с терапевтическим действием» подтверждено целым рядом убедительных экспериментальных и клинических исследований.

По результатам клинических испытаний, длительность коррекции при использовании изученных филлеров составляет 12–24 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губанова Е.И. Губы. *Формы и старение. Эстетический атлас*. М.: Валлекс М; 2009.
2. Pavlou P., Rallis M., Deliconstantinos G., Papaioannou G., Grando S.A. In-vivo data on the influence of tobacco smoke and UV light on murine skin. *Toxicol. Ind. Health*. 2009; 25(4-5):231-9.
3. Benowitz N.L., Jacob P. Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1994; 56(5):483-93.
4. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 1956; 11(3):298-300.
5. Harman D. Free radical theory of aging. *Mutat. Res.* 1992; 275(3-6):257-66.
6. Yin L., Morita A., Tsuji T. Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract. *Arch. Dermatol. Res.* 2000; 292(4):188-94.
7. Wallstrom M., Sand L., Nilsson F., Hirsch J.M. The long-term effect of nicotine on the oral mucosa. *Addiction*. 1999; 94(3):417-23.
8. Gottipati K.R., Poulsen H., Starcher B. Passive cigarette smoke exposure inhibits ultraviolet light B-induced skin tumors in SKH-1 hairless mice by blocking the nuclear factor kappa B signalling pathway. *Exp. Dermatol.* 2008; 17(9):780-7.
9. Rowe R.C., Sheskey P.J., Cook W.G., Fenton M.E., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 7th ed. Washington DC: Pharmaceutical Press; 2012:479-82.
10. Paterson I., Klausner J.M., Goldman G., Pugatch R., Feingold H., Allen P., et al. Pulmonary edema after aneurysm surgery is modified by mannitol. *Ann. Surg.* 1989; 210(6):796-801.
11. Nicholson M.I., Baker D.M., Hopkinson B.R., Wenham P.W. Randomized controlled trial of the effect of mannitol on renal reperfusion injury during aortic aneurysm surgery. *Br. J. Surg.* 1996; 83(9):1230-3.
12. Shah D.M., Bock D.E., Darling R.C., Chang B.B., Kupinski A.M., Leather R.P. Beneficial effects of hypertonic mannitol in acute ischemia-reperfusion injuries in human. *Cardiovasc. Surg.* 1996; 4(1):97-100.
13. Oredsson S., Plate G., Qvarfordt P. The effect of mannitol on reperfusion injury and postischemic compartment pressure in skeletal muscle. *Eur. J. Vasc. Surg.* 1994; 8(3):326-31.
14. Karibe H., Zarow G.J., Weinstein P.R. Use of mild intraischemic hypothermia vs mannitol to reduce infarct size after temporary middle cerebral artery occlusion in rats. *J. Neurosurg.* 1995; 83(1):93-8.
15. Ishikawa K., Osato S., Oda A., Ogawa I., Kadowaki H., Shimizu M., et al. Effects of mannitol in the prevention of evolving myocardial infarction. *Jpn. Circ. J.* 1988; 52(4):369-75.
16. Laskowski H., Minczykowski A., Wysocki H. Mortality and clinical course of patients with acute myocardial infarction treated with streptokinase and antioxidants: mannitol and ascorbic acid. *Int. J. Cardiol.* 1995; 48(3):235-7.
17. INCHEM. Chemical safety information from intergovernmental organizations. Mannitol. [Available at: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je10.htm>. Assessed 10 March 2016]
18. Smith W.W., Finkelstein N., Smith H.W. Renal excretion of hexiols (sorbitol, mannitol and dulcitol) and their derivatives (sorbitan, isomannide and sorbide) and of exogenous creatinine-like chromogen in dogs and man. *J. Biol. Chem.* 1940; 135:231-50.
19. Morita A. Tobacco smoke causes premature skin aging. *J. Dermatol. Sci.* 2007; 48(3):169-75.
20. Babor B.M., Kipnes R.S., Curnutte J.T. Biological defense mechanisms. The production by leukocytes of superoxide a potential bactericidal agent. *J. Clin. Invest.* 1973; 52(3):741-4.
21. Kim H., Park K.Y., Choi S.Y., Koh H.J., Park S.Y., Park W.S., et al. The efficacy, longevity and safety of combined radiofrequency treatment and hyaluronic acid filler for skin rejuvenation. *Ann. Dermatol.* 2014; 26(4):447-56.

REFERENCES

1. Gubanov E.I. *Lips. Forms and aging. Aesthetic Atlas*. Moscow: Vallex M; 2009. (in Russian)
2. Pavlou P., Rallis M., Deliconstantinos G., Papaioannou G., Grando S.A. In-vivo data on the influence of tobacco smoke and UV light on murine skin. *Toxicol. Ind. Health*. 2009; 25(4-5):231-9.
3. Benowitz N.L., Jacob P. Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1994; 56(5):483-93.
4. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 1956; 11(3):298-300.
5. Harman D. Free radical theory of aging. *Mutat. Res.* 1992; 275(3-6): 257-66.
6. Yin L., Morita A., Tsuji T. Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract. *Arch. Dermatol. Res.* 2000; 292(4):188-94.
7. Wallstrom M., Sand L., Nilsson F., Hirsch J.M. The long-term effect of nicotine on the oral mucosa. *Addiction*. 1999; 94(3):417-23.
8. Gottipati K.R., Poulsen H., Starcher B. Passive cigarette smoke exposure inhibits ultraviolet light B-induced skin tumors in SKH-1 hairless mice by blocking the nuclear factor kappa B signalling pathway. *Exp. Dermatol.* 2008; 17(9):780-7.
9. Rowe R.C., Sheskey P.J., Cook W.G., Fenton M.E., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 7th ed. Washington DC: Pharmaceutical Press; 2012:479-82.
10. Paterson I., Klausner J.M., Goldman G., Pugatch R., Feingold H., Allen P., et al. Pulmonary edema after aneurysm surgery is modified by mannitol. *Ann. Surg.* 1989; 210(6):796-801.
11. Nicholson M.I., Baker D.M., Hopkinson B.R., Wenham P.W. Randomized controlled trial of the effect of mannitol on renal reperfusion injury during aortic aneurysm surgery. *Br. J. Surg.* 1996; 83(9):1230-3.
12. Shah D.M., Bock D.E., Darling R.C., Chang B.B., Kupinski A.M., Leather R.P. Beneficial effects of hypertonic mannitol in acute ischemia-reperfusion injuries in human. *Cardiovasc. Surg.* 1996; 4(1):97-100.
13. Oredsson S., Plate G., Qvarfordt P. The effect of mannitol on reperfusion injury and postischemic compartment pressure in skeletal muscle. *Eur. J. Vasc. Surg.* 1994; 8(3):326-31.
14. Karibe H., Zarow G.J., Weinstein P.R. Use of mild intraischemic hypothermia vs mannitol to reduce infarct size after temporary middle cerebral artery occlusion in rats. *J. Neurosurg.* 1995; 83(1):93-8.
15. Ishikawa K., Osato S., Oda A., Ogawa I., Kadowaki H., Shimizu M., et al. Effects of mannitol in the prevention of evolving myocardial infarction. *Jpn. Circ. J.* 1988; 52(4):369-75.

16. Laskowski H., Minczykowski A., Wysocki H. Mortality and clinical course of patients with acute myocardial infarction treated with streptokinase and antioxidants: mannitol and ascorbic acid. *Int. J. Cardiol.* 1995; 48(3):235-7.
 17. INCHEM. Chemical safety information from intergovernmental organizations. Mannitol. [Available at: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je10.htm>. Assessed 10 March 2016]
 18. Smith W.W., Finkelstein N., Smith H.W. Renal excretion of hexiols (sorbitol, mannitol and dulcitol) and their derivatives (sorbitan, isomannide and sorbide) and of exogenous creatinine-like chromogen in dogs and man. *J. Biol. Chem.* 1940; 135:231-50.
 19. Morita A. Tobacco smoke causes premature skin aging. *J. Dermatol. Sci.* 2007; 48(3):169-75.
 20. Babior B.M., Kipnes R.S., Curnutte J.T. Biological defense mechanisms. The production by leukocytes of superoxide a potential bactericidal agent. *J. Clin. Invest.* 1973; 52(3):741-4.
 21. Kim H., Park K.Y., Choi S.Y., Koh H.J., Park S.Y., Park W.S., et al. The efficacy, longevity and safety of combined radiofrequency treatment and hyaluronic acid filler for skin rejuvenation. *Ann. Dermatol.* 2014; 26(4):447-56.
-