

# РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

том 23

3.2020

Научно-практический журнал  
Выходит один раз в два месяца  
Основан в 1998 году

Журнал зарегистрирован в Комитете по печати РФ. Свидетельство о регистрации № 015912 от 28 марта 1997 г.

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА:

**Главный редактор** ОЛИСОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА, доктор медицинских наук, профессор

**Заместитель  
главного редактора** Снарская Елена Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор

**Ответственный секретарь** Ломоносов Константин Михайлович, доктор медицинских наук, профессор

**Научный редактор** Теплюк Наталия Павловна, доктор медицинских наук, профессор

**ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:** Аравийская Елена Роальдовна, доктор медицинских наук, профессор  
Борзова Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор  
Дубенский Валерий Викторович, доктор медицинских наук, профессор  
Кочергин Николай Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор  
Круглова Лариса Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор  
Махнева Наталия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор  
Пинсон Игорь Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор  
Тарасенко Григорий Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент  
Яковлев Алексей Борисович, доцент, кандидат медицинских наук, доцент

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:** БУРОВА С.А., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия), ВЛАДИМИРОВ В.В., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия), ИЗМЕРОВА Н.И., академик РАН, доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия), КОРОТКИЙ Н.Г., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия), КОХАН М.М., доктор мед. наук, проф. (Екатеринбург, Россия), КРИНИЦЫНА Ю.М., доктор мед. наук, проф. (Новосибирск, Россия), КУРДИНА М.И., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия), ЛЬВОВ А.Н., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия), ПРИТУЛО О.А., доктор мед. наук, проф. (Симферополь, Россия), СЕРГЕЕВ А.Ю., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия), СЕРГЕЕВ Ю.В., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия), ТОРОПОВА Н.П., доктор мед. наук, проф. (Екатеринбург, Россия), ФИСЕНКО В.П., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия), ЯКУБОВИЧ А.И., доктор мед. наук, проф. (Иркутск, Россия)

**ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ  
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА:** проф. АДАСКЕВИЧ В.П. (Беларусь), проф. БУРОВА Е. (Великобритания), проф. ВОЛЛЕНБЕРГ А. (Германия), проф. ВОЛЬКЕНШТЕЙН П. (Франция), проф. ГИЛЕР У. (Германия), проф. ИОНЕСКУ А. (Франция), проф. ЛОТТИТ. (Италия), проф. ЛЕПСЕЛТЕРД. (Израиль), проф. МАЕВСКИЙ С. (Польша), проф. ОРЕНШТЕЙН А. (Израиль), проф. РУБИНС А. (Латвия), проф. РУЖИЧКА Т. (Германия), ХАЧИКЯН Х.М. (Республика Армения)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал адресован дерматовенерологам, косметологам, урологам, гинекологам, педиатрам и другим специалистам. В журнале освещаются проблемы дерматологии, венерологии, дерматоонкологии. Журнал публикует материалы по таким проблемам, как пиококковые заболевания кожи, микозы, дерматонозы, пузырьные дерматозы, дерматокосметология, лазерная терапия в дерматологии, сифилис и урогенитальные инфекции, регулярно представляет на своих страницах место молодым специалистам и студентам в рубрике «дебют» и публикует другие материалы.

# RUSSIAN JOURNAL OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Vol. 23 ————— 3.2020

ROSSIYSKIY ZHURNAL  
KOZHNYKH I VENERICHESKIKH BOLEZNEY

Peer-review Medical Journal  
Frequency: 6 issues per year  
Founded in 1998

- Editor-in-Chief** OLGA Yu. OLISOVA, MD, PhD, DSc, prof. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- Deputy Editors** Elena S. Snarskaya, MD, PhD, DSc, prof. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- Executive Editor** Konstantin M. Lomonosov, MD, PhD, DSc, prof. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- Scientific Editor** Natalia P. Teplyuk, MD, PhD, DSc, prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

#### EDITORIAL BOARD:

Elena R. Araviiskaya, MD, PhD, DSc, prof., Pavlov First St-Petersburg State Medical University (Pavlov University) (St-Petersburg, Russia)  
Elena Yu. Borzova, MD, PhD, DSc, prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)  
Valery V. Dubensky, MD, PhD, DSc, prof., Tver State Medical University, (Moscow, Russia)  
Nikolay G. Kochergin, MD, PhD, DSc, prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)  
Larisa S. Kruglova, MD, PhD, DSc, prof., Central State Medical Academy" of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)  
Natalia V. Makhneva, MD, PhD, DSc, prof., Moscow Regional Clinical Skin and Venereology Hospital (Moscow, Russia)  
Igor Y. Pinson, MD, PhD, DSc, prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)  
Grigory N. Tarasenko, MD, PhD, docent, A.A. Vishnevsky 3 Central Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)  
Aleksy B. Yakovlev, MD, PhD, docent, Central State Medical Academy of Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

#### ADVISORY COUNCIL:

Sofiya A. Burova (Moscow, Russia), Vladimir V. Vladimirov (Moscow, Russia), Nataliya I. Izmerova (Moscow, Russia), Nikolay G. Korotky (Moscow, Russia), Muza M. Kokhan (Ekaterinburg, Russia), Yulia M. Krinitsyna (Novosibirsk, Russia), Maria I. Kurdina (Moscow, Russia), Andrey N. Lvov (Moscow, Russia), Olga A. Pritulo (Simferopol, Russia), Aleksey Yu. Sergeev (Moscow, Russia), Yuriy V. Sergeev (Moscow, Russia), Nina P. Toropova (Ekaterinburg, Russia), Vladimir P. Fisenko (Moscow, Russia), Andrey I. Yakubovich (Irkutsk, Russia)

#### INTERNATIONAL ADVISORY COUNCIL:

prof. Vladimir P. Adaskevich (Belarus), prof. Ekaterina Burova (UK), prof. Andreas Wollenberg (Germany), prof. Pierre Wolkenstein (France), prof. Uwe Gieler (Germany), prof. Marius Anton Ionescu (France), prof. Torello Lotti (Italy), prof. Joseph Lepselter (Israel), prof. Slawomir Majewski (Poland), prof. Arie Orenstein (Israel), prof. Andris Rubins (Latvia), prof. Thomas Ruzicka (Germany), prof. Khachik M. Khachikyan (Armenia)

---

The scientific and practical peer-reviewed medical journal is aimed at practitioners specializing in dermatology, venereology, cosmetology, urology, gynecology, pediatrics and other branches of medicine. The journal covers issues in dermatology, venereology, and dermatology, publishing different typologies of contributions. Among the topics are skin infections of pyococcal origin, mycoses, dermatozoonoses, bullous dermatoses, and cosmetic dermatology. The journal reviews new textbooks and manuals on dermatology and venereology, discusses new tests and emerging clinical problems, etc.

---

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

## ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ

**Снарская Е.С., Авад Жабер Махмуд Жабер.** Интегративная вирогенная папилломавирусов рода beta кожного типа на фоне прогрессирующего дерматогелиоза как потенциальный риск развития злокачественного канцерогенеза ..... 132

## КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

**Kothari R., Sadoughifar R., Lotti T., Goldust M.** Efficacy of 1% clotrimazole cream versus 2% sertaconazole cream in the management of seborrheic dermatitis: A randomized controlled trial. .... 146

**Ковалёва Ю.С., Куропятникова О.Р.** Клиническое наблюдение двух случаев карциноидного папилломатоза кожи Готтрона. .... 150

**Заславский Д.В., Сыдииков А.А., Садыков А.И., Чупров И.Н., Козлова Д.В., Насыров Р.А., Тимошук Е.А.** Клинико-морфологическая характеристика красного плоского лишая и лихеноидной реакции кожи ..... 157

**Снарская Е.С., Семенчук Ю.А.** Гендерные и клинико-топографические особенности поражения аногенитальной зоны у больных при ограниченной склеродермии ..... 165

**Соколова Т.В., Давиденко М.С., Мальярчук А.П.** Можно ли отождествлять комплаенс и приверженность к терапии? Мнение экспертов ..... 174

**Ромашкина А.С., Олисова О.Ю., Снарская Е.С.** Трансдермальная редермализация при розацеа: процедуры Rehab в межрецидивный период ..... 182

## КОСМЕТОЛОГИЯ

**Королькова Т.Н., Харитоновна Е.Е., Шепилова И.А., Нестерович Д.С.** Изучение эффективности косметического средства на основе пептидов в наружной терапии диффузной алопеции ..... 188

## ФОТОГАЛЕРЕЯ

**Максимов И.С.** Фотогалерея ониходистрофий ..... 194

## ФОТОЗАДАЧА

**Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Кусраева Д.Т., Варшавский В.А.** Множественные болезненные язвенно-некротические поражения в области нижних конечностей ..... 197

## DERMATOONCOLOGY

**Snarskaya E.S., Awad Zhaber Mukhamed Zhaber.** Integrative virology of skin-type beta papillomaviruses with concurrent progressive dermatoheliosis as a potential risk of malignant carcinogenesis

## CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

**Kothari R., Sadoughifar R., Lotti T., Goldust M.** Efficacy of 1% clotrimazole cream versus 2% sertaconazole cream in the management of seborrheic dermatitis: A randomized controlled trial

**Kovaleva Yu.S., Kuropyatnikova O.R.** Clinical observation of Gottron skin carcinoid papillomatosis: Two case reports

**Zaslavsky D.V., Sidikov A.A., Sadykov A.I., Chuprov I.N., Kozlova D.V., Nasyrov R.A., Timoshchuk E.A.** Clinical and morphological characteristics of lichen planus and lichenoid drug eruption of the skin

**Snarskaya E.S., Semenchuk Yu.A.** Gender, clinical and topographic features of the localized scleroderma lesions in anogenital area

**Sokolova T.V., Davidenko M.S., Malyarchuk A.P.** Is it possible to identify compliance and adherence to therapy? Experts opinion

**Romashkina A.S., Olishova O.Yu., Snarskaya E.S.** Transdermal redermalization in rosacea: Rehab procedures in intercurrent period

## COSMETOLOGY

**Korolkova T.N., Kharitonova E.E., Shepilova I.A., Nesterovich D.S.** Study of the efficiency of a peptide-based cosmetic product in external therapy for diffuse alopecia

## PHOTO GALLERY

**Maximov I.S.** Photo gallery of onychodystrophies

## PHOTO TASK

**Tepluk N.P., Grabovskaya O.V., Kusraeva D.T., Varshavsky V.A.** Multiple painful ulcerative-necrotic lesions in the lower extremities

Зав. редакцией

Маргарита Юрьевна БЕЛОУСОВА

rbelgt@yandex.ru

## ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел.: +7 495 308 83 89

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

Литературный редактор

М.Н. Шошина

Переводчик А.А. Богачев

Корректор М.Н. Шошина

Верстка, обработка графического материала С.М. Мешкорудникова

Сдано в набор 04.10.2020. Подписано в печать 19.10.2020. Формат 60 × 88%. Печать офсетная. Печ. л. 8,75. Усл. печ. л. 8,575. Уч.-изд. л. 9,00. Тираж 500 экз. Заказ 0-8511-1v.

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»

Отпечатано в типографии Михаила Фурсова. 196105, Санкт-Петербург, ул. Благодатная, 69. Тел.: +7 812 646 33 77

ПОДПИСКА ЧЕРЕЗ ИНТЕРНЕТ: [www.akc.ru](http://www.akc.ru), [www.pressa-rf.ru](http://www.pressa-rf.ru)ПОДПИСКА НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ ЖУРНАЛА: [elibrary.ru](http://elibrary.ru), <https://journals.eco-vector.com/1560-9588>

Рос. ж-л кожн. и венер. болезней. 2020; т. 23, № 3: 129–198.

Интернет-сайт: <https://journals.eco-vector.com/1560-9588>

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Российский журнал кожных и венерических болезней представлен в Ulrichs International Periodicals Directory.

«Российский журнал кожных и венерических болезней» входит в перечень ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, опубликован в бюллетене ВАК Министерства образования и науки РФ.

© ООО «Эко-Вектор Ай-Пи», 2020

© СНАРСКАЯ Е.С., АВАД ЖАБЕР МАХМУД ЖАБЕР, 2020

Снарская Е.С., Авад Жабер Махмуд Жабер

## Интегративная виrogenия папилломавирусов рода beta кожного типа на фоне прогрессирующего дерматогелиоза как потенциальный риск развития злокачественного канцерогенеза

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва, Россия

**АКТУАЛЬНОСТЬ:** Эпидемиологические и молекулярно-биологические данные позволяют предполагать, что вирусы папилломы рода beta способны вызывать развитие ряда эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи. Большой интерес представляет собой одна из наиболее вероятных гипотез влияния вирусов папилломы человека кожного типа, в которой они рассматриваются как кофактор промоции опухолевого роста клеток уже повреждённых опухольиницирующими эпигенетическими факторами -- результатом кумулятивного индуцированного ультрафиолетом повреждения, т.е. фотостарения. Папилломавирусы кожного типа рода beta инфицируют многослойный плоский эпителий кожи, что и определяет спектр клинических мишеней, которыми являются морфологические структуры эпидермиса кожи. Онкогенная стратегия канцерогенных папилломавирусов усиливается рядом механизмов повышения агрессивности опухолевого роста, важной особенностью которых является интегративная виrogenия -- процесс включения вирусного генома в состав клеточных хромосом эпителиоцитов.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В статье представлены результаты собственных исследований встречаемости и степени вирусной нагрузки ДНК ВПЧ рода beta у 80 пациентов (42 пациента с дерматогелиозом IV степени по Глогау и эпителиальными неоплазиями, 38 пациентов без дерматогелиоза) и 40 здоровых доноров.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** Нами продемонстрировано, что выявленные у иммуносупрессивных больных группы с катастрофическими проявлениями дерматогелиоза и множественными эпителиальными неоплазиями (папилломами, фиброэпителиомами, кератомами, карциномами кожи) высокие показатели детекции папилломавирусов в пролиферирующей ткани значительно превышают показатели вирусной нагрузки ДНК вируса в нормальной коже ( $1,42 \pm 0,6 \log$ ) и коррелируют с другими клинико-анамнестическими признаками, в частности выраженными признаками дерматогелиоза по Глогау (IV катастрофическая стадия) и конституционально высокой степенью фоточувствительности (II–III по Фицпатрику), что свидетельствует о формировании «патологического тандема», который составляют местная иммуносупрессия и множественные пролиферативные очаги эпидермиса.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека рода beta; интегративная виrogenия; опухольиницирующие эпигенетические факторы; фотостарение; эпителиальные немеланоцитарные новообразования кожи.

**Для цитирования:** Снарская Е.С., Авад Жабер Махмуд Жабер. Интегративная виrogenия папилломавирусов рода beta кожного типа на фоне прогрессирующего дерматогелиоза как потенциальный риск развития злокачественного канцерогенеза // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020;23(3):132-45.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48929>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.08.2020

Принята к печати 09.09.2020

Snarskaya E.S., Awad Zhaber Mukhamed Zhaber

## Integrative virogeny of skin-type beta papillomaviruses with concurrent progressive dermatoheliosis as a potential risk of malignant carcinogenesis

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

**BACKGROUND:** Epidemiological and molecular biological data suggest that papilloma viruses of the beta genus are capable of causing the development of a number of epithelial non-melanocytic skin neoplasms. One of the most probable hypotheses of the influence of cutaneous human papillomaviruses is of great interest, in which they are considered as a cofactor for the promotion of tumor growth of cells already damaged by tumor-initiating epigenetic factors – the result of cumulative ultraviolet-induced damage (UVI),

that is, photoaging. Cutaneous papillomaviruses of the genus beta infect the stratified squamous epithelium of the skin, which determines the spectrum of clinical targets, which are the morphological structures of the skin epidermis. The oncogenic strategy of carcinogenic papillomaviruses is enhanced by a number of mechanisms for increasing the aggressiveness of tumor growth, an important feature of which is integrative virogeny, the process of incorporating the viral genome into the cellular chromosomes of epithelial cells.

**MATERIALS AND METHODS:** The article presents the results of our own studies of the incidence and degree of viral load of HPV genus beta DNA in 80 patients (42 patients with dermatogeliosis of III–IV degrees according to Glogau and epithelial neoplasias, 38 patients without dermatogeliosis) and 40 healthy donors.

**RESULTS:** We have demonstrated that high rates of detection of papillomaviruses in proliferating tissue identified in immunosuppressive patients with catastrophic manifestations of dermatogeliosis and multiple epithelial neoplasias (papillomas, fibroepitheliomas, keratomas, skin carcinomas) significantly exceed the viral load of virus DNA in normal skin ( $1.42 \pm 0.6$  log) and correlate with other clinical and anamnestic signs, in particular, pronounced signs of dermatogeliosis according to Glogau (IV catastrophic stage) and a constitutionally high degree of photosensitivity (II–III according to Fitzpatrick), which indicates the formation of a "pathological tandem", which is local immunosuppression and multiple proliferative foci of the epidermis.

**Key words:** human papillomavirus beta genus; integrative virogeny; tumor-initiating epigenetic factors; photoaging; epithelial non-melanocytic skin neoplasms.

**For citation:** Snarskaya ES, Avad Zhaber Mukhamed Zhaber. Integrative virogeny of skin-type beta papillomaviruses with concurrent progressive dermatogeliosis as a potential risk of malignant carcinogenesis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(3):132-45. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48929>

*Acknowledgments.* The study had no sponsorship.

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

Received 13 Aug 2020

Accepted 09 Sept 2020

По данным международной литературы известно, что около 20% всех неопластических процессов у человека развиваются в результате воздействия целого ряда так называемых онкогенных вирусов. Экспертами Международного агентства по изучению рака (МАИР) в качестве онкогенных рассматриваются в том числе папилломавирусы человека (вирус папилломы человека, ВПЧ; human papilloma virus, HPV) [1]. Потенциальные онкогенные свойства большинства папилломавирусов связаны с их способностью нарушать дифференцировку и индуцировать пролиферацию эпителиоцитов кожи и слизистых оболочек, что клинически реализуется в виде целого спектра эпителиальных неоплазий с высокими рисками злокачественной трансформации при наличии определённых эпигенетических факторов. Папилломавирусы кожного типа рода beta инфицируют клетки эпителия кожи, что и определяет спектр клинических мишеней, которыми являются морфологические структуры эпидермиса кожи [2]. Онкогенная стратегия канцерогенных папилломавирусов усиливается рядом механизмов, которые повышают агрессивность опухолевого роста. Важной особенностью этих механизмов является так называемая интегративная виrogenия, т.е. включение

вирусного генома в состав клеточных хромосом [3, 4]. Процессы интеграции, которые иногда встречаются и при доброкачественных опухолях, присущи большинству инвазивных карцином и предраковых неоплазий, существенно влияют и определяют взаимоотношения вируса с ДНК клетки. Интеграция способствует общей дестабилизации клеточного генома, предрасполагая к серии необратимых мутаций. Накопление массы мутировавших клеток ведёт к селекции инвазивных клонов клеток. Наиболее ярко это продемонстрировано на примере цитогенетической динамики HPV-индуцированной малигнизации – поликлональности их первичных поражений при генитальных опухолях [2].

Так, HPV-ДНК обнаружена в хромосомах нескольких клеточных линий, полученных из генитальных опухолей. В частности, линия клеток НЛА цервикальной аденокарциномы содержит геном HPV-18 [2].

Согласно одной из гипотез, HPV кожного типа рассматривают как кофактор промоции опухолевого роста клеток уже повреждённых опухольнизирующими эпигенетическими факторами, и прежде всего длительным воздействием ультрафиолетового (UV) излучения [5, 6]. Процесс может длиться годами,

#### Для корреспонденции:

Снарская Елена Сергеевна, профессор кафедры кожных венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: [snarskaya-dok@mail.ru](mailto:snarskaya-dok@mail.ru)

#### For correspondence:

Elena S. Snarskaya, MD, PhD, DSc, Professor 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: [snarskaya-dok@mail.ru](mailto:snarskaya-dok@mail.ru)  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>

незаметно приводя к развитию злокачественных эпителиальных опухолей, преимущественно на открытых участках кожного покрова. Малигнизация возникает в результате многолетних поэтапных изменений структур эпидермиса, которые варьируют от незначительных доброкачественных до выраженных злокачественных дисплазий [5, 6].

По данным многочисленных исследований [6–10], главная роль в развитии немеланоцитарных эпителиальных опухолей кожи принадлежит UV-облучению. Повреждающее действие на ДНК кератиноцитов оказывает UV-облучение В-спектра с длиной волны 280–320 нм (UVB), что приводит к появлению клеточных мутаций [6]. В случае возникновения мутаций в генах, контролирующих клеточный цикл, репарацию ДНК и апоптоз, запускается процесс фотоканцерогенеза [6]. При избыточной инсоляции зафиксировано образование мутантных форм онкобелка p53, повышение образования антиапоптотического белка Bcl-2, подавление экспрессии Fas-рецепторов [7]. В дополнение к прямому влиянию на клеточный цикл кумулятивное UV-излучение вызывает как локальную, так и системную иммуносупрессию, блокируя противоопухолевый контроль, который в противном случае распознал бы высокоантигенную кожную опухоль [8]. На коканцерогенез указывает и злокачественное перерождение элементов на открытых участках кожи, например при веррукозной эпидермодисплазии [8, 9], что подтверждает роль UVB в экспрессии HPV-5 и HPV-8 с последующей индукцией и ускорением опухолевого роста [9]. Кроме того, малигнизации способствуют иммуносупрессивные состояния (нарушения клеточного иммунитета; ВИЧ-инфекция; фармакологическая иммуносупрессия, в частности глюкокортикостероидные, цитостатические препараты; герпетическая инфекция, коинфицирование несколькими HPV-типами, многократные беременности, курение) [10]. Имеет значение и генетическая предрасположенность, которая влияет на чувствительность клеток к инфицированию, способность к элиминации вирусов и длительность инкубационного периода [10]. Ряд популяционных исследований, молекулярные и патоморфологические данные подтверждают, что HPV рода beta могут играть этиологическую роль в развитии эпителиальных опухолей, иммуносупрессия является важным кофактором развития эпителиальных образований кожи [4–6]. Формирование HPV-ассоциированных бородавок, базально-клеточных папиллом, ороговевающих кожных опухолей (кератозы) и немеланомных видов рака кожи значимо повышается после трансплантации внутренних органов [3]. В последнее время стало очевидным, что простое обнаружение HPV в немеланоцитарных эпителиальных опухолях кожи не может являться прямым доказатель-

ством этиологической роли HPV в развитии данных состояний. Обнаружение HPV в патологически изменённой эпителии кожи может быть следствием как активной вирусной инфекции, так и независимой бессимптомной персистенции, характерной для условно-патогенных инфекционных агентов. Поэтому помимо выявления HPV необходимо проводить измерение вирусной нагрузки [11–13].

Определение вирусной нагрузки является новым подходом в диагностике HPV-инфекции, уже показавшим свою высокую значимость в мониторинге течения и прогрессирования генитальной папилломавирусной инфекции [11, 12]. Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений необходимость проведения количественного анализа вирусных геномов в немеланоцитарных эпителиальных опухолях кожи, что позволит более объективно судить о характере присутствия HPV в опухолях кожи, а следовательно, глубже понимать механизмы, связывающие немеланоцитарные эпителиальные опухоли кожи с HPV. Сегодня доступны антитела для иммуноцитохимического определения общего (родоспецифического) антигена папилломавирусов, но их чувствительность недостаточна для надёжного диагноза. Серологическая диагностика (определение анти-HPV антител) также малочувствительна и не получила широкого применения. С целью прогностического обнаружения канцерогенных свойств HPV при эпителиальных дисплазиях целесообразно использовать метод молекулярно-генетического анализа, т.е. выявление HPV-ДНК.

**Цель исследования** – изучение встречаемости и степень вирусной нагрузки ДНК HPV рода beta у 80 пациентов (из них 42 с дерматогелиозом IV степени по Глогау и 38 без дерматогелиоза) и 40 здоровых доноров.

## Материал и методы

Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) в период 2018–2020 гг.

В исследование были включены 80 пациентов (37 мужчин и 43 женщины), находившихся на лечении или амбулаторно-консультативном приёме в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Университетской клинической больницы № 2 и отделении ЛДО УКБ № 2 «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», и 40 здоровых добровольцев (рис. 1).

Все пациенты обследованы согласно российским клиническим рекомендациям (2016): общий анализ крови, биохимическое исследование крови, иммуноферментный анализ крови на ВИЧ-инфекцию, сифилис, HBsAg, HCV, общий анализ мочи.

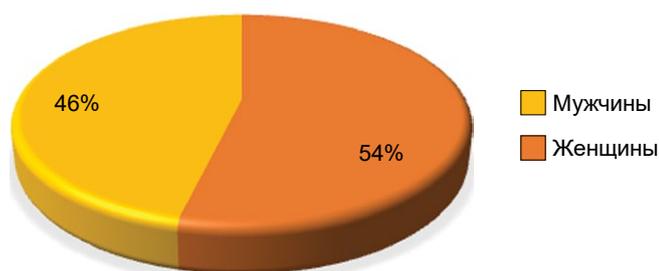


Рис. 1. Гендерный состав пациентов основных групп.

Лабораторное исследование клинических и биохимических параметров крови проводили в Межклинической биохимической лаборатории (руководитель В.Г. Тугаринова).

Всем пациентам выполнено клинико-морфологическое обследование.

Клинико-anamnestическое обследование включало сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, оценку клинических проявлений и определение их степени тяжести, при этом из данных анамнеза важными являлись возраст и пол пациентов, фототип кожи, длительность заболевания и количество высыпаний, ассоциированных с кожными типами HPV, наличие признаков фотостарения; наличие эпителиальных неоплазий на открытых участках кожного покрова (пациенты заполняли разработанный нами опросник) (табл. 1).

Осмотр дерматовенеролога включал:

- установление фототипа кожи пациента по шкале Фицпатрика [14];
- клиническую оценку стадий фотостарения (дерматогелиоз) по Р. Глогау [14];
- клиническую оценку степени выраженности дерматогелиоза с помощью адаптированной шкалы SCINEXA [15].

В результате анализа результатов опросников и клинических признаков степени фотостарения по Глогау мы провели распределение всех участников исследования на две основные группы.

В 1-ю группу (иммуносупрессивная) вошли 42 пациента с выраженными клиническими признаками фотостарения IV степени по Глогау (18 мужчин и 24 женщины) в возрасте  $46,5 \pm 6,5$  года. Все пациенты этой группы имели скомпроментированный анамнез по данным опросника.

Во 2-ю группу (иммунокомпетентная) вошли все остальные пациенты без признаков фотостарения ( $n = 38$ ), из них 16 мужчин и 22 женщины в возрасте  $51,0 \pm 5,6$  года. Пациенты этой группы применяли фотопротекторы и не злоупотребляли солнечной инсоляцией.

Группу контроля составили 40 человек (17 мужчин и 23 женщины) – здоровых доноров в возрасте  $50 \pm 5,1$  года, у которых отсутствуют кожные забо-

### Опросник для пациентов на наличие факторов риска развития фотоиндуцированной патологии кожи

Вопрос	Данные анамнеза (да/нет)
UV-облучение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хроническая неконтролируемая инсоляция с детского возраста</li> <li>• Посещение солярия:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– длительность процедур</li> <li>– частота сеансов</li> </ul> </li> <li>• Смена климатических условий на более агрессивные по UV-излучению:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– редко</li> <li>– регулярно</li> </ul> </li> <li>• Эпизоды сильных солнечных ожогов кожи в течение жизни:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– да (1 или более)</li> <li>– нет</li> </ul> </li> </ul>
Пол	Женщина / мужчина
Конституциональный тип фоточувствительности кожи по Фицпатрику	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I мелано-дефицитный тип</li> <li>• II мелано-дефицитный тип</li> <li>• III мелано-компетентный тип</li> </ul>
Осведомлённость о необходимости регулярного применения фотопротекторов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкая</li> <li>• Крайне низкая</li> <li>• Отсутствует</li> </ul>
Адекватность профилактических мер защиты кожи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эпизодическое применение средств фотопротекции</li> <li>• Никогда не применяет средства фотопротекции</li> <li>• Применяет, но:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– фотопротекция низкого качества</li> <li>– с низким фактором защиты (менее 15 SPF)</li> <li>– крем и пластиковые солнцезащитные очки без UV-фильтров</li> </ul> </li> </ul>
Наличие эпителиальных неоплазий на открытых участках кожного покрова (папилломы, фиброэпителиальные полипы, солнечное лентиго)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нет</li> <li>• Есть:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– единичные</li> <li>– множественные</li> </ul> </li> </ul>

левания, в том числе ассоциированные с кожными типами HPV.

С целью клинической оценки дерматогелиоза была использована адаптированная шкала SCINEXA, содержащая 5 параметров для оценки степени хронологического старения кожи и 17 параметров, характеризующих изменения кожи вследствие кумулятивного эффекта UV-излучения у пациентов 1-й и 2-й групп.

Поскольку клинической оценке подвергался весь кожный покров (открытые и закрытые участки кожи), участникам исследования выполнены следующие диагностические процедуры:

- дерматоскопическое исследование для верификации доброкачественных и злокачественных неоплазий;

- цитологическое исследование кожи и слизистых оболочек при наличии эпителиальных неоплазий;
- генодиагностика HPV-инфекции.

Клинические признаки дерматогелиоза характеризовались по следующей схеме: 0 – отсутствие признака, 1 – слабая выраженность признака (I степень), 2 – умеренная выраженность признака (II степень), 3 – сильная выраженность признака (III степень) [15].

Исследования проводили на базе ФГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва (далее ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). Микробиоптаты ткани получены с помощью малоинвазивной модификации взятия биопсии бритвенным способом, или методом соскоба (для получения суспензии клеток) с поверхности очагов дисплазии (базально-клеточных папиллом, аденом, фиброэпителиом, бородавок, кератоакантом, актинических кератом, карцином кожи) и из участков видимо здоровой кожи, закрытых от воздействия UV-излучения, у 80 пациентов и 40 здоровых доноров.

**Методы.** Исследуемый клеточный материал помещали в пробирки, содержащие по 1 мл транспортной среды (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). Для максимального сохранения количества клеточной и вирусной ДНК пробирки замораживали сразу после взятия материала и хранили до проведения ПЦР-анализа при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ . Пробоподготовку исследуемого материала проводили методом обработки ткани протеиназой К с последующим выделением ДНК методом аффинной сорбции на силикагеле с использованием набора для выделения «ДНК-сорб С» в соответствии с инструкцией производителя (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). Элюцию проводили в 100 мкл ТЕ-буфера. Образцы, содержащие очищенную ДНК, использовали в реакции амплификации нуклеиновых кислот. Для разработки методики количественного определения HPV рода beta, а также оценки её чувствительности и специфичности использовали рекомбинантные плазмидные положительные контроли, содержащие последовательность полных геномов HPV кожных типов рода alpha, gamma, mu, nu и beta – 1, 3, 4, 5, 7, 8, 15, 20, 24, 27, 37, 38, 49, 50, 65 (M. Favre Institut Pasteur, Unite Postulante Genetique, Papillomavirus et Cancer Humain, Франция; E.M. de Villiers, Abteilung tumorvirus-Charakterisierung Referenzzentrum fur Humanpathogene Papillomviren, Германия), а также контрольные плазмиды фрагмента  $\beta$ -глобинового гена человека (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора).

Для выявления ДНК HPV рода beta использовали четыре системы олигонуклеотидов (группоспецифических праймеров и зондов):

- 1-я – для выявления генотипов вида  $\beta 1$  (5, 8, 12, 14, 21, 19, 25, 47, 36);

- 2-я – для выявления генотипов вида  $\beta 2$  (9, 15, 17, 22, 23, 38, 37, 80);
- 3-я – для выявления генотипов вида  $\beta 3$  (49, 75, 76);
- 4-я – для выявления генотипов вида  $\beta 4$  (92),  $\beta 5$  (96),  $\beta 1$  (20, 24 и 93-й типы).

Последовательности всех олигонуклеотидов для 25 типов HPV рода beta были выбраны при анализе известных последовательностей HPV, взятых из интернет-ресурса NCBI GeneBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), и обработаны с помощью программы AlignX пакета Vector NTI 6 (InforMax Inc., 2000). Во все четыре системы введены олигонуклеотиды к последовательности  $\beta$ -глобинового гена человека с целью соблюдения принципа внутреннего контроля (оценки адекватности забора, хранения и обработки образцов).

Выявление ДНК HPV в образцах ткани проводили в четырёх пробирках. Каждая пробирка содержала одну из групп олигонуклеотидов для выявления HPV, а также олигонуклеотиды для выявления  $\beta$ -глобинового гена человека.

В состав реакционных смесей для полимеразной цепной реакции (ПЦР) входили следующие компоненты:

- олигонуклеотидные праймеры и зонды;
- нуклеотиды в концентрации 0,2 мМ каждого;
- ПЦР-буфер (66 мМ Tris-HCl, Ph 8,8, 17 мМ  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , 4 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 0,01% Tween 20);
- TaqF-ДНК-полимераза (2U в реакцию) (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора);
- очищенная ДНК, выделенная из клинического материала – 10 мкл.

В отдельные пробирки (вместо образца ДНК) вносили положительные и отрицательные контрольные образцы (10 мкл).

*Отрицательный контроль амплификации* представлял обычную реакционную смесь, в которую вместо образца ДНК добавляли ТЕ-буфер.

*Положительный контроль амплификации* представлял собой фрагмент специфичной ДНК (контрольные плазмиды HPV в концентрации  $10^4$  копий ДНК HPV/мл). Процедуру термоциклирования проводили на амплификаторе Mx3000P (Stratagene, США) с адаптированным компьютером по следующей программе: предварительный этап при температуре  $95^{\circ}\text{C}$  – 15 мин, затем при  $95^{\circ}\text{C}$  – 15 с, при  $60^{\circ}\text{C}$  – 30 с, при  $65^{\circ}\text{C}$  – 1 мин. Всего 50 циклов.

Продукты амплификации выявлялись путём измерения флюоресцентного сигнала, нарастающего по мере накопления специфического продукта реакции. При положительной реакции кривая флюоресценции имела характерный S-образный вид. В соответствии с этим мы проводили *качественную* оценку результатов реакции. Для *количественного* анализа использовали десятикратные разведения ( $6 \log - 1 \log$ ) положительных плазмидных

контролей 5, 8, 15, 37, 38, 20, 24, 49-го типов HPV и ДНК человека (стандарты).

Для построения и математической обработки описанных кривых использовали программу построения, обработки, анализа кривых флюоресценции и ведения документации для метода ПЦР в режиме реального времени – Mx3000P (Stratagene, США).

Качество клинических образцов (качество забора, транспортировки, хранения, выделения) определяли по количеству геномной ДНК ( $\beta$ -глобинового гена человека). Для достижения чувствительности не менее чем 100 копий ДНК ВПЧ/10<sup>5</sup> клеток человека введено ограничение на минимальное количество клеток человека в образце, которое составило 5,9 log ( $8,0 \times 10^5$ ) копий ДНК человека/мл. В соответствии с полученными данными все образцы, содержащие менее 5,9 log ДНК человека/мл, считали невалидными [14].

**Расчёт нормализованной вирусной нагрузки.** Метод ПЦР в режиме реального времени, положенный нами в основу разработки методики количественного выявления HPV рода beta, позволяет определять абсолютное количество ДНК HPV и геномов человека в пробе. С учётом того, что при взятии клинического материала из очагов немеланоцитарных эпителиальных опухолей кожи или нормально-эпителия кожи количество клеток и копий вируса, попадающих в исследуемый образец, может варьировать, мы использовали методику нормирования количества вируса на количество клеток человека, что является оправданным в отношении внутриклеточных инфекционных агентов. Подобный стандартизованный подход позволял получать надежные и достоверные данные о вирусной нагрузке при различных патологиях кожи [14].

Расчёт нормализованной вирусной нагрузки производили по формуле:

$$ВН = \log [(кол-во ДНК HPV / кол-во ДНК чел)] \times 10^5,$$

где ВН – нормализованная вирусная нагрузка.

Проводили количественный и качественный анализ показателей вирусной нагрузки ДНК HPV во всех вирусологически положительных эпителиальных неоплазиях у пациентов основных групп.

**Статистическая обработка данных.** Статистическую значимость различия частоты определяли с помощью критерия  $\chi^2$ . Доверительные границы к частоте рассчитывали на основании биномиального распределения. Для анализа характерных вирусных нагрузок рассчитывали десятичный логарифм количества вирусов, анализ его связи с другими переменными проводили с использованием метода параметрической статистики: статистическую значимость различий средних по группам вычисляли с помощью дисперсионного анализа, а доверительные границы к среднему – на основе распределения Стьюдента.

Методику определения фототипов кожи проводили в соответствии со шкалой Фицпатрика [14]. По степени чувствительности человека к UV-лучам различают шесть конституциональных фототипов кожи. Клинически выделяют четыре стадии фотостарения кожи (по Р. Глоау) [14]:

**I стадия** развивается в возрасте 20–30 лет и характеризуется *минимальными признаками фотостарения*: умеренные нарушения пигментации, минимально выражены мимические морщины;

**II стадия** – в возрасте 30–40 лет, характеризуется *умеренными признаками фотостарения*: желтоватый оттенок кожи, наличие пальпируемых очагов гиперкератоза, заметны мимические морщины, умеренное количество элементов лентиго на открытых участках кожного покрова;

**III стадия** наблюдается после 40 лет и характеризуется *выраженными признаками фотостарения*: статические морщины, дисхромия, телеангиэктазии, выраженный кератоз, прогрессирующий солнечный эластоз на открытых участках кожного покрова;

**IV стадия** развивается обычно после 60 лет, характеризуется *«катастрофическими», или необратимыми, признаками фотостарения*: выраженный солнечный эластоз, множественное лентиго на всех участках кожного покрова, статические морщины на всей поверхности кожи, желтовато-пепельный оттенок кожи, множественные очаги кератоза, доброкачественные и злокачественные новообразования [14].

## Результаты и обсуждение

При анализе структуры фототипов у 80 пациентов, вошедших в исследование, мы установили, что большая часть из них (59; 73,75 %) имела II фототип кожи по Фицпатрику, 12 (15%) – I фототип, 9 (11,25%) – III фототип (рис. 2). Процессу фотостарения кожи с высоким риском развития новообразований наиболее подвержены именно люди с I, II мелано-дефицитным и III мелано-компетентным типом конституциональной чувствительности [14].

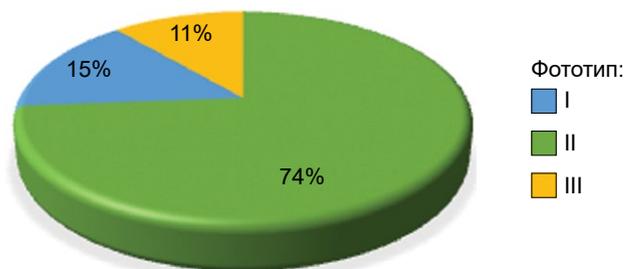


Рис. 2. Анализ структуры основных фототипов 80 пациентов.

**Клинические признаки фотостарения (дерматогелиоза), оцениваемые по адаптированной шкале SCINEXA**

Признак	Локализация	Количество баллов
<i>Признаки, характеризующие хронологическое старение кожи</i>		
Неравномерная пигментация	Закрытые участки кожного покрова	0/3
Тонкие морщины	Закрытые участки кожного покрова	0/1/2/3
Провисание кожи	Закрытые участки кожного покрова	0/1/2/3
Уменьшение объёма жировой ткани	Закрытые участки кожного покрова	0/1/2/3
Доброкачественные новообразования (гемангиомы, себорейный кератоз)	Закрытые участки кожного покрова	0/1/2/3
<i>Признаки, характеризующие индуцированное UV-облучением старение кожи</i>		
Нарушение пигментации (веснушки после солнечных ожогов)	Плечи, область верхнего плечевого пояса	0/1/2/3
Солнечное лентиго	Задняя поверхность предплечий	0/1/2/3
Диспигментация	Открытые участки кожи, шея, лицо	0/1/2/3
Желтоватый цвет кожи	Открытые участки кожи, лицо	0/1/2/3
Псевдорубцы	Открытые участки кожи	0/1/2/3
Грубые морщины	Лицо	0/1/2/3
Лимонная кожа Миллиана	Лицо	0/1/2/3
Ромбовидная кожа шеи	Шея	0/3
Болезнь Фавра–Ракушо	Лицо	0/3
Ксероз кожи	Лицо, задняя поверхность предплечий	0/1/2/3
Комедоны	Периорбитальная область	0/1/2/3
Телеангиэктазии	Щёки, нос	0/1/2/3
Перманентная эритема	Щёки, нос	0/1/2/3
Актинический кератоз	Открытые участки кожи, лицо	0/3
Базально-клеточный рак кожи	Открытые участки кожи, лицо	0/3
Плоскоклеточный рак кожи	Открытые участки кожи, лицо	0/3
Меланома	Открытые участки кожи, лицо	0/3

**Клиническая оценка выраженности стадий фотостарения (дерматогелиоза) (адаптированная шкала SCINEXA)**

Для проведения клинической оценки степени выраженности дерматогелиоза была использована адаптированная шкала SCINEXA (табл. 2).

При анализе данных, представленных в табл. 3 и наглядно отражённых на рис. 3, становится очевидно, что максимальное количество баллов степени фотостарения кожи отмечено у пациентов, входящих в 1-ю группу, –  $35,02 \pm 0,56$  (что соответствует IV степени фотоповреждений по Глогау – «катастрофической») (рис. 4) и значительно превышает таковой показатель степени фотостарения во 2-й группе пациентов –  $18,8 \pm 1,33$  (что соответствует

I степени дерматогелиоза по Глогау – умеренной) (рис. 5, 6) и в 2 раза превышен по сравнению с группой контроля –  $15,7 \pm 1,15$  баллов, несмотря на то, что средний возраст пациентов данных групп достоверно не отличался.

**Анализ спектра клинических проявлений в анализируемых группах пациентов**

У всех 80 анализируемых нами пациентов диагностированы эпителиальные неоплазии кожи разной степени агрессивности. Так, доброкачественные неоплазии кожи были представлены солнечным кератозом (Кс) у 18 пациентов, типичной кератоакан-

Таблица 3  
Степень выраженности фотостарения (дерматогелиоза) с использованием модифицированной шкалы SCINEXA

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	контрольная
Возраст, лет	$46,5 \pm 6,5$	$51,0 \pm 5,6$	$50,0 \pm 5,1$
Степень дерматогелиоза, балл	$35,02 \pm 0,56$	$18,8 \pm 1,33$	$15,7 \pm 1,15$

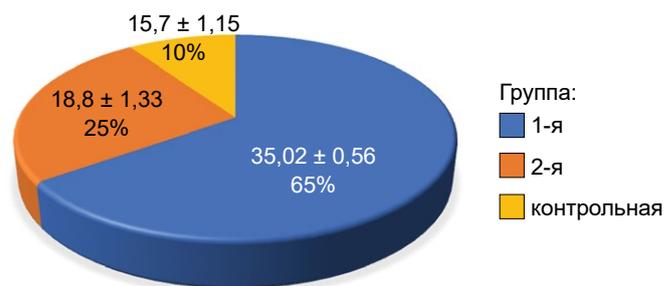


Рис. 3. Степень выраженности фотостарения (дерматогелиоза) с использованием модифицированной шкалы SCINEXA в 1-й, 2-й и контрольной группах, в баллах.



**Рис. 4.** Пациентка 1-й группы. Диагноз: дерматогелиоз IV степени, I фототип, солнечный эластоз множественные базально-клеточные папилломы, лентиго, гипертрофический актинический кератоз, базально-клеточная карцинома кожи левого виска и левого ската носа.



**Рис. 5.** Пациент 2-й группы. Диагноз: дерматогелиоз IV степени, II фототип, множественные гигантские базально-клеточные папилломы на коже верхних конечностей.

томой (Ка) у 5, аденомой сальных желёз (Ас) у 21, фиброэпителиальными полипами (Фп) у 22, базально-клеточными папилломами (Бп) у 27, вульгарными бородавками (Вб) у 15. *Предраковые неоплазии* были представлены 15 очагами актинического кератоза (Ак) и 3 очагами болезни Боуэна (ББ). Среди *злокачественных неоплазий* наблюдались базально-клеточные карциномы (Бк) у 30 пациентов и атипичные кератоакантомы (Ак) у 10 (табл. 4). Однако характер, степень агрессивности и количество немеланоцитарных эпителиальных опухолей кожи значительно варьировали в 1-й и 2-й группах пациентов.

При клинико-морфологическом мониторинге спектра эпителиальных неоплазий пациентов 1-й группы обращает на себя внимание преобладание множественного характера поражения кожи и наличие сочетаний доброкачественных и предраковых неоплазий со злокачественными немеланоцитарными эпителиальными опухолями кожи. Кроме того, преобладающее количество очагов эпителиальных неоплазий у этих пациентов располагается на открытых участках кожного покрова (лицо, шея, зона декольте, верхняя часть спины и верхние конечности). У 33 (78,5%) из 42 пациентов 1-й группы



**Рис. 6.** Пациентка 2-й группы. Диагноз: дерматогелиоз II степени, III фототип.  
*a* – множественные базально-клеточные (себорейные) кератомы, фиброэпителиальные полипы кожи живота;  
*б* – фиброэпителиальный полип кожи живота (фрагмент).

**Распределение пациентов по нозологическим формам немеланоцитарных эпителиальных опухолей кожи и количеству исследованных опухолевых очагов**

Группа новообразований	Нозологическая форма немеланоцитарных эпителиальных опухолей кожи	Число пациентов	Количество исследованных опухолевых очагов
Доброкачественные опухоли кожи	Базально-клеточные папилломы	8	27
	Фиброэпителиальные полипы	7	22
	Бородавки вульгарные	4	15
	Кератоакантома типичная	3	5
	Кератоз актинический	5	26
	Аденома сальных желёз	18	21
Предзлокачественные опухоли	Гипертрофический актинический кератоз	12	15
	Болезнь Боуэна	3	3
Злокачественные опухоли кожи	Базально-клеточная карцинома	15	30
	Атипичная кератоакантома	3	10
Нормальная кожа		40	40
Всего		120	196

выявлено наибольшее число случаев сочетания множественных очагов доброкачественных и злокачественных немеланоцитарных эпителиальных опухолей кожи на фоне выраженных клинических признаков фотостарения (соответствующих IV степени по Глогану). У 17 пациентов мы выявили сочетание множественных базально-клеточных папиллом, лентиго, фиброэпителиальных полипов, кератоза солнечного и актинического с базально-клеточной карциномой (рис. 7, 8), у 13 – сочетание множественных базально-клеточных папиллом, аденом сальных желёз, лентиго, солнечного эластоза, фиброэпителиальных полипов с гипертрофической формой актинического кератоза (предраковый дерматоз) (рис. 9),

у 3 – сочетание множественных базально-клеточных папиллом, аденом сальных желёз с болезнью Боуэна. У остальных 9 пациентов 1-й группы отмечалось наличие множественных очагов базально-клеточных папиллом, базально-клеточных карцином на фоне выраженных признаков фотостарения, отличающихся большими размерами и выраженной тенденцией к преобладанию эрозивно-язвенных вариантов течения (рис. 10, а, б).

При клинико-морфологическом мониторинге спектра эпителиальных неоплазий у 38 пациентов 2-й группы без клинических признаков фотостарения нами выявлено, что в большинстве случаев очаги немеланоцитарных эпителиальных опухолей



**Рис. 7.** Пациент 1-й группы. Диагноз: дерматогелиоз IV степени, II фототип, солнечный эластоз, множественные базально-клеточные папилломы, фиброэпителиальные полипы, гипертрофический актинический кератоз, множественные базально-клеточные карциномы кожи спины.



**Рис. 8.** Пациент 1-й группы. Диагноз: дерматогелиоз IV степени, II фототип, солнечный эластоз, множественные базально-клеточные папилломы, фиброэпителиальные полипы, гипертрофический актинический кератоз, базально-клеточная карцинома периорбитальной зоны.

кожи носили солитарный характер и относились к спектру доброкачественных. Так, только у 18 пациентов обнаружилось сочетание солитарных очагов различных доброкачественных неоплазий у одного больного, из них у 15 выявлено сочетание базально-клеточных папиллом, кератом и фиброэпителиальных полипов, в 3 случаях – сочетание солитарных очагов аденомы слюнных желёз, актинического кератоза, вульгарных и плоских бородавок. В остальных 20 случаях очаги доброкачественных немеланоцитарных эпителиальных опухолей кожи были солитарными: у 15 пациентов – аденомы слюнных желёз, у 3 – базально-клеточные папилломы, у 2 – вульгарные и плоские бородавки.

#### **Молекулярно-генетическая детекция вирусов папилломы человека в образцах кожи пациентов**

Молекулярно-генетическая детекция ДНК HPV рода beta проводилась в 196 образцах. Последовательности ДНК HPV рода beta выявлены в 53,8% случаев базально-клеточных папиллом, в 20% типичных кератоакантом, в 94,4% гипертрофического актинического кератоза, в 66,6% болезни Боуэна, в 83,3% базально-клеточных карцином, в 80% атипичных кератоакантом с признаками атипии. Наряду с этим HPV рода beta обнаруживали и в микробиоптатах нормальной кожи здоровых доноров, но в незначительных количествах – 32,5% (табл. 5).

Таким образом, при анализе полученных данных выявлены признаки интегративной вирогении папилломавирусной инфекцией кожного типа рода beta во всех исследуемых образцах в довольно высоком проценте случаев.

Кроме того, как в немеланоцитарных эпителиальных опухолях кожи, так и нормальной коже



**Рис. 9.** Пациент 1-й группы. Диагноз: дерматогелиоз IV степени, II фототип, солнечный эластоз, плоские бородавки, аденомы слюнных желёз, множественные гигантские базально-клеточные папилломы, фиброэпителиальные полипы, актинический кератоз.

выявлялся весьма широкий спектр генотипов HPV рода beta, принадлежащих к различным видам ( $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$ ,  $\beta 4$ ,  $\beta 5$ ).

При анализе сравнительной частоты детекции генотипов HPV рода beta в исследуемых образцах 1-й группы иммуносупрессивных пациентов с IV степенью фотостарения папилломавирусы генотипов  $\beta 1$  и  $\beta 2$  встречались в 1,5–2 раза чаще, чем представители других ( $\beta 3$ ,  $\beta 4$ ,  $\beta 5$ ) видов (табл. 6). При этом отмечена приблизительно одинаковая частота детекции разных генотипов ( $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$ ,  $\beta 4$ ,  $\beta 5$ ) HPV рода beta в исследуемых образцах иммунокомпетентных пациентов 2-й группы с I степенью фотостарения (табл. 7).



**Рис. 10.** Пациент 1-й группы. Диагноз: дерматогелиоз IV степени, II фототип: *a* – солнечный эластоз, множественные гигантские базально-клеточные папилломы, фиброэпителиальные полипы, актинический кератоз, базально-клеточная карцинома правого ската носа; *б* – базально-клеточная карцинома правого ската носа (фрагмент).

**Количество HPV-положительных и отрицательных образцов в эпителиальных опухолях и образцах нормальной кожи**

Исследуемый образец	Количество образцов	Количество HPV-отрицательных образцов		Количество HPV-положительных образцов	
		абс.	%	абс.	%
Кератоз актинический	26	12	46	14	53,8
Базально-клеточные папилломы	27	–	–	27	100
Фиброэпителиальные полипы	7	3	42,8	4	57,2
Аденома слюнных желёз	18	13	72,2	15	83,3
Вульгарные бородавки	15	–	–	15	100
Кератоакантома	5	4	80	1	20
Гипертрофический актинический кератоз	18	1	5,6	17	94,4
Болезнь Боуэна	3	1	33,3	2	66,6
Базально-клеточная карцинома	30	5	16,6	25	83,3
Атипичная кератоакантома	10	2	20	8	80
Нормальная кожа (контроль)	40	27	67,5	13	32,5
Всего...	199	58	29,15	141	70,85

При изучении вирусологических (немеланоцитарные эпителиальные опухоли) образцов кожи пациентов 1-й группы с фотостарением IV степени и клинической картиной доброкачественных, предраковых и злокачественных новообразований нами выявлена интегративная вирусология в виде ассоциации двух и более видов вирусов рода beta (71,4–100% случаев). При изучении вирусологических образцов здоровой кожи лиц контрольной группы наблюдалось инфицирование только одним видом HPV рода beta в 85,7% образцов ( $p < 0,01$ ) (табл. 8).

**Количественный анализ показателей вирусной нагрузки ДНК HPV во всех вирусологических эпителиальных неоплазиях**

В результате проведенного количественного анализа установлено, что средние показатели вирусной нагрузки ДНК HPV во всех вирусологических эпителиальных неоплазиях у пациентов 1-й группы значительно превышали средние показатели вирусной

нагрузки ДНК вируса в нормальной коже ( $1,4 \pm 0,6 \log$  на  $10^4$  клеток), при этом в образцах себорейных кератом вирусная нагрузка составляла  $2,3 \pm 0,6 \log$  на  $10^4$  клеток, в образцах аденом слюнных желез –  $3,7 \pm 0,9 \log$  на  $10^4$  клеток, актинического кератоза –  $4,05 \pm 0,2 \log$  на  $10^4$  клеток, карцином базально-клеточных –  $2,08 \pm 1,4 \log$  на  $10^4$  клеток; различия имели статистически значимый характер ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, количественное измерение ДНК вируса позволяет более точно судить о характере присутствия вируса в опухолевой ткани и может рассматриваться наиболее предпочтительным методом для изучения связи вируса с развитием, течением или прогрессированием заболевания.

Увеличение вирусной нагрузки в образцах эпителиальных неоплазий кожи у пациентов с катастрофической стадией фотостарения по сравнению с нормальной кожей указывает на активацию папилломавирусной инфекции и может, на наш взгляд,

Таблица 6

**Сравнительная частота детекции генотипов HPV рода beta в исследуемых образцах иммуносупрессивных пациентов 1-й группы с IV степенью фотостарения и нормальной кожи (контроль)**

Исследуемый образец иммуносупрессивных пациентов 1-й группы с фотостарением IV степени	Количество HPV-положительных образцов	Спектр генотипов HPV рода beta							
		beta 1*		beta 2*		beta 3*		beta 4, 5*	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кератоз актинический	7	7	100	6	85,7	5	71,4	6	85,6
Кератоакантома атипичная	8	8	100	8	100	4	50	3	37,5
Гипертрофический актинический кератоз	17	12	70,5	17	100	7	41,1	5	29,4
Базально-клеточная карцинома	25	24	96	23	92	11	44	6	24
Болезнь Боуэна	2	1	50	2	100	–	–	–	–
Нормальная кожа	13	3	23	4	30,7	9	69,2	5	38,4

Примечание. Здесь и в табл. 7: \* – в том числе в ассоциации с другими видами.

**Сравнительная частота детекции генотипов HPV рода beta в исследуемых образцах иммунокомпетентных пациентов 2-й группы (без признаков дерматогелиоза) и нормальной кожи (контроль)**

Исследуемый образец иммунокомпетентных пациентов 2-й группы без признаков фотостарения	Количество HPV-положительных образцов	Спектр генотипов HPV рода beta							
		beta 1*		beta 2*		beta 3*		beta 4, 5*	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кератоз актинический	7	7	100	6	85,7	5	71,4	6	85,7
Базально-клеточные папилломы	27	27	100	25	92,5	21	77,7	23	85,1
Фиброэпителиальные полипы	4	3	75	4	100	2	50	1	25
Аденома саленных желёз	15	14	93,3	13	86,6	9	60	14	93,3
Вульгарные бородавки	15	7	46,6	15	100	–	–	9	60
Кератоакантома типичная	1	1	100	1	100	–	–	1	100
Нормальная кожа	13	3	23	4	30,7	9	69,2	5	38,4

являться подтверждением наиболее вероятной гипотезы влияния HPV кожного типа, в которой они рассматриваются кофактором промоции опухолевого роста клеток, уже повреждённых опухольнициирующим эпигенетическим фактором – результатом кумулятивного эффекта UV-излучения, т.е. фотостарением. Возможно, папилломавирусную инфекцию следует рассматривать с позиций коканцерогенеза с прогрессирующим дерматогелиозом, на что косвенно указывают как преимущественная локализация элементов на открытых участках кожи, так и высокие риски их злокачественного перерождения. Полученные нами данные связаны с различным уровнем кумулятивного воздействия UV-излучения на кожу в течение жизни пациентов, который определяет степень фотостарения и провоцирует развитие предраковых и злокачественных эпителиальных опухолей кожи, таких как актинический кератоз, базально-клеточная карцинома и атипичная кератоакантома.

Нами продемонстрировано, что выявленные у больных 1-й группы с дерматогелиозом (показатель степени по шкале SCINEXA  $35,02 \pm 0,56$ ) и множественными эпителиальными неоплазиями (базально-клеточными папилломами, фиброэпителиомами,

кератомами, карциномами кожи) высокие показатели детекции папилломавирусов в пролиферирующей ткани ( $2,3 \pm 0,6 \log$  на  $10^4$  клеток), аденомах саленных желёз ( $3,7 \pm 0,9 \log$  на  $10^4$  клеток), актиническом кератозе ( $4,05 \pm 0,2 \log$  на  $10^4$  клеток) значительно превышают показатели вирусной нагрузки ДНК вируса в нормальной коже ( $1,42 \pm 0,6 \log$ ) и коррелируют с другими клинико-анамнестическими признаками, в частности выраженными признаками дерматогелиоза по Глогау (IV катастрофическая стадия) и конституционально высокой степени фоточувствительности (II–III по Фицпатрику), что свидетельствует о формировании «патологического тандема», который составляет местная иммуносупрессия и множественные пролиферативные очаги эпидермиса.

На основании полученных данных мы проанализировали зависимость вирусной нагрузки ДНК HPV в образцах кожи с немеланоцитарными эпителиальными неоплазиями кожи различной степени агрессивности (фиброэпителиальные полипы, базально-клеточные папилломы, кератозы, солнечный эластоз, аденомы, карциномы) с целью определения степени вероятности развития злокачественных эпителиаль-

**Встречаемость одного или нескольких генотипов HPV рода beta в образцах эпителиальных опухолей и нормальной кожи**

Исследуемый образец	Количество HPV-положительных образцов	Детекция HPV в образце			
		одного генотипа		двух и более генотипов	
		абс.	%	абс.	%
Актинический кератоз	14	4	28,6	10	71,4
Кератоакантома атипичная	8	2	25	6	75
Болезнь Боуэна	2	–	–	2	100
Гипертрофический актинический кератоз	17	–	–	17	100
Базально-клеточная карцинома	30	3	10	27	90
Нормальная кожа (контроль)	13	9	69,2	4	30,8

ных новообразований кожи, исходя из показателей нормальной вирусной нагрузки ДНК HPV в здоровой коже.

Таким образом, учитывая полученные статистически значимые данные, мы вывели индекс рисков развития злокачественных эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи **К** и ввели градации уровня риска – низкий, средний, высокий.

Индекс рисков развития злокачественных эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи **К** рассчитывается по формуле:

$$K = VH / VHn,$$

где VH – показатель вирусной нагрузки, VHn = 1,42 ± 0,6 – показатель вирусной нагрузки в здоровой коже.

Учитывая введенные градации уровней рисков, можно рассчитать, что низкий уровень рисков развития злокачественных немеланоцитарных эпителиальных новообразований соответствует индексу **К1**, при котором показатель вирусной нагрузки составляет менее 1,68:

$$K1 = VH1 / VHn \leq 1,68.$$

Средний уровень рисков развития злокачественных немеланоцитарных эпителиальных новообразований соответствует индексу **К2**, при котором показатель вирусной нагрузки составляет 1,7–1,9:

$$K2 = VH2 / VHn \leq 1,7-1,9.$$

Высокий уровень рисков развития злокачественных немеланоцитарных эпителиальных новообразований соответствует индексу **К3**, при котором показатель вирусной нагрузки равен или превышает показатель 2,0:

$$K3 = VH3 / VHn \geq 2,0.$$

Таким образом, при наличии индекса **К3** (2,0 и более) существует высокий риск развития злокачественного потенциала в эпителиоцитах, что приводит к развитию злокачественных опухолей кожи, в частности базально-клеточных карцином. При наличии индекса **К2** (1,9–2,0) следует рекомендовать регулярные контрольные осмотры кожного покрова пациентов, дерматоскопическое исследование в динамике и регулярное применение фотопротекторных средств с целью профилактики негативного воздействия солнечного излучения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Baseman J.G., Koutsky L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J. Clin. Virol.* 2005;32(Suppl. 1):S16-24.
2. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic to clinical application. *Nat. Rev. Cancer.* 2002;2(5):342-50.
3. Bosch F.X., Qiao Y.L., Castellsague X. Epidemiology of human papillomavirus infections and its associations with cervical cancer. *Int J Gynecol Obstet.* 2006;94(Suppl.1):S8-21.

4. Scheurer M.E., Tortolero-Luna G., Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15(5):727-46.
5. Majewski S., Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36(5, Pt. 1):659-85.
6. Weissenborn S.J., Nindl I., Purdie K., Harwood C., Proby C., Breuer J. et al. Human papillomavirus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers. *J Invest Dermatol.* 2005;125(1):93-7.
7. Choi W., Miyamura Y., Wolber R., Smuda C., Reinhold W., Liu H. et al. Regulation of human skin pigmentation in situ by repetitive UV exposure: molecular characterization of responses to UVA and/or UVB. *J Invest Dermatol.* 2010;130(6):1685-96.
8. Bilac C., Sahin M.T., Oztürkcan S. Chronic actinic damage of facial skin. *Clin Dermatol.* 2014;32(6):752-62.
9. Battie C., Jitsukawa S., Bernerd F., Del Bino S., Marionnet C., Verschoore M. New insights in photoaging, UVA induced damage and skin types. *Exp Dermatol.* 2014;23(1):7-12.
10. Beissert S., Loser K. Molecular and cellular mechanisms of photocarcinogenesis. *Photochem Photobiol.* 2008;84(1):29-34.
11. Snijders P, Chris J. The value of viral load in HPV detection in screening. *HPV today.* 2006;8:8-9.
12. Корнева Л.В., Снарская Е.С., Молочков В.А., Полянская А.А. Генодиагностика ассоциации ДНК вирусов папилломы человека рода beta с себорейным кератозом у иммуносупрессивных и иммунокомпетентных больных // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015;18(2):4-7.
13. Корнева Л.В., Снарская Е.С., Нодельман Е.К. Молекулярная генотипическая детекция ДНК вирусов папилломы человека рода β в диагностике их ассоциаций с некоторыми эпителиальными неоплазиями кожи у иммуносупрессивных и иммунокомпетентных пациентов в режиме Real-time // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2016;19(5):260-5.
14. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Фотодерматозы и лучевой дерматит // *Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник.* Пер. с англ. М.: Практика; 2007:286-8; 318-27.
15. Vierkotter A., Ranft U., Kramer U., Sugiri D., Reimann V., Krutmann J. The SCINEXA: a novel, validated score to simultaneously assess and differentiate between intrinsic and extrinsic skin ageing. *J Dermatol Sci.* 2009;53(3):207-11.

#### REFERENCES

1. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005;32(Suppl. 1):S16-24.
2. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic to clinical application. *Nat. Rev. Cancer.* 2002;2(5):342-50.
3. Bosch FX, Qiao YL, Castellsague X. Epidemiology of human papillomavirus infections and its associations with cervical cancer. *Int J Gynecol Obstet.* 2006;94(Suppl.1):S8-21.
4. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15(5):727-46.
5. Majewski S, Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36(5, Pt. 1):659-85.
6. Weissenborn SJ, Nindl I, Purdie K, Harwood C, Proby C, Breuer J, et al. Human papillomavirus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers. *J Invest Dermatol.* 2005;125(1):93-7.
7. Choi W, Miyamura Y, Wolber R, Smuda C, Reinhold W, Liu H, et al. Regulation of human skin pigmentation in situ by repetitive UV exposure: molecular characterization of responses to UVA and/or UVB. *J Invest Dermatol.* 2010;130(6):1685-96.
8. Bilac C, Sahin MT, Oztürkcan S. Chronic actinic damage of facial skin. *Clin Dermatol.* 2014;32(6):752-62.

9. Battie C, Jitsukawa S, Bernerd F, Del Bino S, Marionnet C, Verschoore M. New insights in photoaging, UVA induced damage and skin types. *Exp Dermatol*. 2014;23(1):7-12.
10. Beissert S, Loser K. Molecular and cellular mechanisms of photocarcinogenesis. *Photochem Photobiol*. 2008;84(1):29-34.
11. Snijders P, Chris J. The value of viral load in HPV detection in screening. *HPV today*. 2006;8:8-9.
12. Korneva LV, Snarskaya ES, Molochkov VA, Polyanskaya AA. Genodiagnostics of HPV beta DNA association with seborrheic keratosis in immunosuppressed and immunocompetent patients. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(2):4-7. (in Russian)
13. Korneva LV, Snarskaya ES, Nodelman EK. Molecular genotypic detection of  $\beta$  human papillomavirus DNA in the diagnosis of their association with certain skin epithelial neoplasias in immunocompromised and immunocompetent patients in the mode Real-Time. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(5):260-5. (in Russian)
14. Wolff K, Johnson RA, Saaverda A. Photodermatosis and radiation dermatitis. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. McGraw-Hill Companies; 2006.
15. Vierkotter A, Ranft U, Kramer U, Sugiri D, Reimann V, Krutmann J. The SCINEXA: a novel, validated score to simultaneously assess and differentiate between

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ**

© GROUP OF AUTHORS, 2020

Kothari R.<sup>1</sup>, Sadoughifar R.<sup>2,3</sup>, Lotti T.<sup>4</sup>, Goldust M.<sup>4,5</sup>**Efficacy of 1% clotrimazole cream versus 2% sertaconazole cream in the management of seborrheic dermatitis: A randomized controlled trial**<sup>1</sup>Department of Dermatology, Armed Forces Medical College, Pune, India;<sup>2</sup>University of Rome G. Marconi, Rome, Italy;<sup>3</sup>Bidarskincenter, Tehran, Iran;<sup>4</sup>University of Studies Guglielmo Marconi, Rome, Italy;<sup>5</sup>Department of Dermatology of University Hospital Basel, Basel, Switzerland

**BACKGROUND:** Antifungals are regarded as one of the first line agents in the management of seborrheic dermatitis (SD). However, the data on head to head comparison among various antifungal agents is deplete and is required to broaden the number of first line agents that can be used in SD treatment.

**AIM:** To compare the efficacy of 1% clotrimazole cream with 2% sertaconazole cream in the management of SD.

**METHODS:** 60 patients of SD were included and divided into 2 groups. The first group (n = 30) received topical 2% sertaconazole cream for twice a day application for four weeks. The other group (n = 30) received 1% clotrimazole cream applied similarly for 4 weeks. The patients were assessed by an independent dermatologist for response or any side effects due to the medications used at 0 (baseline), 2 and 4 weeks. Subjective sebum production, Scalp and/or facial pruritus, scaling, erythema, SD severity index (SI), and patient satisfaction were used in the final efficacy outcome.

**RESULTS:** Out of the total 60 patients, 65% (39/60) and 35% (21/60) were females and males respectively with age ranging from 6–58 years (mean age: 32.88 ± 12.68 years). 45% (27/60) had generalized and 55% (33/60) had localized disease. The severity of SD changed from moderate to mild in many patients after 4 weeks in both the groups, however, the difference was statistically significant only in the sertaconazole group (p = 0.007). 90% (27/30) and 53.4% (16/30) patients had good level of satisfaction in the sertaconazole and clotrimazole group on 28<sup>th</sup> day. The relation was statistically significant only in the sertaconazole group (p = 0.006). Subjective sebum production, pruritus, scaling and erythema reduced in both the groups. The follow-up period of 1-month post completion of therapy didn't show any relapse in either of the groups.

**CONCLUSION:** Both topical 1% clotrimazole cream and topical 2% sertaconazole cream may be regarded as effective therapies in SD with topical 2% sertaconazole cream performing better as compared to topical 1% clotrimazole cream in terms of patient efficacy and acceptability by the patients.

**Key words:** antifungals; 1% clotrimazole cream; seborrheic dermatitis; 2% sertaconazole cream.

**For citation:** Kothari R, Sadoughifar R, Lotti T, Goldust M. Efficacy of 1% clotrimazole cream versus 2% sertaconazole cream in the management of seborrheic dermatitis: A randomized controlled trial. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(3):146-9. DOI:<https://doi.org/10.17816/dv48905>

**Acknowledgments.** “We confirm that the manuscript has been read and approved by all the authors, that the requirements for authorship as stated earlier in this document have been met and that each author believes that the manuscript represents honest work”.

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

Received 13 Aug 2020

Accepted 09 Sept 2020

**Introduction**

There is a plethora of treatment options which exist for SD, which is a chronic inflammatory dermatosis responding less favorably to various agents and is associated with frequent exacerbations [1]. Topical antifungals constitute a key component of SD management [2].

Though it's a common condition which occurs worldwide with prevalence reaching up to 50% for the non-

inflammatory form of SD which include dandruff (also known as pityriasis capitis) [3], the exact etiology of SD remains undefined [4]. Various factors may be involved in driving the disease process in a genetically predisposed individual which includes an abnormal response of host to the commensal *Malassezia* which is a lipophilic yeast, inflammation and sebaceous gland secretion [5]. No age group appears to be spared by SD, however,

**For correspondence:**

Mohamad Goldust, MD, University of Studies Guglielmo Marconi, Rome, Italy Department of Dermatology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland. E-mail: mohamad.goldust@usb.ch

it is more commonly seen in children aged 2 months to 1 years and also in the early adulthood [6, 7].

Clotrimazole belongs to the imidazole class of synthetic antifungals. It is available as an over the counter drug and is usually devoid of any side effects [8]. It has a broad antimycotic activity [9] and is commonly used in the management of SD where it may give comparable results to topical steroids [10].

Sertaconazole also belongs to the same class of antifungals as clotrimazole, however, it's a newer agent and has an additional anti-inflammatory property [11]. It is increasingly being used in the treatment of SD and may be the preferred agent over topical steroids as it was found to have equal efficacy and is associated with lesser side effects comparatively [12, 13].

Our study is aimed at comparing the efficacy of 1% clotrimazole cream with 2% sertaconazole cream in the management of SD.

**Material and methods**

**Study design.** This study was a multi-center randomized double blinded controlled trial with simple randomization done to divide the patients into two groups. The study was conducted according to declaration of Helsinki and written consent was obtained from all the patients.

**Patients.** Out of the total 78 patients screened, 60 patients who fulfilled the entry criteria were enrolled in the study and divided into two groups. 65% (39/60) and 35% (21/60) were females and males respectively with age ranging from 6–58 years (mean age: 32.88 ± 12.68 years). The clotrimazole cream group consisted 36.7% (11/30) males and 63.3% (19/30) females (mean age: 34.43 ± 10.90 years), while the sertaconazole group had 33.4% (10/30) males and 66.6% (20/30) females (mean age: 30.12 ± 12.56 years). The demographic differences were not statistically significant (*p* = 0.26). Participation was voluntary and appropriate informed consent was taken each patient.

**Treatment.** The first group (*n* = 30) received topical 2% sertaconazole cream for twice a day application for four weeks. The other group (*n* = 30) received 1% clotrimazole cream to be applied similarly for 4 weeks. Concealment was done in a double blinded manner. The patients who were consuming or had consumed oral steroids, antihistamines, systemic retinoids, or immunomodulator drugs within 28 days of reporting were excluded from the study or were advised to refrain from the same and report once a clearing period of 28 days was achieved if feasible. However, patients on pain killer drugs were allowed if the same was consumed intermittently for some chronic pain.

**Assessment.** The patients were examined by a dermatologist at 0 (baseline), 2 and 4 weeks to monitor response and any adverse effects due to the medication. The dermatologist performed a complete clinical exami-

Table 1

**Demographics at baseline**

Variable	Sertaconazole, <i>n</i> = 30		Clotrimazole, <i>n</i> = 30		<i>p</i>
	abs.	%	abs.	%	
Gender:					
Men	10	33.4	11	36.7	
Women	20	66.6	19	63.3	
Age	30.12 ± 12.56		34.43 ± 10.90		0.26
Kind of lesion:					0.36
Localized	17	56.6	16	53.3	
Generalized	13	37.3	14	32.7	

nation and the lesions were divided into either generalized which was defined as involving >1 area or localized lesion involving single area. Itching, Erythema, scaling and subjective sebum production (graded as none-0, mild-1, moderate-2 and severe-3) along with the number and location of areas were registered for each patient separately. SD severity was assessed using Scoring Index (SI) ranking system (Koca et al) which was the sum total of all the parameters calculated at each visit of the patient i.e. at 0 (pre-treatment stage), 2 and 4 weeks, so that the patient had a new SI score at each visit which was graded as mild: 0–4, moderate: 5–8, and severe: 9–12. The patient satisfaction graded as no-change-0, mild-1, moderate-2, and good-3 response was also recorded on day 14 and 28 of initiating the treatment.

**Data analyses.** Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 16 was used for analysis. Non-parametric test Wilcoxon and Coupled *T*-test were used for the comparison between pretreatment and post-treatment results. Variance analysis test (for repeated measurements) was used for data analysis. Satisfaction rate were determined using Kappa agreed coefficients and Chi-square test. A value of was considered statistically significant by *p* < 0.05.

**Results**

60 patients met the entry criteria for the study. 65% (39/60) and 35% (21/60) were females and males respectively with age ranging from 6–58 years (mean age: 32.88 ± 12.68 years). They were randomized into 2 groups (*n* = 30 to topical 1% clotrimazole cream group and *n* = 30 to topical 1% sertaconazole group). The clotrimazole cream group consisted 36.7% (11/30) males and 63.3% (19/30) females (mean age: 34.43 ± 10.90 years), while the sertaconazole group had 33.4% (10/30) males and 66.6% (20/30) females (mean age: 30.12 ± 12.56 years). The demographic differences were not statistically significant (*p* = 0.26). Head was observed to be the most common target. 45% (27/60) had generalized and 55% (33/60) had localized disease (Table 1). The maximum frequency was consti-

## Severity Index before and after treatment

SI	Baseline				Days							
					14 <sup>th</sup> day				28 <sup>th</sup> day			
	Clotrimazole		Sertaconazole		Clotrimazole		Sertaconazole		Clotrimazole		Sertaconazole	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Mild	1	3.4	1	3.4	15	50	17	56.6	17	56.6	25	83.3
Moderate	22	73.3	24	80	13	43.3	11	36.6	13	43.4	5	16.7
Severe	7	23.3	5	16.6	2	6.7	2	6.7	0	0		
Total	30	100	30	100	30	100	30	100	30	100	30	100

tuted by patients of moderate severity index (SI) in the pre-treatment stage (73.3% and 80% in the clotrimazole and sertaconazole group respectively) which improved to mild SI after treatment (56.6% and 83.3% in the clotrimazole and sertaconazole group respectively) in both the groups (**Table 2**). The relation between SI and the topical agent used was statistically significant only in the sertaconazole group ( $p = 0.007$ ), while it was not so in the clotrimazole group ( $p = 0.27$ ). Patient satisfaction after introducing clotrimazole cream and sertaconazole cream on 14<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> day of treatment is demonstrated in **Table 3**. Relation between patient satisfaction on day 14 and treatment with clotrimazole cream and sertaconazole cream didn't reveal any statistically significant difference (done using Chi-square test). 90% (27/30) and 53.4% (16/30) patients had good level of satisfaction in the sertaconazole and clotrimazole cream group on 28<sup>th</sup> day respectively. The relation was statistically significant only in the sertaconazole group ( $p = 0.006$ ). The follow-up period of 1-month post completion of therapy didn't show any relapse in either of the groups.

## Discussion

Seborrheic dermatitis is a chronic and relapsing inflammatory dermatosis which is commonly encountered worldwide [14]. It is characterized by lesions that are usually localized to sites where sebaceous glands exist in increased number [15]. The patient usually presents

with yellowish ill-defined erythematous plaques or papules with greasy scales involving the scalp, face and body folds. The predominant site and morphology may vary according to the age of presentation [16]. The role of *Malassezia* is well established in SD with *Malassezia globosa* and *Malassezia restricta* being the predominant species; and certain factors like stress, dry weather and cold may act as trigger 5 [17]. The treatment of SD is challenging and frustrating both for the patient as well as the treating doctor. The basic requirement of good personnel skin care practices along with soap substitution and regular moisturizer use should be emphasized [18].

Topical antifungals are usually considered the first line agents in SD [19]. Clotrimazole cream is a well-known agent used in SD. It acts by inhibiting lanosterol 14- $\alpha$ -demethylase which is a fungal enzyme required for ergosterol synthesis, thereby destabilizing the cell membrane and eventually leading to death [20]. A study by Goldust M., et al. [21] found superiority of sertaconazole cream as compared to clotrimazole cream in terms of patient satisfaction with the therapy. Attarzadeh Y., et al. [22] found clotrimazole cream to be effective in reducing pruritus, erythema and scaling and was comparable to hydrocortisone in terms of reducing scaling and superior to emu oil. The maximum frequency in our study was constituted by patients of moderate severity index (SI) in the pre-treatment stage (73.3%) in the clotrimazole group which improved to mild SI on 28<sup>th</sup> day in 56.6% patients. The relation between SI and the topical agent used was not statistically significant in the clotrimazole group ( $p = 0.27$ ). The relation between satisfaction level and clotrimazole cream use on 28<sup>th</sup> day was not statistically significant.

Sertaconazole belongs to the same class and hence has the same mechanism of action as that of clotrimazole cream with good efficacy in SD. K. Balighi, et al [12] found sertaconazole to be equivalent to hydrocortisone after 4 weeks of use in SD. M. Goldust, et al. [23] also found sertaconazole to have similar efficacy to tacrolimus ointment, however, the patient satisfaction was slightly more with sertaconazole cream. Similar results were obtained when compared with pimecrolimus

Table 3

## Patient satisfaction on day 14 and 28 of treatment

Level of satisfaction	Sertaconazole group				Clotrimazole group			
	14 <sup>th</sup> day		28 <sup>th</sup> day		14 <sup>th</sup> day		28 <sup>th</sup> day	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
None	2	6.6	0	0	2	6.6	0	0
Mild	3	10	1	3.4	6	20	0	0
Moderate	5	16.6	2	6.6	9	30	14	46.6
Good	20	66.6	27	90	13	43.3	16	53.4
Total	30	100	30	100	30	100	30	100

cream and ketoconazole cream [24, 25]. The maximum frequency was constituted by patients of moderate severity index (SI) in the pre-treatment stage (80%) in sertaconazole group which improved to mild SI after treatment in 83.3% of patients. The relation between SI and sertaconazole cream use was statistically significant ( $p = 0.007$ ). 90% (27/30) had good level of satisfaction in the sertaconazole group on 28<sup>th</sup> day which was statistically significant ( $p = 0.006$ ). The follow-up period of 1-month post completion of therapy didn't show any relapse in either of the group.

## Conclusion

Both topical 1% clotrimazole cream and topical 2% sertaconazole cream may be regarded as effective therapies in SD with topical 2% sertaconazole cream performing better as compared to topical 1% clotrimazole cream in terms of efficacy and acceptability by the patients.

## REFERENCES

- Del Rosso JQ. Adult seborrheic dermatitis: a status report on practical topical management. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011;4(5):32-8.
- Dessinioti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31(4):343-51.
- Palamaras I, Kyriakis KP, Stavrianeas NG. Seborrheic dermatitis: lifetime detection rates. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(4):524-6.
- Picardo M, Cameli N. Seborrheic dermatitis. In: Williams H, Bigby M, Diepgen T, Herxheimer A, Naldi L, Rzany B, eds. *Evidence-Based Dermatology*. Blackwell Publishing; 2008:164-70.
- Adalsteinsson JA, Kaushik S, Muzumdar S, Guttman-Yassky E, Ungar J. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2020;29(5):481-9.
- Gupta AK, Madzia SE, Batra R. Etiology and management of seborrheic dermatitis. *Dermatology*. 2004;208(2):89-93.
- Sampaio AL, Mameri AC, de Sousa Vargas TJ, Ramos-e-Silva M, Nunes AP, da Silva Carneiro SC. Seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2011;86(6):1061-71.
- Crowley PD, Gallagher HC. Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future. *J Appl Microbiol*. 2014;117(3):611-7.
- Khatter NJ, Khan MAB. *Clotrimazole*. Review. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
- Okokon EO, Verbeek JH, Ruotsalainen JH, Ojo OA, Bakhoya VN. Topical antifungals for seborrheic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD008138.
- Liebel F, Lyte P, Garay M, Babad J, Southall MD. Anti-inflammatory and anti-itch activity of sertaconazole nitrate. *Arch Dermatol Res*. 2006;298(4):191-9.
- Balighi K, Ghodsi SZ, Daneshpazhooh M, Ghale-Baghi S, Nasimi M, Azizpour A. Hydrocortisone 1% cream and sertaconazole 2% cream to treat facial seborrheic dermatitis: A double-blind, randomized clinical trial. *Int J Womens Dermatol*. 2017;3(2):107-10.
- Goldust M, Rezaee E, Masoudnia S, Raghifar R. Clinical study of sertaconazole 2% cream vs. hydrocortisone 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. *Ann Parasitol*. 2013;59(3):119-23.
- Dae Hun Suh. Seborrheic dermatitis. In: Kang S, Amgai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, eds. *Fitzpatrick's Dermatology*. Part I. 9th ed. McGraw Hill; 2019:428-37.
- Kyung Sook Kim, Shin MK, Ahn JJ, Haw CR, Hun Kuk Park. A comparative study of hair shafts in scalp psoriasis and seborrheic dermatitis using atomic force microscopy. *Skin Res Technol*. 2013;19(1):e60-4.
- Wikramanayake TC, Borda LJ, Miteva M, Paus R. Seborrheic dermatitis – looking beyond Malassezia. *Exp Dermatol*. 2019;28(9):991-1001.
- Borda LJ, Wikramanayake TC. Seborrheic dermatitis and dandruff: a comprehensive review. *J Clin Invest Dermatol*. 2015;3(2):10.13188/2373-1044.1000019.
- Augustin M, Kirsten N, Korber A, Wilsmann-Theis D, Itschert G, Staubach-Renz P, et al. Prevalence, predictors and comorbidity of dry skin in the general population. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(1):147-50.
- Hald M, Arendrup MC, Svejgaard EL, Lindskov R, Foged EK, Saunte DM.; Danish Society of Dermatology. Evidence-based Danish guidelines for the treatment of Malassezia-related skin diseases. *Acta Derm. Venereol*. 2015;95(1):12-9.
- McKeny PT, Nessel TA, Zito PM. *Antifungal Antibiotics*. StatPearls [Internet]. 2019. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
- Goldust M, Rezaee E, Rouhani S. Double blind study of sertaconazole 2% cream vs. clotrimazole 1% cream in treatment of seborrheic dermatitis. *Ann Parasitol*. 2013;59(1):25-9.
- Attarzadeh Y, Asilian A, Shahmoradi Z, Adibi N. Comparing the efficacy of Emu oil with clotrimazole and hydrocortisone in the treatment of seborrheic dermatitis: a clinical trial. *J Res Med Sci*. 2013;18(6):477-81.
- Goldust M, Rezaee E, Raghifar R, Hemayat S. Treatment of seborrheic dermatitis: the efficiency of sertaconazole 2% cream vs. tacrolimus 0.03% cream. *Ann Parasitol*. 2013;59(2):73-7.
- Goldust M, Rezaee E, Raghifar R. Treatment of seborrheic dermatitis: comparison of sertaconazole 2% cream versus pimecrolimus 1% cream. *Irish J Med Sci*. 2013;182(4):703-6.
- Lotti T, Goldust M, Rezaee E. Treatment of seborrheic dermatitis, comparison of sertaconazole 2% cream versus ketoconazole 2% cream. *J Dermatol Treat*. 2013 May 6. doi: 10.3109/09546634.2013.777154. Online ahead of print.

Ковалёва Ю.С.<sup>1</sup>, Куропятникова О.Р.<sup>2</sup>

## Клиническое наблюдение двух случаев карциноидного папилломатоза кожи Готтрона

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Барнаул, Россия;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Благовещенская центральная районная больница», Алтайский край,

п. Благовещенка, Россия

*Представлены современные и исторические данные отечественной и зарубежной литературы, посвящённые редкому тяжёлому дерматозу – карциноидному папилломатозу кожи Готтрона. Описаны два собственных клинических наблюдения карциноидного папилломатоза кожи Готтрона у молодой женщины 48 лет, протекающего на фоне злокачественного новообразования яичника, и у мужчины 70 лет с сопутствующим заболеванием сосудов нижних конечностей.*

**Ключевые слова:** карциноидный папилломатоз кожи Готтрона; клинические наблюдения; паранеопластический синдром.

**Для цитирования:** Ковалёва Ю.С., Куропятникова О.Р. Клиническое наблюдение двух случаев карциноидного папилломатоза кожи Готтрона // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2020;23(3):150-6. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48899>

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.06.2020

Принята к печати 23.07.2020

*Kovaleva Yu.S.<sup>1</sup>, Kuropyatnikova O.R.<sup>2</sup>*

## Clinical observation of two cases of Gottron skin carcinoid papillomatosis

<sup>1</sup>Altay Medical State University, Barnaul, Russian Federation;

<sup>2</sup>Blagoveshchensky Central Regional Hospital, Altay territory, settlement Blagoveshchenka, Russian Federation

*The article presents modern and historical data of domestic and foreign literature on rare severe dermatosis – Gottron skin carcinoid papillomatosis. Two own clinical observations of Gottron skin carcinoid papillomatosis in a young woman of 48 years proceeding against the background of malignant neoplasm of the ovary, and a man of 70 years with a concomitant vascular disease of the lower extremities are described.*

**Key words:** Gottron skin carcinoid papillomatosis; clinical cases; paraneoplastic syndrome.

**For citation:** Kovaleva YuS, Kuropyatnikova OR. Clinical observation of two cases of Gottron skin carcinoid papillomatosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2020;23(3):150-6. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48899>

*Acknowledgments.* The study had no sponsorship.

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

Received 29 June 2020

Accepted 23 July 2020

Первое наблюдение карциноидного папилломатоза кожи принадлежит немецкому дерматологу Генриху Адольфу Готтрону (Heinrich Adolf Gottron), который в 1932 и 1936 гг. при описании двух больных с опухолевидными и папилломатозными разрастаниями эпидермиса в области голеней и подошвы использовал термин «papillomatosis cutis» (папилло-

матоз кожи). В 1950 г. уже более детально – клинически и морфологически – описали подобного пациента W. Nikolowsky и E. Eisenlohr, введя термин «papillomatosis cutis carcinoides Gottron» (карциноидный папилломатоз кожи Готтрона) [1].

Карциноидный папилломатоз кожи Готтрона (КПКГ) – редкое заболевание, чаще наблюдаемое у

### Для корреспонденции:

Ковалёва Юлия Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Алтайский ГМУ» Минздрава России, 656038, г. Барнаул, Россия. E-mail: [julia\\_jsk@mail.ru](mailto:julia_jsk@mail.ru)

### For correspondence:

Yulia S. Kovaleva, MD, PhD, DSc, head of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology Altay Medical State University. E-mail: [julia\\_jsk@mail.ru](mailto:julia_jsk@mail.ru); ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-4401-3722>

мужчин в возрасте от 40 до 85 лет [2]. Как правило, протекает на фоне разнообразных патологических состояний: хронических воспалительных процессов при длительно персистирующих дерматозах, на фоне лимфостаза, нарушенного кровообращения и варикозного симптомокомплекса при склонности организма к папилломатозным реакциям [2, 3]. К этиологическим факторам КПКГ, помимо этого, относят механическую травму, нарушение кровообращения в области нижних конечностей, акроасфиксию [4]. Описаны случаи развития КПКГ на месте посттравматических рубцов [3]. Отдельные авторы относят карциноидный папилломатоз кожи к хронической вегетирующей пиодермии [5], другие под карциноидным папилломатозом кожи Готтрона подразумевают разновидность веррукозной карциномы [6].

За последние 20 лет опубликованы отечественные и зарубежные работы, посвящённые клиническим особенностям [2, 3, 7–9] и методам терапии КПКГ [3, 8, 10, 11], но новые данные по этиологии и патогенезу заболевания в литературе практически отсутствуют.

Имеются сообщения [12], что в течение десятилетий процесс течёт без озлокачествления, а затем трансформируется в плоскоклеточный рак кожи. В других источниках целый ряд дерматологических заболеваний рассматривается как проявление кожного паранеопластического синдрома [4], однако карциноидный папилломатоз кожи Готтрона среди этих заболеваний не значится, хотя имеются единичные сообщения о наличии у больных КПКГ онкологической патологии внутренних органов. А.А. Каламкарян и соавт. [1] приводят данные о летальном исходе у больного карциноидным папилломатозом, имевшего метастазы спустя 10 лет после диагностирования заболевания. Имеются единичные публикации о возможности развития дерматоза как паранеопластического процесса [3]. Данный вопрос чрезвычайно важен, так как кожные симптомы нередко являются единственным клиническим проявлением злокачественных процессов внутренних органов и систем и могут оказать помощь в их раннем выявлении [3, 12].

В зависимости от клинических проявлений выделяют язвенно-инфильтративную (эндофитную), опухолевидную (экзофитную) и гиперкератотическую форму КПКГ [2, 13, 14]. Заболевание характеризуется симметричным или односторонним расположением очагов поражения в виде резко ограниченных плоских бляшек величиной с ладонь или больше, выступающих над уровнем кожи на 1–1,5 см. Поражаются преимущественно нижние конечности, однако описаны случаи возникновения очагов на руках и туловище [14]. Поверхность очагов поражения покрыта опухолевидными образованиями

тестоватой консистенции цвета свежего мяса и вегетациями, имеющими примерно одинаковую высоту, что придаёт им сходство с цветной капустой. Между ворсинчатыми разрастаниями и опухолевым конгломератом имеются борозды, заполненные желтовато-белой массой. Поверхность опухолевидных разрастаний покрыта густым липким секретом с неприятным запахом, ссыхающимся в жёлто-коричневые корки. На других участках можно обнаружить эрозивно-язвенные очаги на фоне мацерированных вегетаций. Иногда встречаются участки обызвествления, по периферии – остаточные проявления экземы, красного плоского лишая, нейродермита или других дерматозов [1, 5, 13, 14].

Диагностика КПКГ основывается на данных клинической картины и гистологического исследования.

Гистологическая картина КПКГ характеризуется папилломатозом и резко выраженной псевдоэпителиоматозной гиперплазией эпидермиса с разрастанием всех слоёв эпидермиса и образованием причудливых эпителиальных тяжей, глубоко проникающих в дерму. При этом атипичии клеток эпидермиса нет, базальная мембрана сохранена. Наряду с акантозом иногда наблюдается «отшнуровка» эпителиальных клеток, отмечается склонность к ороговению. В сосочковом слое дермы имеется массивный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов с примесью эпителиоидных клеток, гистиоцитов, фибробластов и плазматических клеток [1, 13, 15].

КПКГ следует дифференцировать от плоскоклеточного рака кожи, хронической язвенной вегетирующей пиодермии, бородавчатого туберкулёза кожи, хромомикоза, лимфостатического папилломатоза кожи [2, 4, 14, 16]. Так, от плоскоклеточного рака КПКГ клинически отличается отсутствием плотного валикообразного края, характерного для рака, а патоморфологически – отсутствием атипичии клеток, гиперхромных ядер и их полиморфизма. От хронической язвенной вегетирующей пиодермии КПКГ отличает отсутствие пустулёзных элементов и свищевых ходов, наличие внутриэпителиальных абсцессов, содержащих большое количество лейкоцитов и ядерный детрит. При бородавчатом туберкулёзе кожи гистологически обнаруживают туберкулоидную структуру инфильтрата. В очагах хромомикоза при посеве выявляют хромомицеты [1, 5, 16].

Для лечения карциноидного папилломатоза кожи Готтрона применяют проспидин внутримышечно (одна инъекция составляет 50–100 мг, курсовая доза – 2,0–2,5 г) и проспидиновую мазь наружно. По показаниям назначают витамины, антибиотики, препараты, улучшающие микроциркуляцию. Существуют единичные описания в литературе, свидетельствующие об успешном назначении системных ароматических ретиноидов (этретинат) [10].

Наружно при наличии гнойного отделяемого назначают перевязки с антисептиками. После устранения гнойного процесса проводят криодеструкцию, лазерную деструкцию или радиоволновую вапоризацию [2, 4, 8]. Отмечается эффективность при применении фотодинамической терапии [11]. В тяжёлых случаях, при обширном распространении высыпаний и незначительной эффективности лечения возможно хирургическое иссечение очага с последующей пластикой [2, 4, 9].

Прогноз КПКГ для жизни при ранней своевременной диагностике и назначении адекватной терапии относительно благоприятный, но для полного излечения – плохой [17]. Заболевание характеризуется затяжным, медленно прогрессирующим течением на протяжении десятилетий. При подтверждении КПКГ требуются консультации онколога, сосудистого хирурга и врачей терапевтического профиля по необходимости, поскольку у данных пациентов, как правило, имеется несколько сопутствующих коморбидностей.

Ввиду редкой встречаемости и сложности диагностики дерматоза врачами терапевтических и хирургических специальностей представляем два собственных клинических наблюдения карциноидного папилломатоза кожи Готтрона.

## Описание клинических случаев

### Клиническое наблюдение 1

Больная С., 48 лет, жительница села Алтайского края, в августе 2019 г. впервые обратилась за помощью к хирургу КГБУЗ «Благовещенская центральная районная больница» с жалобами на болезненный очаг на коже правой голени, выраженную отёчность правой стопы, гнойное отделяемое из раны и чувство онемения в правой голени. Среди общих жалоб указывала на слабость, недомогание, выраженную тотальную сухость и шелушение кожи, снижение аппетита.

Анамнез болезни: считает себя больной в течение 7 лет, когда впервые появилась выраженная слабость, нежелание подниматься с постели. К врачу не обращалась по религиозным соображениям. Передвигалась только по дому, на улицу не выходила. В 2017 г. участковый терапевт установил диагноз посттромбофлебитической болезни, было рекомендовано стационарное лечение. От обследования и госпитализации пациентка ранее категорически отказывалась. В августе 2019 г. с диагнозом лимфостаза правой нижней конечности больную госпитализировали в терапевтическое отделение КГБУЗ «Благовещенская центральная районная больница».

Анамнез жизни: хронических заболеваний не отмечает; туберкулёз, вирусные гепатиты не зафиксированы. Около 20 лет назад была травма – перелом обеих костей правой голени.

Акушерско-гинекологический анамнез: 7 беременностей, 5 родов, 2 аборта, оперативных вмешательств не было.

Объективный статус: состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Больная повышенного питания, ожирение 2-й степени. Кожные покровы бледные, сухие, с тотальным шелушением и очаговыми явлениями гиперкератоза в области обеих голеней. Ногтевые пластины обеих стоп гипертрофированы, с явлениями онихогрифоза. Костно-мышечная и мышечная системы без особенностей. Не передвигается, постоянно находится в постели ввиду выраженной слабости. Лимфатические узлы не пальпируются. Органы дыхания: частота дыхательных движений 18 в 1 мин, хрипов в лёгких нет. Сердечно-сосудистая система: тоны ритмичные, приглушены, частота сердечных сокращений 79 уд. в 1 мин. Артериальное давление 100/60 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает из-под рёберной дуги на 1,5–2 см; симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул – регулярные запоры, диурез в норме.

Локальный статус: патологический процесс на коже носит локализованный и асимметричный характер, преимущественно на правой голени. Правая стопа и голень значительно увеличены в объёме, выражен лимфостаз (рис. 1, а). На коже нижней трети правой голени в проекции голеностопного сустава рана с веррукозным краем размером до 6 см, с отделяемым жёлтого цвета и гнилостным запахом. На фоне инфильтрации имеются множественные бугристые папулы до 1 см, возвышающиеся над поверхностью кожи, склонные к группировке и слиянию. Бороздки между вегетациями заполнены желтовато-белыми массами (рис. 1, б). Кожа левой голени сухая, с выраженным гиперкератозом, изменёнными ногтевыми пластинками (рис. 1, в).

Проведено диагностическое обследование.

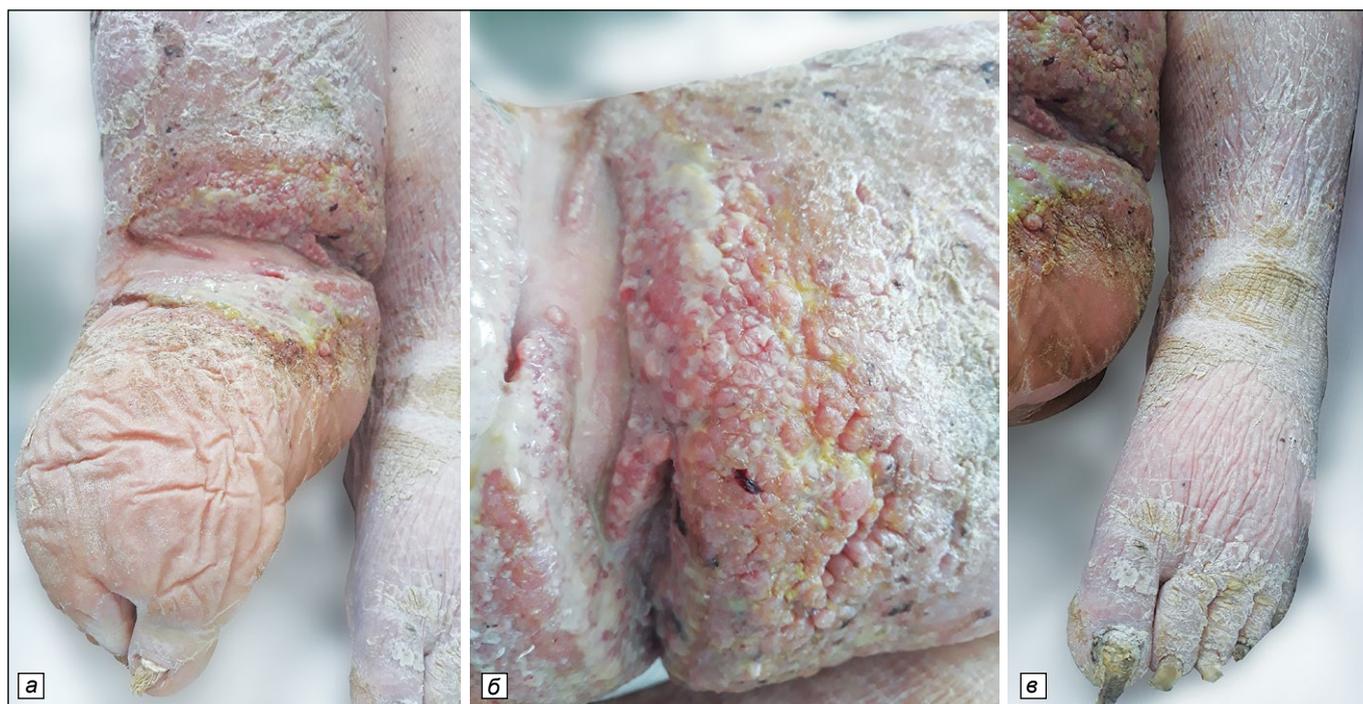
*Лабораторное исследование.* Анализы крови на сифилис, ВИЧ-инфекцию, маркеры гепатита В и С отрицательные.

Общий анализ крови: гемоглобин 74 г/л; лейкоциты  $5,1 \times 10^9$ /л; гранулоциты 73,2%; лимфоциты 26,2%, тромбоциты  $138 \times 10^9$ /л; СОЭ 74 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза крови 5,7 ммоль/л; общий билирубин 7,69 ммоль/л; АСТ 40 ЕД/л; АЛТ 45 ЕД/л; холестерин 3,2 г/л; общий белок 84 г/л; мочевины 4,4 ммоль/л; креатинин 95 мкмоль/л.

Общий анализ мочи: цвет жёлтый, относительная плотность 1020, рН 6, белок и глюкоза отрицательные; лейкоциты 4–5 в поле зрения; эпителий – единицы в поле зрения.

Кал на яйца глистов – отрицательно.



**Рис. 1.** Больная С., 48 лет. Карциноидный папилломатоз кожи Готтрона.

*a* – выраженный отёк, лимфостаз, инфильтрация, гнойное отделяемое в нижней трети правой голени на фоне деформации правой стопы; *b* – на фоне инфильтрации имеются множественные папулы, возвышающиеся над поверхностью кожи, склонные к группировке и слиянию, с бугристой поверхностью. Бороздки между вегетациями заполнены желтовато-белыми массами; *c* – кожа левой голени сухая, с выраженным гиперкератозом, изменёнными ногтевыми пластинками (для сравнения).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости – диффузные изменения структуры печени, синусы обеих почек.

Флюорография лёгких без патологии.

При бактериологическом исследовании из раны выделена *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительная к имипенему, меропенему и гентамицину.

При микроскопическом исследовании ногтевых пластинок обеих стоп на грибы с 30% раствором гидроксида калия обнаружены нити мицелия, с кожи обеих стоп грибы не обнаружены.

Патоморфологическое заключение: фрагмент кожи с папилломатозом, гиперкератозом, акантозом, умеренно выраженной смешанноклеточной инфильтрацией, псевдоэпителиоматозной гиперплазией эпидермиса с разрастанием всех слоёв эпидермиса, большим количеством сосудов с фиброзированной стенкой. Заключение: гистологические изменения больше всего соответствуют карциноидному папилломатозу кожи.

Больную проконсультировали online на кафедре дерматовенерологии, косметологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, установлен клинический диагноз: «Карциноидный папилломатоз кожи Готтрона».

Пациентку перевели в хирургическое отделение, где она получила курс антибактериальной терапии:

меропенем внутривенно по 1 г 3 раза/сут и Ципролет внутривенно по 200 мг 2 раза/сут в течение 10 дней; нефракционированный гепарин 5 тыс. ЕД 4 раза в день подкожно в течение 5 дней; Детралекс по 1000 мг 1 раз в день перорально; флуконазол в дозе 150 мг 1 раз в 7 дней перорально; перевязки с антисептиками. Больную выписали с улучшением на коже в виде уменьшения явлений лимфостаза правой голени, очищения раны от гнойного отделяемого, уменьшения болезненности и онемения в правой стопе. Рекомендовано дальнейшее обследование у онколога в краевом онкологическом центре. Пациентка от данного обследования и назначения цитотоксической терапии категорически отказалась.

Через 1 мес больную повторно госпитализировали в терапевтическое отделение с ухудшением общего состояния. При поступлении: гемоглобин 51 г/л, артериальное давление 90/60 мм рт. ст., выраженная общая слабость, на коже правой голени – патологический процесс без отрицательной динамики. В отделении провели инфузионную терапию, переливание эритроцитарной массы. Общее состояние прогрессивно ухудшалось. Через 7 дней больная скончалась.

Причина смерти по аутопсии – злокачественное новообразование левого яичника с прорастанием в брюшину, множественными метастазами в плевру и средостение. Паранеопластический синдром, анемия тяжёлой степени.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует тяжёлое, длительно протекающее заболевание кожи, которое, вероятно, возникло ранее, чем злокачественное новообразование яичника, у молодой женщины, имеющей целый ряд сопутствующих соматических заболеваний, по поводу которых ей не проводилась адекватная терапия. КПКГ в данном конкретном случае мы расценили как паранеопластический процесс, возникший на коже. Он и был у женщины предвестником злокачественного новообразования, приведший к летальному исходу в дальнейшем.

### Клиническое наблюдение 2

Больной П., 70 лет, сельский житель Алтайского края. На амбулаторный приём к хирургу КГБУЗ «Благовещенская центральная районная больница» пришёл с жалобами на боли в обеих нижних конечностях, усиливающиеся при незначительной физической нагрузке.

Анамнез болезни: болен около 10 лет, когда впервые стал отмечать дискомфорт при ходьбе. Все это время наблюдался у хирурга с диагнозом атеросклероза артерий нижних конечностей. В последние 3 года состояние ухудшилось, интенсивность болей, которые до этого носили постоянный ноющий характер, усилилась; появились изменения на коже левой стопы и области левого голеностопного сустава.



**Рис. 2.** Больной П., 70 лет. Карциноидный папилломатоз кожи Готтрона. Левая стопа, голень отёчные, с умеренным лимфостазом. На тыльной поверхности левой стопы имеются папилломатозные разрастания от 0,2 до 1 см. В бороздке между папулами и пальцами сливкообразный гной.

С диагнозом рожистого воспаления проводили лечение в хирургическом отделении. Болевой синдром кратковременно купировался. Полгода назад на левой стопе появились папилломатозные элементы. Направлен хирургом на консультацию к дерматологу.

Анамнез жизни: из сопутствующих заболеваний указывает на гипертоническую болезнь II стадии, 2-й степени, риск IV; атеросклероз артерий нижних конечностей. Травм, операций не было.

Объективно: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Костно-мышечная система не деформирована, атрофии мышц нет. Передвигается при помощи трости. Лимфатические узлы не пальпируются. Органы дыхания: частота дыхательных движений 20 в 1 мин, хрипов нет. Сердечно-сосудистая система: тоны ритмичные, глухие, частота сердечных сокращений 70 уд. в 1 мин. Артериальное давление 140/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул, диурез в норме.

Локальный статус: процесс носит локализованный асимметричный характер, проявление заболевания преимущественно на левой стопе. Левая стопа, голень отёчные, с умеренным лимфостазом. На тыльной поверхности левой стопы имеются папилломатозные разрастания от 0,2 до 1 см. В бороздке между папулами и пальцами сливкообразный гной с неприятным запахом (**рис. 2**).

Заключение дерматолога: данная клиническая картина соответствует карциноидному папилломатозу кожи Готтрона.

Проведены диагностические обследования.

Лабораторные исследования. Анализы крови на сифилис, ВИЧ-инфекцию, маркеры гепатита В и С отрицательные. Общий анализ крови: гемоглобин 140 г/л; лейкоциты  $8,5 \times 10^9$  г/л; СОЭ 30 мм/ч; гранулоциты 63,2%; лимфоциты 29,8%; тромбоциты  $149 \times 10^9$ /л.

Биохимический анализ крови: сахар крови 5,1 ммоль/л; общий билирубин 6,39 ммоль/л; АСТ 41 ЕД/л; АЛТ 44 ЕД/л; холестерин 6,2 г/л; общий белок 80 г/л; мочевины 4,8 ммоль/л; креатинин 90 мкмоль/л.

Общий анализ мочи: белок и глюкоза отрицательные; лейкоциты 1–2 в поле зрения; эпителий – единицы в поле зрения.

Кал на яйца глистов – отрицательно.

Дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей: признаки атеросклероза артерий нижних конечностей, посттромбофлебитическая болезнь.

Флюорография лёгких без патологии.

При микроскопическом исследовании ногтевых пластинок обеих стоп на грибы с 30% раствором гидроксида калия обнаружены нити мицелия, с кожи обеих стоп – отрицательно.

Патогистологическое заключение биоптата с очагов кожи левой стопы: в фрагменте кожи акантотические тяжи в эпидермисе, с вытянутыми шиповатыми клетками без признаков атипии. Дермоэпидермальная граница сохранена, в эпидермисе формирование трубчатых роговых масс. В дерме скудная лимфоцитарная инфильтрация с примесью гистиоцитов, фибробластов. Заключение: патоморфологическая картина соответствует карциноидному папилломатозу кожи.

На основании типичной клинической картины и патоморфологического заключения дерматологом диагностирован карциноидный папилломатоз кожи Готтрона.

В хирургическом отделении получил сосудистую терапию, дезагреганты, перевязки с антисептиками. Состояние незначительно улучшилось. Болевой синдром уменьшился. Гнойного отделяемого из бороздок нет. При выписке пациенту рекомендовано обследование у онколога и продолжение наружного лечения.

Практическая значимость данных клинических случаев, помимо редкости в рутинной практике дерматолога, напоминает о необходимости всесторонней оценки состояния здоровья пациента, что и демонстрируют оба клинических случая. При этом как у первой пациентки имелись многочисленные предрасполагающие к КПКГ этиологические факторы (травма голеней, ожирение, сосудистая патология), так и у второго пациента КПКГ протекал на фоне выраженных сосудистых изменений нижних конечностей и, что крайне важно и показательно, в первом случае, жалобы на слабость, анемию, общее недомогание были расценены при обращении в лечебное учреждение как проявление дерматоза, основное же заболевание – рак яичника, послужившее причиной смерти у молодой женщины, не было диагностировано при жизни.

Актуальной в настоящее время является проблема социально-психической дезадаптации пациентов, страдающих тяжёлыми хроническими дерматозами, что наглядно демонстрируют оба случая. Нежелание и/или невозможность в силу разнообразных причин (религиозные, вынужденное ограничение двигательной активности, отсутствие родных, одиночное проживание, экономическая несостоятельность, отдалённое место жительства) своевременно обратиться за квалифицированной медицинской помощью приводит к серьёзным осложнениям, вплоть до трагических. И, несомненно, важным моментом является проведение регулярных медицинских плановых осмотров, которые позволяют врачам общей практики обнаружить заболевание кожи и направить пациента к дерматологу для обследования, проведения дифференциального диагноза и определения тактики дальнейшего лечения и наблюдения сложного случая.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. *Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы*. Ереван; 1989:350-2.
2. Кубанов А.А., Абрамова Т.В., Мураховская Е.К., Косенков А.Н., Дзюндзя А.Н. Карциноидный папилломатоз кожи Готтрона (клиническое наблюдение) // *Трудный пациент*. 2018;16(3):59-62.
3. Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Сычева Н.Л. Клинико-морфологические аспекты карциноидного папилломатоза кожи Готтрона // *Медицинский вестник Юга России*. 2014;(2):138-43.
4. Федотов В.П. Псевдорак кожи (клиническая лекция) // *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2015;(1-2):45-57.
5. Скрипкин Ю.К., ред. *Кожные и венерические болезни*. М.: ГЕОТАР-Медиа; 1996:170-2.
6. Альтмайер П. *Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2003.
7. Капкаев Р.А., Юсубалиев У.А., Латыпова Г.Р. Карциноидный папилломатоз кожи Готтрона // *Вестник дерматологии и венерологии*. 1999;(5):17-8.
8. Карачева Ю.В., Гузей Т.Н., Гладких Л.Н., Ларина Т.М. Папилломатоз кожи карциноидный Готтрона // *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(3):29-35. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716329-34>
9. Баткаев Э.А., Тогоева Л.Т., Дорджиева О.В., Дударева Л.А., Молодова Ю.С. Папилломатоз карциноидный кожи Готтрона // *Вестник последипломного медицинского образования*. 2010;(3):12-3.
10. Biczó Z., Nagy G., Fekete J. Etretinate therapy of papillomatosis cutis carcinoides. *Orv Hetil*. 1993;134(16):863-6.
11. Шубина А.М., Каплан М.А., Молочков В.А., Спиченкова И.С. Фотодинамическая терапия карциноидного папилломатоза кожи Готтрона // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2007;10(6):1-6.
12. Галил-Оглы Г.А., Молочкова В.А., Сергеева Ю.В. *Дерматоонкология*. М.: Медицина для всех; 2005.
13. Иванов О.Л., ред. *Кожные и венерические болезни: Справочник*. М.: Медицина; 2007.
14. Беренбейн Б.А., Студинцин А.А., ред. *Дифференциальная диагностика кожных болезней*. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1989:382-3.
15. Елькин В.Д., Митрюковский Л.С., Седова Т.Г. *Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы*. Пермь: Звезда; 2004.
16. Майборodin И.В., Нимаев В.В., Шевела А.И., Домников А.В., Павлюк Е.Г., Егоров В.А. Морфология кожи при лимфостазе и лимфоррее // *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2005;(1):132-7.
17. Ламоткин И.А. *Клиническая дерматоонкология*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2013:63-5.

## REFERENCES

1. Kalamkarian AA, Mordovtsev VN, Trofimova LYa. *Clinical dermatology. Rare and atypical dermatoses*. Yerevan; 1989: 350-2. (in Russian)
2. Kubanov AA, Abramova TV, Murakhovskaya EK, Kosenkov AN, Dzyundzya AN. Gottron's carcinoid papillomatosis (clinical observation). *Difficult Patient. Russian Journal*. 2018;16(3):59-62. (in Russian)
3. Tlish MM, Kuznetsova TG, Sycheva NL. Clinical and morphological aspects of carcinoid papillomatosis skin Gottron. *Medical Herald of the South of Russia. Russian Journal*. 2014;(2):138-43. (in Russian)
4. Fedotov VP. Pseudocancerous states of the skin (a clinical lecture). *Dermatology. Cosmetology. Sexopathology. Russian Journal*. 2015;(1-2):45-57. (in Russian)

5. Skripkin YuK, ed. *Skin and venereal diseases*. Moscow: GEOTAR-Media;1996:170-2. (in Russian)
6. Altmaier P. *Therapeutic reference book on dermatology and Allergology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2003. (in Russian)
7. Капкаев РА, Jusubaliev UA, Latypova GR. Karcinoidnyj papillomatoz kozhi Gottrona. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal*.1999;(5):17-8. (in Russian)
8. Karacheva YuV, Guzey TN, Gladkikh LN, Larina TM. Gottron's cutaneous Carcinoid papillomatosis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venerology*. 2017;16(3):29-35. (in Russian) <https://doi.org/10.17116/klinderma201716329-34>
9. Batkaev EA, Togoeva TL, Dordzhieva OV, Dudareva LA, Molodtsova YuC. Carcinoid papillomatosis of the skin Gottron. *Journal of Postgraduate Medical Education. Russian Journal*. 2010;(3):12-3. (in Russian)
10. Biczó Z, Nagy G, Fekete J. Etretnate therapy of papillomatosis cutis carcinoides. *Orv Hetil*. 1993;134(16):863-6.
11. Shubina AM, Kaplan MA, Molochkov VA, Spichenkova IS. Photodynamic therapy for Gottron's carcinoid papillomatosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2007;10(6):1-6. (in Russian)
12. Galil-Ogly GA, Molochkov VA, Sergeeva YuV. *Dermatooncology*. Moscow: Medicina Medicina for all; 2005:281. (in Russian)
13. Ivanov OL, ed. *Skin and venereal diseases: Handbook*. Moscow: Medicina; 2007. (in Russian)
14. Berenbeim BA, Sudnitsyn AA, eds. *Differential diagnosis of skin diseases*. Guide for physicians. Moscow: Medicina; 1989:382-3. (in Russian)
15. Elkin VD, Mityukovsky LS, Sedova TG. *Selected dermatology. Rare skin diseases and dermatological syndromes*. Perm: Zvezda; 2004. (in Russian)
16. Maiborodin IV, Nimaev VV, Shevela AI, Domnikov AV, Pavl'uk EG, Egorov VA. The skin morphology during lymphostasis and lymphorrhoea. *Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. Russian Journal*. 2005;25(1):132-7. (in Russian)
17. Lamotkin IA. *Clinical dermatooncology*. Moscow: BINOM. Knowledge lab; 2013:63-5. (in Russian)

Заславский Д.В.<sup>1</sup>, Сыдииков А.А.<sup>2</sup>, Садыков А.И.<sup>1,3</sup>, Чупров И.Н.<sup>4</sup>, Козлова Д.В.<sup>1</sup>,  
Насыров Р.А.<sup>1</sup>, Тимощук Е.А.<sup>1</sup>

## Клинико-морфологическая характеристика красного плоского лишая и лихеноидной реакции КОЖИ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Ташкентский государственный стоматологический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан;

<sup>3</sup>ООО «Клиника XXI век», г. Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

**АКТУАЛЬНОСТЬ:** Красный плоский лишай (КПЛ) и лихеноидная реакция кожи (ЛРК) имеют схожую клиническую и гистологическую картину. Существуют спорные данные о том, стоит ли проводить гистологическую диагностику этих заболеваний.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** За период с 2015 по 2018 г. на базе Ленoblцентра нами проведено проспективное исследование у 33 пациентов с клиническими проявлениями и гистологическими признаками классических форм КПЛ и ЛРК с целью оценки точности изолированного гистологического исследования КПЛ и ЛРК, а также выделения разнообразных микроскопических особенностей заболеваний. Каждое гистологическое исследование было выполнено дерматопатологом, для которого была закрыта любая информация о клинических характеристиках и диагнозе пациента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** Изолированное гистопатологическое исследование дало возможность поставить правильный диагноз 25 (75%) из 33 больных: в частности, диагноз ЛРК был установлен в 10 (30%), КПЛ – в 15 (45%) случаях. На основании совокупной оценки данных гистологического исследования, клинических данных, лабораторных показателей и ответа на терапию окончательный диагноз был установлен у 30 (91%) из 33 пациентов, которые были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 18 больных ЛРК, во 2-ю группу – 12 больных классической формой КПЛ.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Изучение КПЛ и ЛРК позволило выделить некоторые различия среди клинических и патоморфологических признаков. Заболевания характеризовались различной типичной локализацией высыпаний, размером морфологических элементов. Гистологическая картина обоих заболеваний представлена интерфейсным дерматитом лихеноидного типа.

Ключевые слова: красный плоский лишай; плоский лишай; лихеноидная реакция кожи; дифференциальная диагностика; гистологические признаки.

**Для цитирования:** Заславский Д.В., Сыдииков А.А., Садыков А.И., Чупров И.Н., Козлова Д.В., Насыров Р.А., Тимощук Е.А. Клинико-морфологическая характеристика красного плоского лишая и лихеноидной реакции кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020;23(3):157-64. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48898>

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

Поступила 27.06.2020  
Принята к печати 23.07.2020

Zaslavsky D.V.<sup>1</sup>, Sidikov A.A.<sup>2</sup>, Sadykov A.I.<sup>1,3</sup>, Chuprov I.N.<sup>4</sup>, Kozlova D.V.<sup>1</sup>, Nasyrov R.A.<sup>1</sup>,  
Timoshchuk E.A.<sup>1</sup>

## Clinical and morphological characteristics of lichen planus and lichenoid drug eruption of the skin

<sup>1</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

<sup>2</sup>Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan;

<sup>3</sup>LCC “Medical clinic XXI century”, St. Petersburg, Russian Federation;

<sup>4</sup>North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

**BACKGROUND:** Lichen ruber planus (LP) and lichenoid skin reaction (LSR) are clinically and histologically similar. The performance of histological diagnosis in these diseases remains controversial.

**MATERIALS AND METHODS:** We prospectively studied 33 patients with clinical manifestations and histological signs of the classic form of LP and LSR to assess the accuracy of an isolated histological LP and LSR examinations and to identify a variety of microscopic features. Each histological study was conducted by a pathomorphologist, who was blinded to the patients' clinical characteristics and diagnosis.

**RESULTS:** Isolated histopathological examination made it possible to make a correct diagnosis in 25 (75%) of 33 patients: in particular, the diagnosis of LRC was established in 10 (30%), CPL-in 15 (45%) cases. Based

on a combined assessment of histological and clinical data and response to therapy, the final diagnosis was established in 30 (91%) of the 33 patients who were divided into two groups. The first group comprised 18 patients diagnosed with LSR, and the second group comprised 12 patients diagnosed with the classic form of LP. **CONCLUSIONS:** Through this investigation, some differences in these diseases based on their clinical and pathomorphological features were identified. The diseases were characterized by different typical localizations and lesion sizes. The pathomorphology of both diseases is represented by lichenoid type of interface dermatitis.

**Key words:** lichen ruber planus; lichen planus; lichenoid drug eruption; differential diagnostics; histologic signs.

**For citation:** Zaslavsky DV, Sidikov AA, Sadykov AI, Chuprov IN, Kozlova DV, Nasyrov RA, Timoshchuk EA. Clinical and morphological characteristics of lichen planus and lichenoid drug eruption of the skin. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(3):157-64. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48898>

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

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

Received 27 June 2020

Accepted 23 July 2020

Красный плоский лишай (КПЛ) (*син.*: плоский лишай, lichen planus) – заболевание мультифакториального генеза с подострым или хроническим течением, характеризующееся зудящей мономорфной папулёзной (лихеноидной) сыпью на коже и слизистых оболочках [1]. Высыпания располагаются симметрично, локализуясь преимущественно на коже сгибательных поверхностей предплечий, разгибательной поверхности голеней, в области голеностопных суставов, на внутренней поверхности бёдер, а также на коже наружных половых органов и слизистых оболочках полости рта [1]. При смазывании поверхности папул маслом обнаруживаются белые, опаловидные, перламутровые или серые мелкие зёрна и полоски – сетка Уикхема, появление которой объясняется неравномерным утолщением зернистого слоя (гранулёз) [2]. Высыпные элементы не имеют тенденции к периферическому росту, но склонны к слиянию и образованию кольцевидных фигур и бляшек. В прогрессирующей стадии заболевания отмечается изоморфная реакция (положительный феномен Кебнера) – появление высыпаний в зоне травматизации кожи. После разрешения папулёзных высыпаний на коже остаются гиперпигментированные пятна. Помимо классической, описано множество клинических форм КПЛ – гипертрофическая, кольцевидная, буллёзная, фолликулярная, линейная и др. [3].

Термин «лихеноидная реакция кожи» (ЛРК) характеризует кожную реакцию, которая клинически и морфологически очень схожа с классической формой КПЛ. КПЛ и ЛРК могут возникать после приёма лекарственных препаратов, однако КПЛ плохо

поддаётся наружной и системной терапии: данному заболеванию свойственно торпидное к лечению течение, нередко рецидивирующего характера, в то время как ЛРК носит острый характер и разрешается в течение нескольких недель после отмены триггерных лекарственных препаратов, ЛРК не свойственны рецидивы при условии дальнейшего исключения триггерного препарата. Однако стоит отметить, что повторный приём лекарств, вызвавших ЛРК, снова провоцирует возникновение высыпаний, причём с каждой последующей манифестацией течение ЛРК становится более тяжёлым. Точный патогенетический механизм развития этих заболеваний неясен, однако предполагают, что при КПЛ нарушения клеточного иммунитета составляют основу патогенеза. Данное предположение было сделано на основании того факта, что большинство клеток в инфильтрате дермы пациентов с КПЛ экспрессируют CD4, CD8, CD45RO-маркеры [4]. Данные маркеры указывают, что Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты и клетки памяти, опосредуя клеточный иммунный ответ на повторный приём препаратов, играют основополагающую роль в патогенезе заболевания [4]. В то же время считается, что одним из механизмов развития ЛРК является прямое воздействие клонов аутореактивных цитотоксических Т-клеток, направленных против комплексов «лекарство–антиген», которые распознаются кератиноцитами и клетками Лангерганса как чужеродные. Гистологическая картина больных ЛРК может быть малоспецифичной и проявляться лишь такими гистологическими признаками, как паракератоз, гранулёз, апоптоз, вакуолярная дистрофия базального слоя, лихеноидный

#### Для корреспонденции:

Заславский Денис Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский ГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [venerology@gmail.com](mailto:venerology@gmail.com)

#### For correspondence:

Denis V. Zaslavsky, MD, PhD, DSc, Professor dermatovenerology department, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: [venerology@gmail.com](mailto:venerology@gmail.com)

#### Information about the authors:

Zaslavsky D.V., <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; Sidikov A.A., <https://orcid.org/0000-0002-0909-7588>; Chuprov I.N., <https://orcid.org/0000-0000-4988-2014>; Nasyrov R.A., <https://orcid.org/0000-0001-8120-2816>

инфильтрат в сосочковом слое дермы с примесью эозинофилов, плазмоцитов или без них [5], в то время как основными гистологическими признаками КПЛ являются компактный орто-/гиперкератоз, клиновидный гранулёз, акантоз по типу «зубьев пилы», апоптоз клеток шиповатого слоя, вакуольная дистрофия клеток базального слоя и резко выраженный полосовидный лимфоидный инфильтрат в сосочковом слое дермы, плотно примыкающий к эпидермису [6].

**Цель исследования** – оценка точности гистологического исследования заболеваний КПЛ и ЛРК, а также выделение их микроскопических особенностей.

### Материал и методы

Исследовательскую базу составили пациенты с клиническими проявлениями и гистологическими признаками классической формы КПЛ и ЛРК, проходившие обследование и лечение на базе дерматологического отделения Леноблцентра. За период с 2015 по 2018 г. было проведено проспективное исследование 33 больных (16 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 25 до 60 (средний возраст  $49 \pm 1$ ) лет с диагнозом красного плоского лишая и/или лихеноидной реакции кожи.

При поступлении в стационар всем больным проводили биопсию кожи с последующим гистологическим исследованием. Гистологическое исследование (с использованием стандартной окраски гематоксилином и эозином) в каждом конкретном случае было проведено патологоанатомом, специализирующимся на кожных заболеваниях, для которого была закрыта любая информация о клинической картине и диагнозе пациента, установленном на основании данных анамнеза и клинической картины. Клинический диагноз во всех случаях ( $n = 33$ ) устанавливали на основании совокупности анамнестических, клинических и лабораторных данных, а также характера ответа на проводимую терапию, включающую суперпотентные топические глюкокортикостероиды (стГКС) для больных КПЛ и комбинацию стГКС с десенсибилизирующими детоксикационными инфузиями (NaCl, 0,9%; 500 мл + Sol. Natrii Thiosulfatis, 30%). На начальном этапе исследования нами был разработан алгоритм гистологической диагностики КПЛ и ЛРК. Компаративная оценка патоморфологических изменений при КПЛ и ЛРК была основана на следующих критериях: определение выраженности паттерна интерфейсного дерматита (преобладание лихеноидного паттерна воспаления над вакуолярным типом); наличие или отсутствие других эпидермальных и дермальных изменений, характерных для данных заболеваний (отёк дермы, состав клеточного инфильтрата). Среди общепринятых во всем мире моделей (паттернов) воспаления выделяют Interface дерматит вакуолярного типа и Interface дерматит лихеноидного типа.

Таблица 1

### Результаты гистологического исследования обследованных больных

Гистологический признак	Лихениодная реакция кожи, $n = 18$		Красный плоский лишай, $n = 12$	
	абс.	%	абс.	%
<i>Эпидермальные изменения</i>				
Ортокератоз:				
локальный	12	66,6	0	0
диффузный	6	33,3	12	100
Паракератоз:				
локальный	15	83	0	100
диффузный	0	0	0	100
Гипергранулёз:				
локальный	8	44	2	11
диффузный	1	6	0	0
клиновидный	0	0	10	83,3
Гипогранулёз:				
локальный	9	50	0	0
диффузный	1	6	0	0
Акантоз:				
локальный	16	89	1	8,33
диффузный	1	6	1	8,33
зубчатый	0	0	10	83,3
<i>Изменения в дерме</i>				
Апоптотические клетки:				
более 50 клеток	2	11	1	8,33
менее 50 клеток	16	89	11	91,6
Спонгиоз:				
локальный	4	22	2	16,6
диффузный	0	0	0	0
Вакуольная/гидропическая дистрофия базального слоя эпидермиса	18	100	12	100
Макс-Йозеф-пространство (Max-Joseph space)*	0	0	7	58,3
Отёк сосочкового слоя дермы	13	72	1	8,33
Склероз дермы	0	0	0	0
Лихеноидный паттерн в сосочковом слое дермы	18	100	12	100
Периваскулярный глубокий инфильтрат	0	0	1	8,33
Периаднечальный инфильтрат	1	6	2	16
Лимфоциты в дерме	18	100	12	100
Гистиоциты	2	11	3	25
Плазмоциты в дерме	2	12	0	0
Эозинофилы в дерме	9	50	0	0
Меланофаги	10	55	4	33

Примечание. \* – это образование щели под эпидермисом за счёт гидропической дистрофии базального слоя эпидермиса у больных КПЛ.

Таблица 2

**Лекарственные препараты, индуцирующие лихеноидную реакцию кожи (для ознакомления пациенту)**

Антималарийные препараты	Хлорпромаид Глимепирид	Лефлуномид Литий
Хиноны	Толазамид	Мизопростол
Хлорохин	Диуретики	Никорандил
Бета-блокаторы	Хлортиазид	Обинутузумаб
Ацebutалол	Гидрохлортиазид	Орлистат
Атенолол	Ацетилсалициловая кислота	Пэгфилграстим
Лабеталол		Ингибиторы протонной помпы
Метопролол	Аласеприл	
Невбиллол	Алендронат	Лансопрозол
Оксспренолол	Аллопуринол	Омепразол
Пропроналлол	Капецитабин	Пантопрозол
Соталол	Клопидогрел	Пиразинамид
Тимолол	Демеклоциклин	Квинидин
Каптоприл	Диацетилморфин	Силденафила цитрат
Ингибитор 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим А (HMG-CoA) редуктазы	Диазоксид Этамбутол Фуросемид	Солифенацин Спиринолактон
Флувастатин	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF)	Подкожный иммуноглобулин
Ловастатин		Тенофовир
Правастатин	Гуанфацин	Теразозин
Симвастатин	Гидроксимочевина	Тербинафин
Иматиниб мезилат	Ибупрофен	Валсартан
Препараты золота	Интерферон	Адалимумаб

При ЛРК и КПЛ отмечаются идентичные гистологические признаки, а именно паттерн воспаления «interface» дерматит, лихеноидный тип. Это значит, что среди гистологических признаков преобладают плотно расположенные лимфоциты с примесью гистиоцитов под эпидермо-дермальным сочленением.

Гистологические препараты были проанализированы в отделении патоморфологии СПб ГПМУ. Наличие и количество воспалительных клеток в эпидермисе и дерме (количество клеток в четырёх полях зрения) оценивали по следующим критериям: менее

50 клеток – умеренно выраженный инфильтрат, более 50 – резко выраженный инфильтрат. На основании полученных объективных данных микроскопического исследования биоптатов кожи (**табл. 1**) патоморфолог устанавливал диагноз («слепой» диагноз), который в последующем сравнивали с клиническим. Кроме того, в литературе присутствуют лишь отдельные сообщения о развитии ЛРК у пациента в ответ на приём определённого препарата, и ранее не было опубликовано сводного перечня триггерных лекарственных средств. Потому нами был тщательно проанализирован метод анкетирования лекарственный анамнез пациентов, участвовавших в исследовании, а также собраны данные из международной литературы (**табл. 2**).

Перечень заболеваний, с которыми проводили дифференциальную диагностику, имеющими тот же гистологический паттерн (интерфейсный дерматит лихеноидного типа), но с более скудными проявлениями или отсутствием признаков, характерных для ЛРК, представлен в **табл. 3**.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета IBMSPSS 23, используя непараметрический тест Манна–Уитни. Различия между группами принимали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты**

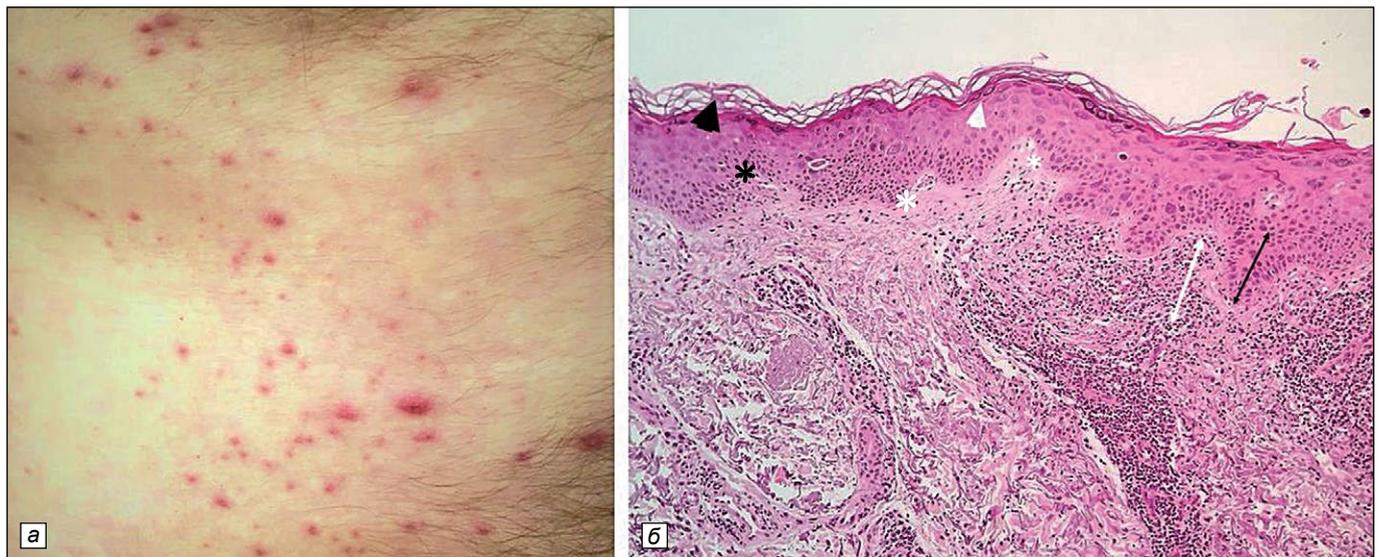
На основании патоморфологического исследования всех случаев у 25 (75%) из 33 пациентов патоморфолог установил диагнозы, совпадающие с клиническими, у 8 (25%) из 33 пациентов выявлено расхождение между гистологическим и клиническим диагнозами. У 2 (6%) пациентов патоморфолог определил лимфопрлиферативное заболевание, у 2 (6%) – болезнь Муха–Габермана, у 4 (12%) заподозрена фиксированная эритема.

На основании клинической картины диагноз ЛРК был установлен у 10 (30%), КПЛ – у 15 (45%) из 33 пациентов. Таким образом, на основании комплексной оценки результатов гистологического исследования, клинической картины, а также ответа на проводимую терапию (стГКС, тиосульфат и физиологический раствор) окончательный клинико-морфологический диагноз был установлен у 30/33 (91%) пациентов, которых впоследствии и распределили на две группы.

Таблица 3

**Дифференциальная диагностика лихеноидной реакции кожи**

Группа заболеваний	Заболевания, при которых отмечается интерфейсный дерматит лихеноидного типа [2]
Идиопатические лихеноидные заболевания	Красный плоский лишай, блестящий лишай, линейный лишай, лихеноидная реакция кожи
Лихеноидные аутоиммунные диффузные болезни соединительной ткани	Красная волчанка (дискоидная, диссеминированная), anti-RO <sup>+</sup> -системная красная волчанка, смешанные болезни соединительной ткани
Лихеноидные и гранулематозные дерматиты	Грибовидный микоз с лихеноидным паттерном; лихеноидная пурпура, фиксированная эритема (лихеноидный вариант)



**Рис. 1.** Лихеноидная реакция кожи.

*а* – клиническая картина: высыпания представлены плоскими папулами красного цвета разных оттенков; *б* – гистологическая картина: изменения эпидермиса характеризуются ортокератозом типа «плетёной корзины» (чёрная стрелка), очаговым гипергранулёзом (белая стрелка), локальным акантозом (чёрная двунаправленная стрелка), вакуольной дистрофией базального слоя эпидермиса (чёрная звёздочка); в дерме был обнаружен отёк сосочкового слоя (белая звёздочка), а также лихеноидный паттерн в сосочковом слое дермы (белая двунаправленная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

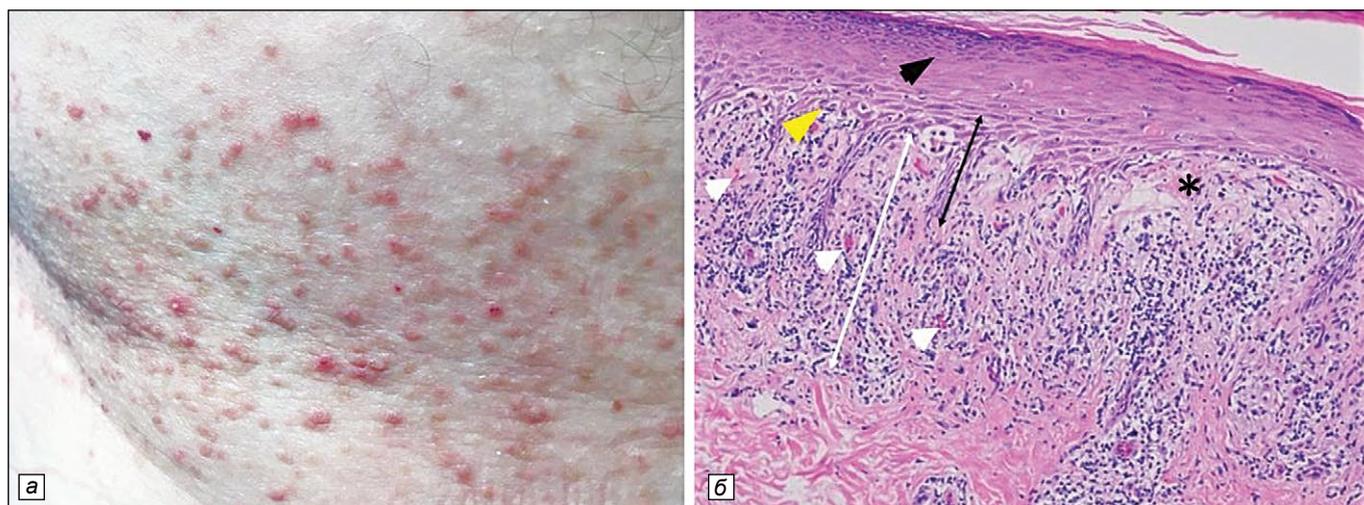
В 1-ю группу вошли 18 больных с установленным клинико-морфологическим диагнозом ЛРК (10 женщин и 8 мужчин), средний возраст 45,2 года, во 2-ю группу – 12 больных классической формой КПЛ (7 женщин и 5 мужчин), средний возраст 50,3 года.

Трое больных были исключены из исследования и добавлены в категорию «другие», так как их гистологические признаки и клиническая картина были неспецифичны.

Клиническими критериями включения пациентов в 1-ю группу с диагнозом ЛРК являлись анамнез (приём препаратов в течение последнего года), локализация элементов сыпи (плоских папул красного цвета различных оттенков от бурого до фиолетового, **рис. 1, а**) в области спины, туловища, верхних и нижних конечностей. Кожа лица, ладоней и подошв, слизистая оболочка полости рта, кожа волосистой части головы были свободны от высыпаний у всех 18 больных. В гистологических препаратах пациентов 1-й группы с ЛРК наблюдались следующие патоморфологические признаки (см. **табл. 1; рис. 1, б**): очаговый паракератоз (у 15; 83%); участки гипогранулёза (у 10; 55%); апоптотические клетки в различных слоях эпидермиса, в основном на уровне шиповатого слоя (у 18/18; 100%); диффузная вакуольная дистрофия базальных кератиноцитов (у 18/18; 100%); инфильтрат (у 18/18; 100%), состоящий из лимфоцитов (у 18/18; 100%) с примесью эозинофилов (у 9/18; 50%) и меланофагов (у 10/18; 55%). Кроме того, у 11/18 (61%) больных отмечался отёк сосочкового слоя дермы. При анализе патоморфологических признаков больных ЛРК обращало внимание наличие

более выраженного (количественно) инфильтрата в дерме, чем при КПЛ. Оценка проводилась патоморфологом путём определения количества клеток в 4 полях зрения по следующим критериям: менее 50 клеток – умеренно выраженный инфильтрат, более 50 – резко выраженный инфильтрат.

Во 2-ю группу вошли 12 больных классической формой КПЛ. Критериями отбора во 2-й группе являлись анамнез (отсутствие лекарственного анамнеза); распространённость, типичная локализация и вид высыпаний (кожа сгибательной поверхности голеней, внутренней поверхности бёдер, медиальной поверхности предплечий, туловища, где располагались папулы полигональной формы красного цвета с лиловым оттенком, чёткими границами, не имеющие тенденции к слиянию, а также слизистая оболочка ротовой полости, где можно было обнаружить лейкоплакию; **рис. 2, а**); сетка Уикхема на поверхности элементов кожной сыпи; резистентность к терапии (стГКС); рецидивы. У всех (100%) пациентов 2-й группы гистологический паттерн воспаления соответствовал интерфейсному дерматиту лихеноидного типа и сопровождался такими патоморфологическими признаками, как компактный диффузный ортокератоз, клиновидный гранулёз, зубчатый акантоз, апоптотические клетки в базальном слое эпидермиса и эпидермально-дермальном сочленении, гидропическая дистрофия базальных кератиноцитов, полосовидный лимфоцитарный инфильтрат в дерме (см. **табл. 1**). У 4/12 (33%) пациентов были выявлены меланофаги в сосочковом слое дермы. Следует отметить, что апоптотические клетки



**Рис. 2.** Красный плоский лишай.

*a* – клиническая картина: высыпания у больных представлены папулами полигональной формы, красного цвета с лиловым оттенком, с чёткими границами, без тенденции к слиянию; *b* – гистологическая картина: изменения в эпидермисе представлены клиновидным гипергранулёзом (чёрная стрелка), диффузным зубчатым акантозом (чёрная двунаправленная стрелка), вакуольной/гидропической дистрофией базального слоя эпидермиса (жёлтый треугольник); основным гистологическим признаком КПЛ является лихеноидный инфильтрат в дерме (белая двунаправленная стрелка), в дерме и реже в эпидермисе можно обнаружить тела Сивата (белые стрелки), отличительным признаком для КПЛ были мелкие субэпидермальные (Max-Joseph spaces) полости (чёрная звёздочка).

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

встречались преимущественно в базальном и шиповатом слоях эпидермиса, их количество не превышало 50 в 4 полях зрения. Среди клеточного состава инфильтрата также встречались единичные гистиоциты – у 3/12 (25%) (рис. 2, б).

## Обсуждение

КПЛ – хроническое заболевание кожи, первичным и единственным морфологическим элементом которого является плоская папула. КПЛ встречается преимущественно (95%) у пациентов в третьей и шестой декадах жизни. По данным авторов из Бангладеш, средний возраст больных КПЛ составляет  $40 \pm 4$  года [7], по результатам нашего исследования, средний возраст больных 2-й группы составил  $50 \pm 2$  года с трёхкратным преобладанием женской популяции в половом соотношении (3:1). При этом имеются сообщения, что КПЛ наблюдается у детей с частотой встречаемости от 5 до 10% [8]. Наше исследование выполнено только у пациентов старше 26 лет. ЛРК – заболевание, проявляющееся на коже симптомами, идентичными классической форме КПЛ. Эти изменения наблюдались у всех 18 (100%) больных 1-й группы. Высыпания были локализованы преимущественно на коже туловища (у 15; 83%), спины, разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей. Кожа лица, волосистой части головы, ладоней и подошв, крупные складки и слизистая оболочка полости рта оставались интактными. Для ЛРК характерно наличие стойкой поствоспалительной пигментации, иногда – алопеция и атрофия кожи с ангидрозом, обусловленным атрофией по-

товых желёз. Лихеноидные реакции, как правило, появляются через несколько недель или месяцев от начала приёма «триггерного» лекарственного препарата. Характер ЛРК зависит от ответной реакции пациента, дозы лекарственного препарата, наличия предыдущих контактов с ним и одновременного употребления других лекарств. Симптомы на коже всех обследованных нами больных 1-й группы (18; 100%) возникли через несколько месяцев длительного приёма препаратов.

Вызывать ЛРК могут быть различные лекарственные препараты – от средств «домашней аптечки» до молекулярно-биологических (см. табл. 2). Также описаны случаи развития ЛРК после вакцинации [9]. В нашем исследовании наиболее часто препаратами, вызывавшими ЛРК, были ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и нестероидные противовоспалительные средства.

Некоторые авторы предлагают рассматривать гистопатологические признаки ЛРК с учётом анамнеза и анализа приёма предшествующих лекарственных препаратов [10]. Диагностическая ценность серийной диагностической биопсии весьма высока. Так, группа дерматопатологов при обследовании 24 больных КПЛ и ЛРК выявила некоторые отличия, а именно паракератоз, эозинофилы, образование супрабазальных и субэпидермальных пузырей при ЛРК [11].

Наши исследования подтвердили предыдущий опыт коллег, а также позволили обнаружить дополнительные гистологические признаки и клинические различия заболеваний. Таким образом,

патоморфологическая картина нозологий представлена интерфейсным дерматитом лишеноидного типа. При проведении сравнительной оценки тканевых изменений все зарегистрированные признаки были подвержены количественной оценке (см. **табл. 1**). У 83% больных ЛРК в эпидермисе был обнаружен очаговый паракератоз, во 2-й группе изменения эпидермиса у всех пациентов (100%) представлены компактным диффузным ортокератозом. Следует отметить, что участки паракератоза располагались над множественными апоптотическими клетками и клинически проявлялись шелушением. Гранулёз (утолщение зернистого слоя) – характерный признак многих хронических кожных заболеваний, например простого лишена Видаля, узелкового пруриго и др. Патогенетической основой данного признака является хроническое течение болезни, эксфолиация, лишенификация. У 12/12 (100%) больных КПЛ наблюдался клиновидный и очаговый гранулёз, у 9/18 (50%) больных ЛРК утолщение зернистого слоя состояло из 3 и 4 рядов клеток и сочеталось с участками гипогранулёза. Акантоз (утолщение шиповатого слоя эпидермиса) у 17/18 (95%) больных ЛРК носил неравномерный характер, у 9/12 (75%) больных 2-й группы напоминал форму «зубьев пилы» (см. **рис. 2, б**).

S. Chou и соавт. [12] при изучении гистологических препаратов больных ЛРК, возникшей после anti-PD-1-терапии, отметили вовлечение эпителия волосяных фолликулов, потовых желёз и склонность к образованию пузыря в 20% случаев. Эти изменения в нашем исследовании встретились у 7/12 (58%) пациентов 2-й группы.

По данным нашего исследования, изменения, характерные для интерфейсного дерматита, а именно вакуольная дистрофия базального слоя эпидермиса, отмечались как у больных КПЛ, так и ЛРК. У больных КПЛ эти изменения типичны для ранней стадии заболевания, в то время как в развитой стадии они малозаметны, так как эпидермально-дермальное сочленение полностью покрывается лимфоидным инфильтратом. Вакуольная дистрофия наблюдалась у всех больных ЛРК (18; 100%) как в начальной, так и в развитой стадии заболевания. У больных КПЛ размер и цвет клеток шиповатого слоя эпидермиса отличались при большом увеличении – имели большой размер и светлую цитоплазму. Подобные изменения у больных ЛРК не выявлены.

Апоптотические клетки при КПЛ располагались преимущественно на уровне базального и эпидермально-дермального сочленения, клетки Сиватта при ЛРК – на уровне базального и шиповатого слоёв эпидермиса.

Дермальные изменения были представлены отёком сосочкового слоя дермы у 13 (72%) из 18 больных

ЛРК и мелкими субэпидермальными (Max-Joseph) полостями у 7 (58%) из 12 больных КПЛ. Клеточный инфильтрат в дерме у пациентов обеих групп был представлен преимущественно лимфоцитами, однако в 1-й группе также отмечалось наличие эозинофилов (у 9/18; 50%), меланофагов (у 10/18; 55%) и плазмочитов (у 2/18; 12%) (см. **рис. 1, б**). Следует отметить, что во 2-й группе среди клеток инфильтрата также встречались гистиоциты (у 3/12; 25%) и меланофаги (у 4/12; 33%), которые располагались среди лимфоцитарного инфильтрата, в то время как у больных 2-й группы – вне инфильтрата. Необходимо указать, что коричневатый оттенок папул при ЛРК, вероятно, обусловлен недержанием пигмента в базальном слое эпидермиса и его накоплением в сосочковом слое дермы.

Таким образом, при изучении клинической картины КПЛ и ЛРК удалось выявить некоторые особенности клинических и гистологических проявлений заболеваний. При КПЛ высыпания располагаются преимущественно на коже запястий, туловища, на слизистых оболочках и сопровождаются зудом, в то время как ЛРК характеризуется отсутствием зуда, а кожа лица, акральных областей и слизистые остаются интактными.

Анализ данных, полученных при проведении патоморфологического исследования, выявил, что гистологическая картина у всех больных представлена интерфейсным дерматитом лишеноидного типа. Изменения при КПЛ указывают на хронический характер воспаления (зубчатый акантоз, резко выраженный лишеноидный лимфоцитарный инфильтрат, покрывающий базальный слой эпидермиса), а гистологические признаки при ЛРК более характерны для острого воспаления (апоптоз клеток базального и шиповатого слоёв эпидермиса, интерстициальный отёк сосочкового слоя дермы, скудный лишеноидный инфильтрат).

Перспективным, на наш взгляд, является дальнейшее изучение особенностей патогенеза данных заболеваний, и особенно интересным представляется выявление антигенов макрофагов, зрелых и незрелых дендритных клеток, их количественное соотношение с CD4 и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитами как в эпидермисе, так и в дерме. Ввиду того что вопросы об этиологии и патогенезе КПЛ и ЛРК остаются дискуссионными, выявление роли зрелых и незрелых дендритных клеток в механизмах развития данных заболеваний позволит ответить на вопросы об антигенной нагрузке в дерме и эпидермисе, а также о длительности персистенции антигена в тканях. Течение обоих заболеваний также во многом зависит от интенсивности и длительности пребывания антигенов в дерме и эпидермисе, потому изучение состава клеточного инфильтрата в динамике представляет наибольшую значимость.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Молочкова Ю.В., Хлебникова А.Н. Клинико-патоморфологические ассоциации красного плоского лишая // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016;19(5):286-90.
2. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Чупров И.Н., Насыров Р.А., Зайцев В.С., Ибрагимов К.У. и соавт. // *Дерматопатология воспалительных заболеваний кожи*. Ташкент: Baktria Press; 2014.
3. Горланов И.А., Лейна Л.М., Мильявская И.Р., Заславский Д.В., Оловьяншиников О.В., Куликова С.Ю. *Детская дерматовенерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
4. Halevy S., Shai A. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(2, Pt 1):249-55.
5. Kerl K. Histopathological patterns indicative of distinct adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:61-78.
6. Payette M.J., Weston G., Humphrey S., Jia De Yu, Holland K.E. Lichen planus and other lichenoid dermatoses: Kids are not just little people. *Clin Dermatol*. 2015;33(6):631-43.
7. Khondker L., Wahab M.A., Khan S.I. Profile of lichen planus in Bangladesh. *Mymensingh Med J*. 2010;19(2):250-3.
8. Weston G., Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants. *Int J Womens Dermatol*. 2015;1(3):140-9.
9. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Сыдииков А.А., Чупров И.Н., Агаев Р.А.О., Скрек С.В. и соавт. *Иллюстрированное руководство клинической диагностики по профессору Родионову*, М.: Издательский дом «Граница»; 2018.
10. Peter J.G., Lehloeny R., Dlamini S., Risma K., White K.D., Konvinse K.C., Phillips E.J. Severe delayed cutaneous and systemic reactions to drugs: A global perspective on the science and art of current practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):547-63.
11. Lage D., Juliano P.B., Metze K., de Souza E.M., Cintra M.L. Lichen planus and lichenoid drug-induced eruption: a histological and immunohistochemical study. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1199-205.
12. Chou S., Hwang S.J., Carlos G., Wakade D., Fernandez-Penas P. Histologic assessment of lichenoid dermatitis observed in patients with advanced malignancies on antiprogramed cell death-1 (anti-PD-1) therapy with or without Ipilimumab. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(1):23-7.

## REFERENCES

1. Molochkova YuV, Khlebnikova AN. Clinical and pathological red flat depriving association. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(5):286-90. (in Russian)
2. Rodionov AN, Zaslavsky DV, Chuprov IN, Nasyrov RA, Zaitsev VS, Ibragimov KU, et al. *Dermatopathology of inflammatory skin diseases*. Tashkent: Baktria Press; 2014. (in Russian)
3. Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR, Zaslavsky DV, Olovyanishnikov OV, Kulikova SYu. *Children's dermatovenerology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (in Russian)
4. Halevy S, Shai A. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(2, Pt 1):249-55.
5. Kerl K. Histopathological patterns indicative of distinct adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:61-78.
6. Payette MJ, Weston G, Humphrey S, Jia De Yu, Holland KE. Lichen planus and other lichenoid dermatoses: Kids are not just little people. *Clin Dermatol*. 2015;33(6):631-43.
7. Khondker L, Wahab MA, Khan SI. Profile of lichen planus in Bangladesh. *Mymensingh Med J*. 2010;19(2):250-3.
8. Weston G, Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants. *Int J Womens Dermatol*. 2015;1(3):140-9.
9. Rodionov AN, Zaslavsky DV, Sidikov AA, Chuprov IN, Agaev RA, Skrek SV, et al. *Illustrated clinical diagnostic guide by Professor Rodionov*, Moscow, Publishing house "Granitsa"; 2018. (in Russian)
10. Peter JG, Lehloeny R, Dlamini S, Risma K, White KD, Konvinse KC, Phillips EJ. Severe delayed cutaneous and systemic reactions to drugs: A global perspective on the science and art of current practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):547-63.
11. Lage D, Juliano PB, Metze K, de Souza EM, Cintra ML. Lichen planus and lichenoid drug-induced eruption: a histological and immunohistochemical study. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1199-205.
12. Chou S, Hwang SJ, Carlos G, Wakade D, Fernandez-Penas P. Histologic assessment of lichenoid dermatitis observed in patients with advanced malignancies on antiprogramed cell death-1 (anti-PD-1) therapy with or without Ipilimumab. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(1):23-7.

Снарская Е.С., Семенчук Ю.А.

## Гендерные и клинко-топографические особенности поражения аногенитальной зоны у больных при ограниченной склеродермии

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

**АКТУАЛЬНОСТЬ:** В настоящее время отмечается увеличение числа поражений кожи аногенитальной локализации, что представляет собой «молчаливую» эпидемию как в связи с неуклонным ростом встречаемости данной патологии, так и с междисциплинарным аспектом этой проблемы.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В статье впервые представлены данные клинко-морфологического анализа 104 пациентов с различными клиническими вариантами ограниченной склеродермии, на основании которых описаны основные фенотипические и гендерные клинко-топографические особенности поражений аногенитальной зоны.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** Склероатрофический лишай является одним из клинических вариантов ограниченной склеродермии, который характеризуется поражением слизистых оболочек наружных половых органов как у женщин, так и у мужчин. Поражения подобной локализации поздно и часто ошибочно диагностируются специалистами смежных дисциплин (акушерами-гинекологами, урологами, семейными врачами, аллергологами, косметологами), что приводит к высоким рискам развития генито-уринарного синдрома.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Развитие склероатрофических поражений в аногенитальной зоне сопровождается выраженной клинической симптоматикой, включающей зуд, болевые ощущения разной интенсивности, дизурию, диспареунию и значительную сексуальную дисфункцию.

**Ключевые слова:** аногенитальная локализация склероатрофических поражений; склероатрофический лишай вульвы; лишай полового члена; генитоуринарный синдром; ограниченная склеродермия.

**Для цитирования:** Снарская Е.С., Семенчук Ю.А. Гендерные и клинко-топографические особенности поражения аногенитальной зоны у больных с различными формами ограниченной склеродермии // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(3):165-73. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48930>

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.06.2020

Принята к печати 23.07.2020

*Snarskaya E.S., Semenchak Yu.A.*

### Gender, clinical and topographic features of the localized scleroderma lesions in anogenital area

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

**BACKGROUND:** Currently, there is an increase in the number of skin lesions of anogenital localization, which is a “silent” epidemic, both due to the steady increase in the incidence of this pathology, and the interdisciplinary aspect of this problem.

**MATERIALS AND METHODS:** In the article, the authors first analyzed and presented the data of clinical and morphological analysis of 104 patients with various clinical variants of limited scleroderma, on the basis of which the main phenotypic and gender-specific clinical and topographical features of anogenital zone lesions in this group of patients are presented.

**RESULTS:** Scleroatrophic lichen is one of the clinical variants of limited scleroderma, which is characterized by damage to the mucous membranes of the external genitals in both women and men. Lesions of such localization are late and often mistakenly diagnosed by specialists of related disciplines (obstetricians, gynecologists, urologists, family doctors, allergists, cosmetologists), which leads to high risks of developing genitourinary syndrome.

#### Для корреспонденции:

Семенчук Юлия Александровна, аспирант кафедры кожных венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия. E-mail: [julia19921992@bk.ru](mailto:julia19921992@bk.ru)

#### For correspondence:

Yulia A. Semenchak, postgraduate of Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. E-mail: [julia19921992@bk.ru](mailto:julia19921992@bk.ru)

#### Information about the authors:

Snarskaya E.S., <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>; Semenchak Yu.A., <https://orcid.org/0000-0002-6608-0301>

**CONCLUSIONS:** *The development of scleroatrophic lesions in the anogenital zone is accompanied by pronounced clinical symptoms, including: itching, pain of varying intensity, dysuria, dyspareunia and significant sexual dysfunction.*

**Keywords:** *anogenital localization of scleroatrophic lesions; scleroatrophic lichen of the vulva; penile lichen; genitourinary syndrome; limited scleroderma.*

**For citation:** Snarskaya ES, Semenchuk YuA. Gender and clinical-topographic features of the lesions in the anogenital area of patients with various forms of localized scleroderma. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(3):165-73. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48930>

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

Received 17 June 2020  
Accepted 23 July 2020

В настоящее время дерматозы аногенитальной локализации представляют собой «молчаливую» эпидемию, так как число больных с данной патологией неуклонно растёт [1–11]. Особенность локализации процесса в аногенитальной зоне приводит не только к трудностям диагностики и дифференциально-диагностическим ошибкам, но и к ошибочной тактике ведения больных. Особый интерес представляет собой одна из форм ограниченной склеродермии – склероатрофический лишай, который способен поражать аногенитальную зону [1–11].

Склероатрофический лишай (СЛ) является клинической разновидностью ограниченной склеродермии и представляет собой хроническое аутоиммунное мультифакториальное заболевание с прогредиентным характером течения и прогрессирующим поражением соединительной ткани по типу облитерирующего эндоартериолита [1–6].

Распространённость заболевания колеблется от 0,1 до 1,7%, при этом СЛ у женщин встречается чаще, чем у мужчин, в соотношении 3:1 [7, 8]. А. Goldstein и соавт. [8] установили, что распространённость СЛ вульвы в общей гинекологической практике составляет 1,7%. Отмечается, что частота диагностирования поражения аногенитальной зоны СЛ в практике гинекологов составляет 69%, у дерматологов – 14%, у врачей общей практики – 12%, у урологов – 5% всех случаев СЛ. В Европе аногенитальный СЛ встречается в любом возрасте и у обоих полов. Соотношение мужчин и женщин варьирует от 1:3 до 1:10 на 100 тыс. населения [9]. В США распространённость аногенитального СЛ ежегодно на 1 млн населения составляет 150–200 и 70–100 случаев среди женщин и мужчин соответственно [10]. Поскольку аногенитальный СЛ может протекать бессимптомно и не всегда выявляется при врачебном осмотре, распространённость именно этой локализации может быть значительно выше, чем сообщается.

СЛ может носить как изолированный характер, так и иметь широкое распространение не только на кожный покров, но и на аногенитальную зону. Поражения зоны гениталий чаще встречаются у женщин, при этом диагностируется довольно поздно, уже в климактерическом и/или постклимактери-

ческом периоде. Склероатрофические поражения аногенитальной области часто развиваются незаметно для пациентов и нередко сочетаются с другими клиническими формами ограниченной склеродермии – бляшечной, линейной, атрофодермией Пазини–Пьерини, генерализованной пятнистой морфеа (от *лат. morphea*) [1–3, 11, 12].

Вопросы этиологии и патогенеза СЛ не до конца изучены, однако отмечается важная роль нейроэндокринных, инфекционных факторов, изменений иммуноаллергической реактивности, а также генетической предрасположенности [13–19]. Среди нейроэндокринных факторов важную роль играют угнетение активности гипофизарно-надпочечниковой системы, дисфункция щитовидной и половых желёз [13]. Значительная роль в патогенезе развития СЛ, так же как и при других вариантах ограниченной склеродермии, отводится аутоиммунному механизму. Большой интерес представляют факты выявленной ассоциации СЛ с рядом аутоиммунных заболеваний, таких как гнездная алопеция, витилиго, аутоиммунный тиреоидит, пернициозная анемия, системная красная волчанка, сахарный диабет 1-го типа [14]. Изменение иммуноаллергической реактивности проявляется в виде реакции организма на проникновение гетерогенных белков во время вакцинации, переливания крови, введения сыворотки и других медикаментов [15, 16]. Инфекционная теория подразумевает, что в ряде случаев болезнь возникает после перенесённых острых инфекций (скарлатина, дифтерия) или на фоне целого ряда хронических инфекций (иксодовый клещевой боррелиоз – *Borrelia burgdorferi*, рожистое воспаление). Большой интерес и актуальность представляет анализ ситуации с инфекциями, передающимися половым путём, вирусом папилломы человека, вирусом простого герпеса, с позиций прямой ассоциации аногенитальной локализации склероатрофического процесса и неуклонного роста заболеваемости этими инфекциями в популяции [17–19].

Обращает на себя внимание то, что в ряде случаев поражение половых органов может длительно развиваться бессимптомно и оставаться незаметным для врача, так как осмотр больных ограниченной



**Рис. 1.** Распределение больных склероатрофическим поражением аногенитальной локализации по полу и возрасту.

склеродермией не включает зону половых органов. При прогрессировании заболевания появляются жалобы на изменение цвета кожи, появление участков уплотнения, болезненность, парестезии (ощущения покалывания, «ползающих мурашек»), зуд, выраженную сухость, трещины. В дальнейшем наряду с целым спектром субъективных ощущений появляются *уринарные симптомы*, манифестирующие в виде хронических рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, циститов, *гастроинтестинальные симптомы*, манифестирующие в виде болевых ощущений при дефекации и хронических запоров, а также *гинекологические симптомы* в виде прогрессирующей диспареунии, атрофии клитора и половых губ, сужения стенок и преддверия влагалища, сексуальной дисфункции разной степени выраженности [1–4, 11, 20–23].

Клиническая картина аногенитального СЛ представляет собой нерезко контурированные множественные атрофические бляшки размером от 5 до 20 и более сантиметров в диаметре. Цвет поражённой кожи белесовато-желтоватый с перламутровым или ливидным оттенком, блестит и не собирается в складку. Характер высыпаний имеет выраженную тенденцию к широкому распространению и росту по периферии. Постепенно количество и размер участков атрофии увеличиваются, вскоре они сливаются, сопровождаясь прогрессирующим истончением эпидермиса и развитием атрофии [1–3, 11, 13, 20–24]. Прогрессирование СЛ аногенитальной области у мужчин сопровождается распространением высыпаний на ствол полового члена, крайнюю плоть и область мошонки, ануса, а также приводит к выраженному истончению крайней плоти, сужению и стриктуре уретры, нередко развивается парафимоз, фимоз. Серьёзным осложнением СЛ полового члена является плоскоклеточная карцинома, составляющая до 50% случаев рака соответствующей локализации. [1–4, 11, 13, 20–24]. У женщин прогрессирование СЛ в аногенитальной области приводит к потере анато-



**Рис. 2.** Склероатрофические поражения аногенитальной локализации у больных ограниченной склеродермией.

мической структуры вульвы, её редукции, а также к развитию урогенитального синдрома. Вульва легко травмируется, возникает диспареуния. Складки половых губ уплощаются и сглаживаются, клитор и малые половые губы определить практически не удастся (как и линию Гарта), из-за выраженного склероза тканей вход во влагалище сужается, уменьшаются размеры его преддверия и наружного отверстия мочеиспускательного канала. СЛ вульвы с хроническим гиперкератозом и эрозиями может осложниться плоскоклеточной карциномой [1–3, 13, 19, 20–24].

Прогрессирование заболевания приводит к функциональным нарушениям мочеполовой системы, сексуальной дисфункции, серьёзным косметическим дефектам, что значительно снижает индекс качества жизни больных.

**Цель исследования** – выявить основные гендерные клинико-топографические особенности поражений у больных СЛ аногенитальной локализации при различных клинических разновидностях ограниченной склеродермии.

## Материал и методы

В период с 2017 по 2019 г. в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова под наблюдением находились 104 пациента с различными клиническими формами ограниченной склеродермии (бляшечная склеродермия, линейная склеродермия, склероатрофический лишай, атрофодермия Пазини–Пьерини).

При проведении клинико-морфологического фенотипирования 104 пациентов (86 женщин и 18 мужчин) в возрасте от 20 до 71 (средний возраст  $56 \pm 5$ ) года (**рис. 1**), находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в клинике кожных и венерических болезней им. И.М. Рахманова с диагнозом ограниченной склеродермии, были отобраны пациенты со склероатрофическими поражениями аногенитальной зоны. В эту группу вошли 62 пациента, у 64,5% из них была диагностирована



**Рис. 3.** Больной Н., 55 лет. Бляшечная склеродермия. *a* – поражение кожи перианальной области; *б* – поражение кожи спины.

бляшечная форма склеродермии, у 1,6% – линейная склеродермия, у 33,9% – склероатрофический лихен (**рис. 2**). Склероатрофические поражения аногенитальной локализации выявлены у 51 женщины и 11 мужчин.

Был проведён подробный анализ клинических особенностей характера и степени распростра-



**Рис. 4.** Больная Н., 49 лет. Склероатрофический лихен с поражением больших половых губ и зоны клитора.



**Рис. 5.** Больная К., 51 год. Склероатрофический лихен с поражением больших половых губ, зоны клитора, входа во влагалище, перемизия.

нённости склероатрофических поражений тканей аногенитальной зоны. У 67,7% больных процесс носил сочетанный характер, при котором поражалась гладкая кожа и половые органы (**рис. 3, a, б**), у 32,3% наблюдался изолированный склероатрофический процесс – только в аногенитальной зоне (**табл. 1, рис. 4–15**).

Таблица 1

#### Поражение половых органов при ограниченной склеродермии

Клиническая разновидность	Изолированное поражение половых органов		Сочетанное поражение половых органов и экстрагенитальная локализация очагов		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Бляшечная склеродермия	0	0	29	46,7	40	64,5
Склероатрофический лихен	20	32,3	12	19,4	21	33,8
Линейная склеродермия	0	0	1	1,7	1	1,7
Итого	20	32,3	42	67,7	62	100

Таблица 2

**Особенности локализации поражения половых органов при ограниченной склеродермии у женщин (n = 51)**

Локализация процесса	Поражение половых органов у женщин	
	абс.	%
Лобок	30	65,2
Клитор	33	71,4
Наружное отверстие мочеиспускательного канала	33	71,4
Большие половые губы	39	84,8
Малые половые губы	42	91,3
Вход во влагалище	40	86,8
Промежность	35	76,1
Перианальная область	16	31,4

**Результаты**

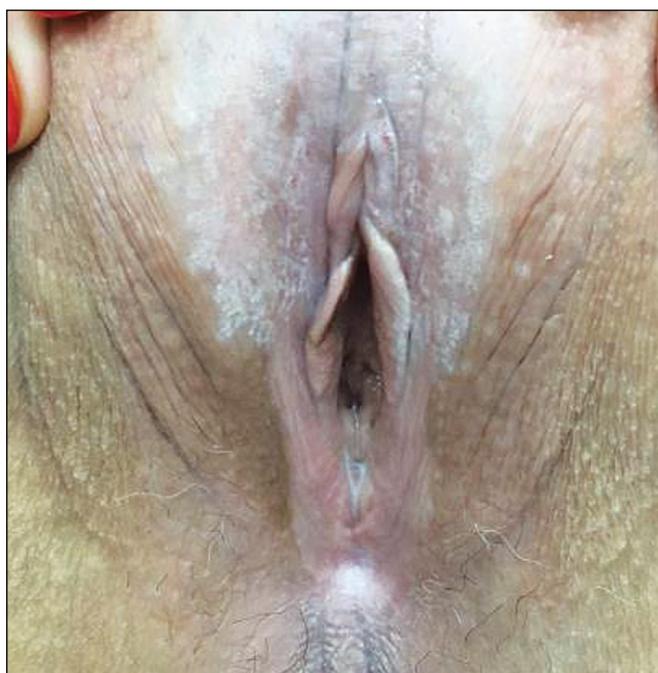
На основании проведённого анализа особенностей топографической локализации склероатрофических поражений в аногенитальной зоне у женщин выявлено, что наиболее часто (68,6% случаев) отмечалось изолированное поражение тканей вульвы.

Сочетанное поражение тканей вульвы и перианальной области наблюдалось у 21,6% больных, изолированное поражение перианальной области – у 9,8%. При анализе топографических особенностей поражений вульварной зоны обращает на себя внимание значительное число случаев склероатрофического поражения ткани малых половых губ и клитора – 91,3 и 71,4% соответственно. Сужение входа во влагалище, поражение преддверия и стенок влагалища отмечено у 86,8%, поражение анатомической структуры больших половых губ – у 84,8%, склероатрофические поражения тканей промежности – у 76,1% пациенток. Значительные склероатрофические изменения в зоне наружного отверстия мочеиспускательного канала выявлены у 71,4% пациенток. Ткани зоны лобка поражены у 65,2%, перианальная область – у 31,4% пациенток (табл. 2; рис. 4–10, 16).

При анализе клинических особенностей характера и степени распространённости склероатрофических поражений тканей аногенитальной зоны у мужчин установлено, что в 72,7% случаев патологическим процессом были затронуты наружные половые органы (ствол полового члена, мошонка), а сочетанное поражение половых органов и перианальной области наблюдалось у 27,3% пациентов. Склероатрофическое поражение головки полового члена выявлено у 81,8%, поражение тканей уздечки – у 54,5%, кожи ствола полового члена – у 27,3%, перианальной области – у 27,3% пациентов (табл. 3; см. рис. 3, а, 11–14, 17).



**Рис. 6.** Больная М., 55 лет. Склероатрофический лихен с поражением больших, малых половых губ, зоны клитора, задней спайки с переходом на зону ануса.



**Рис. 7.** Больная С., 45 лет. Склероатрофический лихен с тотальным поражением гениталий и частичной редукцией тканей влагалища, перимизия ануса.



**Рис. 8.** Больная Д., 57 лет. Склероатрофический лихен с поражением малых половых губ, зоны клитора, задней спайки, промежности, бедренных складок.

Таблица 3

**Особенности локализации поражения половых органов при ограниченной склеродермии у мужчин ( $n = 11$ )**

Локализация процесса	Поражение половых органов у мужчин	
	абс.	%
Головка полового члена	9	81,8
Уздечка	6	54,5
Ствол полового члена	3	27,3
Перианальная область	3	27,3

**Обсуждение**

Для оценки топографической локализации и степени склероатрофических поражений аногенитальной зоны у мужчин и женщин применяется индекс степени поражения и атрофии половых органов и перианальной области. Установлено, что индекс степени поражения и атрофии аногенитальной зоны у 25 (40,3%) больных соответствовал 1-й степени тяжести (от 0 до 7 баллов), у 35 (56,5%) – 2-й степени тяжести (от 7 до 14 баллов), у 3 (4,9%) – 3-й степени тяжести (более 14 баллов).

Индекс степени поражения и атрофии (в баллах) у больных склероатрофическим лихеном аногенитальной локализации соответствовал  $8,1 \pm 2,1$ , у больных склероатрофическим лихеном экстрагенитальной и аногенитальной локализации –  $7,25 \pm 1,3$ , у больных с сочетанием экстрагенитальных очагов бляшечной склеродермии и склероатрофического лихена аногенитальной локализации –  $10,5 \pm 2,5$ , у больного с сочетанием экстрагенитального очага линейной склеродермии и склероатрофического лихена аногенитальной локализации –  $7,25 \pm 1,3$  (табл. 4).

Для оценки степени выраженности негативного влияния заболевания на качество жизни у 62 больных использовали индекс влияния кожного заболевания на качество жизни (Impact of Skin Disease on Daily, ISDL). При склероатрофическом лихене аногенитальной локализации ISDL соответствовал  $11 \pm 5$  баллам, при склероатрофическом лихене экс-



**Рис. 9.** Больная С., 53 года. Сочетание экстрагенитальной и генитальной формы склероатрофического лихена у одной больной.



**Рис. 10.** Больная И., 56 лет. Сочетание экстрагенитальной и генитальной формы склероатрофического лихена у одной больной.

трагенитальной и аногенитальной локализации –  $11 \pm 5$  баллам, при сочетании экстрагенитальных очагов бляшечной склеродермии и склероатрофического лихена аногенитальной локализации –  $21 \pm 5$  баллам, при сочетании экстрагенитального очага линейной склеродермии и склероатрофического лихена аногенитальной локализации –  $6 \pm 2$  баллам, что соответствует значительному снижению качества жизни у всех больных.

Таблица 4

**Динамика показателей индекса степени поражения и атрофии тканей у больных со склероатрофическими поражениями кожи и аногенитальной зоны**

Вид склероатрофического поражения кожи	Индекс степени поражения атрофии тканей, балл
Склероатрофический лихен аногенитальной локализации	$8,1 \pm 5,1$
Склероатрофический лихен экстрагенитальной и аногенитальной локализации	$7,25 \pm 2,5$
Сочетание экстрагенитальных очагов бляшечной склеродермии и склероатрофического лихена аногенитальной локализации	$10,5 \pm 5,5$
Сочетание экстрагенитального очага линейной склеродермии и склероатрофического лихена аногенитальной локализации	$11,25 \pm 1,5$



**Рис. 11.** Склероатрофический лишай с частичным поражением тканей крайней плоти и головки полового члена.



**Рис. 12.** Больной А., 37 лет. Склероатрофический лишай с тотальным поражением кожи ствола, головки полового члена, мочеиспускательного канала.



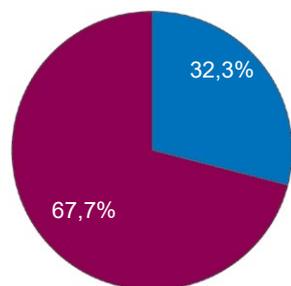
**Рис. 13.** Больной М., 47 лет. Склероатрофический лишай с множественными очагами поражения кожи ствола, мошонки и головки полового члена.



**Рис. 14.** Больной К., 41 год. Склероатрофический лишай ствола и головки полового члена с частичной потерей анатомической структуры органа.

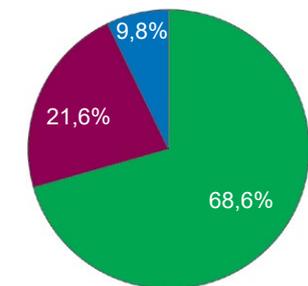
Таким образом, в результате клинко-морфологического мониторинга выявлено 62 (59,6%) пациента с поражением аногенитальной зоны, чаще у женщин (51; 82,9%), чем у мужчин (11; 17,1%). По возрасту больные с поражением половых органов распределились следующим образом: в возрастной медиане от 41 до 50 лет – 17 (27,4%), от 61 до 70 лет –

15 (24,2%) больных, что соответствует периоду пре- и постменопаузы. Также в процессе исследования установлены основные гендерные клиническо-топографические особенности поражений аногенитальной области при ограниченной склеродермии. У 68,6% женщин наблюдалось обширное поражение тканей вульвы, у 21,6% – сочетанное поражение



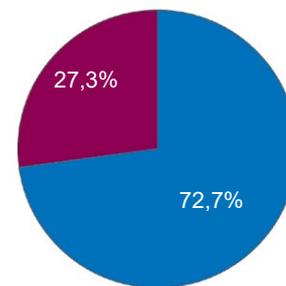
■ Изолированное поражение половых органов  
■ Сочетанное поражение кожи и половых органов

**Рис. 15.** Поражение половых органов при ограниченной склеродермии.



■ Ткани вульвы  
■ Сочетанное поражение кожи и половых органов  
■ Изолированное поражение половых органов

**Рис. 16.** Особенности локализации поражений половых органов при ограниченной склеродермии у женщин (n = 51).



■ Поражение склероатрофическим лишаем наружных половых органов  
■ Сочетанное поражение наружных половых органов и перианальной области

**Рис. 17.** Особенности локализации поражений половых органов при ограниченной склеродермии у мужчин (n = 11).

тканей вульвы и перианальной области, у 9,8% – изолированное поражение перианальной области. У 72,7% мужчин наблюдались поражения наружных половых органов, у 27,3% – сочетанное поражение наружных половых органов и перианальной области. Индекс степени поражения и атрофии в аногенитальной зоне у 40,3% пациентов соответствовал 1-й степени тяжести (от 0 до 7 баллов), у 56,5% – 2-й степени тяжести (от 7 до 14 баллов), у 4,9% – 3-й степени тяжести (более 14 баллов). Также у всех больных склероатрофическим лихеном аногенитальной локализации отмечается увеличение ISDL, что соответствует значительному снижению качества жизни у всех больных.

Важно отметить, что знание основных гендерных клиничко-топографических особенностей поражений аногенитальной области при ограниченной склеродермии имеет важное значение для установления диагноза, так как пациенты с патологией аногенитальной локализации впервые попадают на приём к врачам акушерам-гинекологам, урологам, косметологам и пластическим хирургам, которые нередко ошибочно трактуют эту патологию как косметический дефект гениталий или геронтологическую проблему, а не как склеродермию, требующую системного подхода и лечения, а также особого внимания ввиду высоких рисков развития осложнений при отсутствии адекватной своевременной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Семенчук Ю.А., Снарская Е.С. Склероатрофический лихен // *Врач*. 2018;8:26-34.
- Семенчук Ю.А. Склероатрофический лихен – современные данные об этиологии, патогенезе, особенностях клинического течения и лечения // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2019;22(3-4):73-85.
- Семенчук Ю.А., Снарская Е.С. Высыпания аногенитальной локализации // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2019;22(3-4):вклейка.
- Игнатовский А.В., Агакишизаде Н.Э. Склероатрофический лихен вульвы и генитоуринарный синдром: вопросы диагностики и лечения // *Медицинский алфавит*. 2019;1(7):39-41.
- Pugliese J.M., Morey A.F., Peterson A.C. Lichen sclerosis: Review of the literature and current recommendations for management. *J Urol*. 2007;178(6):2268-76.
- Галлямова Ю.А. Очаговая склеродермия // *Лечащий врач*. 2008;5:46-7.
- Higgins C.A., Cruickshank M.E. A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosis. *J Obstet Gynaecol* 2012;32(3):271-5.
- Goldstein A.T., Marinoff S.C., Christopher K., Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosis in a general gynecology practice. *J Reprod Med*. 2005;50(7):477-80.
- Kirtschig G., Becker K., Gunthert A., Jasaitiene D., Cooper S, Chi C.C., et al. Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) Lichen sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(10):e1-43.
- Nelson D.M., Peterson A.C. Lichen sclerosis: epidemiological distribution in an equal access health care system. *J Urol*. 2011;185(2):522-5.
- Семенчук Ю.А., Снарская Е.С. Склероатрофический лихен // *Медицинский алфавит*. 2019;26(2):12-4.

- Naswa S., Marfatia Y.S. Physician-administered clinical score of vulvar lichen sclerosis: A study of 36 cases. *Indian J Sex Transm Dis*. 2015;36(2):174-7.
- Fistarol S.K., Itin P.H. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(1):27-47.
- Kreuter A., Kryvosheyeva Y., Terras S., Moritz R., Mollenhoff K., Altmeyer P., et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosis in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(2):238-41.
- Mlika B.R., Kenani N., Bardi T., Hammani H., Hichri J., Haouet S., et al. Morphea profunda in a young infant after hepatitis B vaccination. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(6):1111-2.
- Довжанский С.И. Клиничко-иммунологические параллели при ограниченной и системной склеродермии // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2002;5(2):22-30.
- Aide S., Lattario F.R., Almeida G., Chulvis do Val I., da Costa Carvalho M., et al. Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosis. *J Low Genit Tract Dis*. 2010;14(4):319-22.
- Реуцкая М.А., Кулинич С.И. Роль инфекций в генезе заболеваний вульвы // *Сибирский медицинский журнал*. 2010;6:239-42.
- Van de Nieuwenhof H.P., van der Avoort I.A., de Hullu J.A. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;68(2):131-56.
- Кряжева С.С., Ромашкина А.С. Поражение наружных половых органов при различных формах ограниченной склеродермии // *Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии*. 2009;(6):49-50.
- Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Карта «Белых пятен»: ориентация на местности // *Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2015;(4):92-9.
- Уфимцева М.А., Ефимова М.С., Вишневская И.Ф. Склероатрофический лихен (крауроз) как междисциплинарная проблема // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(6):108-12.
- Панкратов В.Г., Раковская Е.И., Хартоник А.А., Рабчинская О.М., Гумбар С.А., Потапюк В.А. Склероатрофический лихен: клиника, диагностика, лечение // *Медицинский журнал*. 2014;3(49):36-41.
- Снарская Е.С., Семенчук Ю.А. Склероатрофический лихен аногенитальной локализации: клиничко-морфологические, дифференциально-диагностические особенности и комплексный метод лечения // *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2019;3(12):9-13.

#### REFERENCES

- Semenchak YuA., Snarskaya ES. Scleroatrophic lichen. *Doctor. Russian Journal*. 2018;(8):26-34. (in Russian)
- Semenchak YuA. Scleroatrophic lichen – current data on the etiology, pathogenesis, features of clinical course and treatment. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2019;22(3-4):73-85. (in Russian)
- Semenchak YuA., Snarskaya ES. Rashes of anogenital localization. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2019;22(3-4):insert. (in Russian)
- Ignatovsky AV, Agakishizade NE. Vulvar scleroatrophic lichen and genitourinary syndrome: issues of diagnosis and treatment. *Medical Alphabet. Russian Journal*. 2019;1(7):39-41. (in Russian)
- Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosis: Review of the literature and current recommendations for management. *J Urol*. 2007;178(6):2268-76.
- Gallyamova YuA. Focal scleroderma. *Attending doctor. Russian Journal*. 2008;(5):46-7. (in Russian)
- Higgins CA, Cruickshank ME. A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosis. *J Obstet Gynaecol* 2012;32(3):271-5.

8. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosis in a general gynecology practice. *J Reprod Med.* 2005;50(7):477-80.
9. Kirtschig G, Becker K, Gunthert A, Jasaitiene D, Cooper S, Chi CC, et al. Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) Lichen sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(10):e1-43.
10. Nelson DM, Peterson AC. Lichen sclerosis: epidemiological distribution in an equal access health care system. *J Urol.* 2011;185(2):522-5.
11. Semenchak YuA, Snarskaya ES. Lichen lichen sclerosis. *Medical Alphabet. Russian Journal.* 2019;26(2):12-4. (in Russian)
12. Naswa S, Marfatia YS. Physician-administered clinical score of vulvar lichen sclerosis: A study of 36 cases. *Indian J Sex Transm Dis.* 2015;36(2):174-7.
13. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(1):27-47.
14. Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S, Moritz R, Mollenhoff K, Altmeyer P, et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosis in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(2):238-41.
15. Mlika BR, Kenani N, Bardi T, Hammani H, Hichri J, Haouet S, et al. Morphea profunda in a young infant after hepatitis B vaccination. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(6):1111-2.
16. Dovzhansky SI. Clinical and immunological parallels with limited and systemic scleroderma. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2002;5(2):22-30. (in Russian)
17. Aide S, Lattario FR, Almeida G, Chulvis do Val I, da Costa Carvalho M, et al. Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosis. *J Low Genit Tract Dis.* 2010;14(4):319-22.
18. Reutskaya MA, Kulinich SI. The role of infections in the genesis of vulvar diseases. *Siberian Medical Journal. Russian Journal.* 2010;(6):239-42. (in Russian)
19. Van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;68(2):131-56.
20. Kryazheva SS, Romashkina AS. Damage to the external genitalia in various forms of limited scleroderma. *Actual issues of dermatovenerology and dermatooncology. Russian Journal.* 2009;(6):49-50. (in Russian)
21. Gorbunova EA, Apolikhina IA. Map of "White Spots": orientation on the ground. *Status Praesens. Russian Journal. Gynecology, obstetrics, barren marriage.* 2015;(4):92-9. (in Russian)
22. Ufimtseva MA, Efimova MS, Vishnevskaya IF. Lichen sclerosis et atrophicus (kraurosis vulvae) as an interdisciplinary problem. *Gynecology, obstetrics and perinatology. Russian Journal.* 2019;18(6):108-12. (in Russian)
23. Pankratov VG, Rakovskaya EI, Hartonik AA, Rabchinskaya OM, Gumbar SA, Potapyuk VA. Scleroatrophic lichen: clinic, diagnosis, treatment. *Medical Journal. Russian Journal.* 2014;(3):36-41. (in Russian)
24. Snarskaya ES, Semenchak YuA. Anogenital lichen sclerosis: clinicopathologic, differential diagnostic features and complex treatment method. *Russian Medical Review. Russian Journal.* 2019;3(12):9-13. (in Russian)

Соколова Т.В., Давиденко М.С., Малярчук А.П.

## Можно ли отождествлять комплаенс и приверженность к терапии? Мнение экспертов

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», г. Москва, Россия

*В настоящее время термины «комплаенс» и «приверженность» часто используют в медицинской литературе. Проблема комплаенса/приверженности пациентов к терапии – основа комплекса взаимоотношений врач–пациент. Термины используют специалисты разного профиля для оценки эффективности терапии. В данной публикации изучено мнение специалистов, можно ли отождествлять комплаенс и приверженность к терапии. Систематизированы факторы, определяющие комплаенс/приверженность больных к лечению независимо от нозологических форм заболевания. Ранжированы на четыре группы факторы неприверженности к терапии, связанные с заболеванием, больным, врачом и лечением.*

**Ключевые слова:** комплаенс; приверженность; факторы приверженности и неприверженности к терапии.

**Для цитирования:** Соколова Т.В., Давиденко М.С., Малярчук А.П. Можно ли отождествлять комплаенс и приверженность к терапии? Мнение экспертов // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(3):174-81. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48902>

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

Поступила 07.06.2020

Принята к печати 23.07.2020

*Sokolova T.V., Davidenko M.S., Malyarchuk A.P.*

## Is it possible to identify compliance and adherence to therapy? Experts opinion

Moscow State University of Food Production, Moscow, Russian Federation

*Today, the terms “compliance and adherence” are often used in the medical literature. The problem of patient compliance/adherence to therapy is the basis of the physician–patient relationship complex. The study of this complex is used by specialists with various profiles to assess the effectiveness of therapy. This publication has studied the opinion of specialists when answering the following question: “Is it possible to identify compliance and adherence to therapy?” The factors determining the compliance/adherence of patients to treatment regardless of nosological forms of the disease are systematized. A total of four groups of factors of nonadherence to therapy associated with the disease, patient, doctor, and treatment were identified in this study.*

**Key words:** compliance; adherence; factors of adherence and to nonadherence to therapy.

**For citation:** Sokolova TV, Davidenko MS, Malyarchuk AP. Is it possible to identify compliance and adherence to therapy? Experts opinion. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(3):174-81. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48902>

*Acknowledgments.* The study had no sponsorship.

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

Received 07 June 2020

Accepted 23 July 2020

### Для корреспонденции:

*Малярчук Александр Петрович*, доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» Минобрнауки, Москва, Россия. E-mail: [2236779@mail.ru](mailto:2236779@mail.ru)

### For correspondence:

*Alexandr P. Malyarchuk*, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases with a Cosmetology Course of Medical Institute of Continuing Education of Moscow State University of Food Production, Moscow, Russian Federation. E-mail: [2236779@mail.ru](mailto:2236779@mail.ru)

### Information about the authors:

Sokolova T.V., <https://orcid.org/0000-0002-5450-4218>; Davidenko M.S., <https://orcid.org/0000-0001-9999-5244>; Malyarchuk A.P., <https://orcid.org/0000-0003-2559-846X>

## Актуальность

Приверженность больных к лечению, по мнению специалистов Всемирной организации здравоохранения, является важным критерием эффективности системы оказания медицинской помощи населению, а её улучшение – лучшая инвестиция при подготовке программ совершенствования медицинской помощи больным с хронической патологией [1]. В соответствии с этим проблема сотрудничества врача и больного в последние годы приобретает всё большую актуальность и становится камнем преткновения современной медицины, так как выполнение режима приёма препаратов и соблюдение предписаний врача больным являются решающим фактором успеха или неуспеха лечения [2, 3]. Теоретические и практические аспекты проблемы приверженности пациентов к терапии отражены в многочисленных публикациях фармакологов и врачей различных специальностей [2, 4–10]. Основной стержень данной проблемы – комплекс взаимоотношений врач–пациент. Подтверждает это фраза знаменитого врача Гиппократа: «Только тогда врач может вылечить больного, когда тот захочет этого». Аналогичное высказывание принадлежит другому не менее знаменитому врачу Парацельсу: «Три вещи образуют медицину: болезнь, больной и врач. Любое врачебное искусство будет напрасным, если больной не будет сотрудничать со своим врачом» [11]. При отсутствии взаимопонимания между врачом и пациентом формируется порочный круг. Несоблюдение режима терапии приводит к снижению её эффективности, т.е. бесполезным становится даже самое эффективное лекарство. В результате болезнь часто рецидивирует, приобретает более тяжёлое течение, у больных формируется депрессия. Это приводит к многократной коррекции лечения, назначению новых лекарств, необходимости дополнительных расходов на их приобретение, назначению консультаций смежных специалистов. Врач разочаровывается в успехе лечения, снижается его профессиональный интерес к пациенту, создаётся впечатление «бесперспективности» больного. А у пациента формируется недоверие к профессионализму врача, происходит дискредитация веры в медицину и систему медицинской помощи [12].

В то же время даже в развитых странах рекомендации врача выполняют только 50% больных различными хроническими заболеваниями [13]. Данная проблема очень актуальна для развивающихся стран. Там на первое место помимо личностных проблем ставится низкий материальный уровень населения, ограничивающий его доступ к медицинской помощи и лекарствам [1]. В США эффективность лечения регистрируется всего у 30% больных, что объясняют низким уровнем комплаенса. Затраты на стационарное лечение, обусловленные плохой приверженностью больных к те-

рапии, в США составляют до 100 млрд долларов в год [14]. При анализе публикаций, посвящённых данной проблеме, за 50 лет установлено, что 25–40% пациентов не были привержены к лечению [15].

В России проблему приверженности к терапии изучают врачи разных специальностей – кардиологи и терапевты [11, 16–21], эндокринологи [21], пульмонологи [22], фтизиатры [23, 24], психиатры [4, 25, 26], гастроэнтерологи [27], невропатологи [28], дерматовенерологи [8, 29–36].

**Цель исследования** – по данным литературы изучить мнение специалистов, можно ли отождествлять комплаенс и приверженность к терапии; систематизировать факторы, определяющие комплаенс (приверженность) независимо от нозологических форм заболевания; ранжировать факторы неприверженности к терапии.

Статья базируется на анализе 61 литературного источника, в том числе 18 зарубежных авторов. Для подбора литературы использованы поисковые системы сети Интернет Google Scholar, Cyberleninka, eLibrary, Sigla, PubMed. Приверженность больных к терапии с дерматозами различного генеза (дерматофитии стоп, акне, атопический дерматит) изучается профессорско-преподавательским составом нашей кафедры и фармации с 2017 г.

В настоящее время в литературе дискутируется вопрос: «Можно ли отождествлять термины "приверженность" и "комплаентность"». В толковом словаре русского языка под редакцией Д.Н. Ушакова [37] даётся следующее определение «приверженности» – «верность, преданность кому/чему-нибудь», а в толковом словаре С.И. Ожегова, Н.Ю. Шведова [38] – «преданный кому-нибудь, целиком отдающийся чему-нибудь».

Термин «комплаенс» стал использоваться в медицине во второй половине XX века по предложению D. Sackett и R. Haynes [39]. COMPLIANCE (от англ. *compliance* происходит от глагола *to comply*, что означает *исполнять, согласие, соответствие*). В Оксфордском словаре английского языка комплаенс означает действие в соответствии с указанием или повиновением [40]. Иными словами, приверженность и комплаенс близки по смыслу – верность/исполнение/согласие. Их можно трактовать как верность назначенному врачом лечению или согласие исполнять его рекомендации. Это акцентирует внимание на факт участия пациента в лечении, а не слепого следования рекомендациям врача. В широком смысле приверженность/комплаенс можно обозначить как двухстороннее совпадение желания пациента в плане приёма лекарств, выполнения медицинских процедур и т.д. с рекомендациями врача [4, 20]. Не случайно в русскоязычной литературе можно встретить и другие определения комплаенса – «сотрудничество», «доверие», «согласие», «взаимопонимание» [4, 11],

а у зарубежных авторов – «adherence» (строгое соблюдение правил и требований), «therapeutic alliance» (терапевтический союз) и «concordance» (согласие с назначенным лечением) [41, 42]. Королевское фармацевтическое общество Великобритании заменило термин «compliance» на «concordance». Также предлагалось использовать термины «терапевтический альянс», «согласие с медицинскими рекомендациями», «приверженность терапии», «терапевтическое сотрудничество». Однако термины «комплаенс» и «приверженность» в настоящее время используют для описания поведения больных при выполнении назначений врача.

Обсуждение вопроса об однозначности терминов «комплаенс», «приверженность» и «согласование» приводится в публикации С.И. Пиманова и соавт. [9]. COMPLAENС определяется как поведение пациента, соответствующее рекомендациям врача. В данном случае процесс назначения лечения – это приоритет врача, который не предполагает какого-либо его согласования с пациентом, а только убеждение последнего в необходимости и правильности терапии. Приверженность – это приём лекарственных средств, соблюдение диеты и выполнение мероприятий по изменению образа жизни в соответствии с медицинскими рекомендациями, причём пациент исходно соглашается следовать таким назначениям [1]. СОГЛАСОВАНИЕ – это выполнение больным договорённости, достигнутой между ним и медицинским работником в отношении лечения. В этом случае врач, назначая лечение, учитывает пожелания, возможности и убеждения пациента. Пациент, в свою очередь, собирается следовать рекомендациям врача [41]. Если термины «комплаенс» и «приверженность» являются традиционными [1], то «согласование» – относительно новый термин, не имеющий в русскоязычной литературе «стойкого» перевода. Он применяется в основном в Великобритании и часто используется в качестве синонима к терминам «приверженность» или «комплаенс». Национальный координационный центр Великобритании (National Coordinating Centre for the Service Delivery and Organisation, NCCSDO), объединяющий ведущих специалистов в области медицины, фармации и этики, признал, что три указанных термина в настоящее время можно применять как взаимозаменяемые.

Таким образом, COMPLAENС (приверженность) в медицине считается «терапевтическим инструментом», обеспечивающим заинтересованность пациента в процессе лечения, что способствует адекватному выполнению врачебных рекомендаций и позволяет объективно судить об эффективности лечения [43]. Например, больные, приверженные к лечению антибиотиками, обладают большей осведомленностью об их свойствах и используют их реже других пациентов и только по назначению врача [44].

Для изучения COMPLAENС/приверженности пациентов к терапии всеми специалистами используется как Шкала Мориски–Грина (D. Morisky, L. Green, D. Levine, 1986), так и авторские варианты опросников, позволяющие целенаправленно, с учётом медицинской специальности оценить факторы риска неприверженности больных к терапии, связанные с заболеванием, врачом, больным и лечением. Шкала Мориски–Грина включает 9 вопросов, касающихся отношения пациента к приёму лекарственных препаратов. В отечественной литературе COMPLAENС нередко отождествляют только с качеством того или иного лекарственного средства, указываются его характеристики, повышающие приверженность больных к терапии (наличие нескольких лекарственных форм препарата, удобная для употребления расфасовка, минимальная кратность назначения, отсутствие запаха и т.п.). Однако термин «комплаенс», как указано выше, имеет более ёмкое определение.

Данные литературы свидетельствуют, что больные в большей степени доверяют врачам, умеющим подробно и в доступной форме дать информацию об их болезни, методах лечения, его эффективности. Врач обязательно должен быть внимательным и неравнодушным [45, 46]. Доверие врачу и взаимопонимание позволяют свести к минимуму нарушения предписанных рекомендаций [47]. К сожалению, данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о низком уровне приверженности к терапии больных с различными заболеваниями – от 30 до 70% [48, 49], в то время как наиболее оптимальным является показатель 80–100% [11].

Особый интерес представляют совместные исследования проблемы приверженности к терапии врачей различных специальностей с психиатрами и клиническими фармакологами. Так, при изучении приверженности к терапии женщин, страдающих раком молочной железы, онкологами и психиатрами отмечено, что значимыми факторами являются когнитивные, эмоциональные особенности приверженности к терапии и значение стратегии совладающего поведения [3]. Среди когнитивных факторов, способствующих сильной приверженности к терапии, отмечен высокий уровень доверия медицинскому персоналу, принятие болезни, высокий уровень самоэффективности в её преодолении. Эмоциональные факторы связаны с умеренным уровнем страха и тревоги за возможность прогрессирования заболевания. Именно они способствуют мотивации пациента на выполнение всех рекомендаций врача. Стратегия совладающего поведения представляет собой усилия, направленные на преодоление трудностей, возникших у больного при тяжёлом течении заболевания. В целом большинство пациенток с раком молочной железы демонстрировали адаптивные стратегии совладающего поведения, что способствовало

формированию оптимизма. Психологические факторы, снижающие комплаентность, коррелировали с низким уровнем доверия лечащему персоналу, беспомощностью в отношении болезни, низкой самооценкой в её преодолении, выраженным страхом возможности прогрессирования заболевания.

Впервые в дерматологической практике оценка приверженности к лечению больных микозами стоп дана с учётом ряда клинических критериев [46]. Авторы применили нестандартный подход к оценке приверженности к терапии с использованием Spearman Rank Order Correlations, что позволило провести многофакторный анализ ситуации. Так, «максимальный уровень приверженности зарегистрирован у лиц пожилого (2,4 балла) и старческого (2,0 балла) возрастов, минимальный – у трудоспособного населения (1,4 балла). Уровень приверженности был выше при наличии онихомикоза, лёгких вариантах течения микоза стоп, отсутствии осложнений. Значение показателя достоверно возрастало с увеличением числа применяемых ранее топических антимикотиков (ТА) – от 1,8 (один ТА) до 2,5 балла (три и более ТА) ( $p < 0,05$ ). Приверженность к терапии зависела от понимания рекомендаций врача и характеристики лекарственных препаратов (эффективность / безопасность / качество). На уровень комплаенса оказывала влияние и внутренняя убежденность пациента в правильности собственного выбора. Стоимость лекарственных препаратов для больного была несущественной».

Приверженность к лечению включает два значимых компонента – длительность курса терапии и точность (аккуратность) выполнения предписанных врачом схем лечения, в том числе пропуск дозы (так называемые «лечебные каникулы» сроком на 3 дня и более) [11]. Эти компоненты по-разному значимы в определённых клинических ситуациях. Так, при хронических заболеваниях, каковым является атопический дерматит, значение играет продолжительность курса терапии, а при остром течении заболевания, например при отёке Квинке, – строгое соблюдение режима приёма препаратов. Больного важно убедить, что фармакотерапия хронических заболеваний – длительная, а иногда и пожизненная, а её влияние на различные звенья патогенеза не имеет сиюминутного подтверждения [50]. Результаты метаанализа 21 рандомизированного контролируемого исследования, включившего более 46,5 тыс. больных различными соматическими заболеваниями, свидетельствуют, что хорошая приверженность к лечению статистически значимо сопровождалась снижением общей смертности [1].

Количественную оценку приверженности пациента к лечению проводят путём определения процента времени, в течение которого больной принимает предписанную дозу препарата. Хорошей при-

верженностью считается показатель 80–100%, неудовлетворительной – ниже 70–80%. Если больной вдруг самостоятельно принимает дополнительную дозу препарата, то приверженность может быть и более 100% [11].

В источниках литературы описано более 200 факторов, определяющих приверженность больных к лечению при многочисленных соматических заболеваниях [16, 51], в связи с чем разные авторы предприняли попытку систематизировать их по группам. Так, в обобщённом виде факторы, влияющие на комплаенс (приверженность к терапии), сформулированы при его изучении у больных хроническим эрозивным гастритом [27]. Они обозначены как «финансовая готовность оплачивать лечение», «медико-социальная адаптированность и коммуникабельность пациента», «отсутствие приверженности к лечению нетрадиционными методами», «информированность, удовлетворённость назначенным лечением», «доверие к тактике и стратегии лечащего врача», «отсутствие склонности к медико-социальной изоляции», «результативность ранее проведённой терапии».

Без привязки к нозологической форме заболевания в обобщённом виде их систематизировали российские учёные под руководством С.И. Пиманова [9]:

- Личностно-психологические особенности пациента: гендерные характеристики, этническая принадлежность, образование, сохранность личности, убеждения, отношение к жизни как к ценности, вера в будущее, отношение к медицине и лечению, способность понять назначения врача, знание о последствиях заболевания, методах его лечения и прогнозе.
- Общественно-экономические: система здравоохранения в стране, уровень жизни общества и социальной группы, к которой принадлежит пациент, менталитет общества.
- Социально-экономические особенности пациента: социально-экономический статус, принадлежность к социальной группе с определёнными референтными ценностями и мировоззрением, доход, стоимость лечения.
- Клинические проявления основного заболевания, на которое нацелено лечение: наличие сопутствующих заболеваний, вызывающих необходимость их терапии или препятствующих применению лекарственных средств, и их общее количество.
- Личность врача: авторитет, квалификация, способность объяснить ситуацию, создать мотивацию к лечению; особенности лекарственного средства – информация о нём, знание правил его приёма, форма, дозировка, кратность приёма, сложность схемы лечения, переносимость, побочные явления от приёма и вкус препарата.

В то же время для врачей особенно значимы факторы неприверженности к терапии. Анализ

Таблица

Факторы, связанные		с лечением
с заболеванием	с больным	с врачом
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хроническое заболевание</li> <li>• Выраженность клинических симптомов и скорость их развития</li> <li>• Отсутствие немедленного результата при нарушении режима или низкой дисциплине</li> <li>• Сопутствующая патология</li> <li>• Наличие противопоказаний для использования необходимых системных препаратов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отрицание наличия болезни при отсутствии видимых симптомов</li> <li>• Молодой возраст, мужской пол, социальный статус</li> <li>• Низкий уровень образования, частая смена врачей</li> <li>• Доход пациента</li> <li>• Психологические особенности пациента, депрессия</li> <li>• Социальная изоляция и психиатрическая патология</li> <li>• Непонимание целей терапии и назначений врача</li> <li>• Непонимание факторов риска заболевания и его возможных последствий при отсутствии лечения</li> <li>• Недостаточная вовлечённость пациента в лечение</li> <li>• Несоблюдение предписаний врача</li> <li>• Отрицательная информация на проводимую терапию в средствах массовой информации</li> <li>• Личный негативный опыт и отрицательные результаты на проводимую терапию у родственников</li> <li>• Затруднения у больного в самообслуживании из-за наличия проблем со зрением, неврологических симптомов, например стероидофобии</li> <li>• Наличие фармакофобии, например стероидофобии</li> <li>• Интерес к паранаучным методам лечения</li> <li>• Плохая память и неспособность к концентрации внимания</li> <li>• Завышенные ожидания пациента от эффективности лечения</li> <li>• Формирование лекарственного негативизма, жалобы на то, что «перепробовали всё, и ничего не помогает»</li> <li>• Сокрытие истинных причин неэффективности терапии (например, обвиняют медикаменты, а причина – нарушение диеты)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сложные схемы приёма препаратов</li> <li>• Режим дозирования, связь с приёмом пищи</li> <li>• Длительность курса терапии</li> <li>• Некорригируемые побочные эффекты</li> <li>• Стоимость лечения и, как следствие, «финансовое бремя» при хронических заболеваниях</li> <li>• Формирование у населения медикаментозной псевдограмотности средствами массовой информации</li> <li>• Плохие органолептические свойства лекарственного средства</li> <li>• Особенности финансирования здравоохранения, качество лекарств, отпускаемых бесплатно</li> </ul>

многочисленных публикаций по данной проблеме [2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 20, 31, 47, 52–61] позволил объединить их в 4 группы, которые приведены в **таблице**.

Каким же образом врач может повысить приверженность к лечению больных уже на амбулаторном приеме? Эти тезисы чётко сформулированы в статье А.У. Джакубековой и К.Р. Казымбекова [43]. Врач обязан при обращении больного как при первичном, так и повторном приёме чётко озвучивать цель лечения. Необходимо учитывать образ жизни пациента. Сделать попытку для привлечения пациента к формированию плана терапии. Чётко формулировать вероятность побочных эффектов от используемых лекарственных средств. Назначать лекарственные формы препаратов, которые, по мнению пациента, наиболее приемлемы для него. Использовать в клинической практике стабильные официальные комбинации и ретардные формы лекарств (при их наличии) – это даст возможность больному лучше понять схемы лечения и не забывать их. Обеспечивать его письменными рекомендациями, написанными понятным почерком или печатным способом. Учитывать финансовые возможности пациента.

Таким образом, практически все специалисты в области медицины, занимающиеся изучением эффективности фармакотерапии различных заболеваний, согласны с Национальным координационным центром Великобритании, считающим, что термины «комплаенс» и «приверженность» можно применять как взаимозаменяемые. Краеугольным камнем в изучении причинно-следственных связей проблемы комплаенса/приверженности является исследование коммуникативных способностей и образовательной деятельности врача в плане реализации приверженности и мотивированного отношения пациента к лечению.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization; 2003. Доступно на: <http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence/report/en/> (Дата доступа: 06.04.2013).
2. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е., Андрушина Т.Б. Эффективность и безопасность современных лекарств в призме мнения пациентов // *Клиническая фармакология и терапия*. 2012;21(1):30-4.
3. Сирота Н.А., Ялтонский В.М., Москвиченко Д.В. Психологические факторы приверженности к лечению у пациенток, страдающих раком молочной железы // *Ремедиум*. 2015;(11):16-20.

4. Данилов Д.С. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(2):4-12.
5. Елфимова Е.В., Елфимов М.А. Личность и болезнь: «внутренняя картина болезни», качество жизни и приверженность // *Заместитель главного врача*. 2009;(11):18-25.
6. Каграманян И.Н. Доказательная медицина и реальная клиническая практика // *Вестник ВолгГМУ*. 2015;54(2):18-26.
7. Квитчатая А.И., Пиминов А.Ф. Высокий комплаенс как фактор эффективности лечения // *Аптека*. 2012;871(50):21-4.
8. Монтес Росель К.В., Соколова Т.В., Малярчук А.П. Приверженность к лечению при дерматофитиях стоп: союз врача и больного // *Проблемы медицинской микологии*. 2019;21(2):105.
9. Пиманов С.И., Дикарева Е.А., Макаренко Е.В. Приверженность к фармакотерапии – необходимое условие эффективного лечения // *Лечебное дело*. 2014;39(5):47-52.
10. Стародубов В.И., Каграманян И.Н., Хохлов А.Л. *Проблемы комплаенса в свете оценки медицинских технологий. Оценка медицинских технологий: международный опыт*. М.: Ассоциация международных фармацевтических производителей; 2012:101-12.
11. Чукаева И.И. Что такое приверженность к лечению и что можно сделать для ее улучшения (на примере артериальной гипертонии) // *Лечебное дело*. 2012;(2):21-6.
12. Melnikow J., Kiefe C. Patient compliance and medical research: issues in methodology. *J Gen Inter Med*. 1994;9(2):96-105.
13. Goldsmith C.H. The effect of compliance distributions on therapeutic trials. In: Haynes R.B., Taylor D.W., Sackett D.L., eds. *Compliance in HealthCare*. Baltimore: John Hopkins University Press; 1979:63-77.
14. Donovan J.L., Blake D.R. Patient non-compliance: deviance or reasoned decision making? *Soc Sci Med*. 1992;34(5):507-13.
15. DiMatteo M.R. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004;42(3):200-9.
16. Конради А.О. Значение приверженности к терапии в лечении кардиологических заболеваний // *Справочник поликлинического врача*. 2007;(6):8-12.
17. Конради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции // *Артериальная гипертензия*. 2004;10(3):137-43.
18. Коц Я.И., Митрофанова И.С. Комплаентность как фактор повышения эффективности лечения больных с хронической сердечной недостаточностью // *Российский медицинский журнал*. 2007;(4):4-7.
19. Оганов Р.Г., Гиляревский С.Р. Как улучшить приверженность к лечению пациента с артериальной гипертензией // *Здоровье Украины*. 2008;(9):47-9.
20. Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Рославцева А.Н. Улучшение приверженности к лечению артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца – ключевое условие снижения сердечно-сосудистой смертности // *Кардиология*. 2007;(3):79-84.
21. Суркова Е.В., Мельникова О.Г. Некоторые аспекты приверженности медикаментозной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Трудный пациент*. 2008;6(11):35-8.
22. Зинченко Ю.П., Первичко Е.И., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М. Проблемный комплаенс в медицине: взгляд клинического психолога (опыт клинико-психологического исследования комплаентности больных хронической обструктивной болезнью легких). В сборнике материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая психология в здравоохранении и образовании». 24–25 ноября 2011. М.: МГМСУ; 2011:13–9. Доступно на: <http://medpsy.ru/library/library105.pdf>
23. Деларю В.В., Юдин С.А., Борзенко А.С. Комплаентность больных туберкулезом лиц (по данным компаративного анализа) // *Медицинская психология в России*. 2013;21(4). Доступно на: [http://mprj.ru/archiv\\_global/2013\\_4\\_21/nomer/pomer12.php](http://mprj.ru/archiv_global/2013_4_21/nomer/pomer12.php) (Дата доступа: 14.06.2018).
24. Пьянзова Т.В. Психологические предикторы низкой комплаентности больных впервые выявленным туберкулезом лёгких // *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;(6):216-7.
25. Банщикова Ф.Р. Комплаенс в психиатрии: реальность и перспективы // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии*. 2006;(4):9-11.
26. Лутова Н.Б., Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Комплаенс в психиатрии и способ его оценки // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2008;10(1):8-12.
27. Афанасенкова Т.Е. Оценка комплаентности и психического статуса у больных, страдающих эрозивным гастритом, в работе врача общей практики // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2012;(1):37-9.
28. Котов А.С. Комплаентность у больных эпилепсией // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2010;(11):46-8.
29. Grillo M., Gassner L., Marshman G., Dunn S., Hudson P. Pediatric atopic eczema: the impact of an education intervention. *Pediatric Dermatol*. 2006;23(5):428-36.
30. Бабанов С.А. Проблема комплаентности при использовании современных противогрибковых препаратов // *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2013;(1):7-9.
31. Горланов И.А., Микиртичан Г.Л., Заславский Д.В., Каурова Т.В., Мурашкин Н.Н. Клинико-социологические проблемы комплаентности в детской дерматологии // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011;(1):36-40.
32. Кочергин Н.Г. Псориаз, приверженность лечению и кальцитриол + бетаметазона дипропионат // *Клиническая дерматология и венерология*. 2010;8(3):42-6.
33. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Курилко О.Н., Жукова Т.Н., Кениксфест Ю.В., Ивашкевич А.Г. и др. Угревая сыпь как медико-социальная проблема юношества // *Уральский медицинский журнал*. 2004;(3):4-8.
34. Лыткина Е.А., Потекаев Н.Н., Билалова У.Г., Кочергин Н.Г., Черникова Е.А. Качество жизни больных атопическим дерматитом и приверженность к лечению // *Клиническая дерматология и венерология*. 2011;(1):45-8.
35. Мартынов А.А., Спиридонова Е.В., Бутарева М.М. Повышение приверженности пациентов стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений к лечебно-реабилитационным программам и факторы, оказывающие влияние на комплаентность // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012;(1):21-7.
36. Шакирова А.Т. Влияние комплаенса у пациентов молодого возраста с акне средней и тяжелой степени на эффективность лечения и показатели качества жизни // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017;(2):33-7.
37. Ушаков Д.Н., ред. *Толковый словарь русского языка*. М.: Гос. ин-т «Сов. энцикл.» ОГИЗ; Гос. изд-во иностр. и нац. слов; 1935-1940.
38. Ожегов С.И., Шведова Н.Ю. *Толковый словарь русского языка*. Российская академия наук. Институт русского языка имени В.В. Виноградова. 4-е изд., доп. М.: Азбуковник, 1997.
39. Sackett D.L. Introduction and the magnitude of compliance and noncompliance In: *Compliance with therapeutic regimens*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1976.
40. *Compact Oxford Russian Dictionary*. Oxford University Press; 2013.
41. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest*. 2006;130(1, Suppl):S65-72.
42. Саверская Е.Н., Монтес-Росель К.В., Малярчук А.П., Соколова Т.В., Гура О.В. Анализ факторов, влияющих на приверженность пациентов с микозами стоп к терапии. В сборнике тезисов. *Успехи медицинской микологии*. 2017:88-91.
43. Джакубекова А.У., Казымбеков К.Р. Современное состояние проблемы приверженности пациента лечению (обзор) // *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. 2012;(4):42-7.
44. Григорян Н.А. Анализ приверженности амбулаторных пациентов к лечению антибиотиками // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2017;7(1):447.
45. Keating N.L., Gandhi T.K., Orav E.J., Bates D.W., Ayanian J.Z. Patient characteristics and experiences associated with trust in specialist physicians. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):1015-20.

46. Гладько В.В., Саверская Е.Н., Монте Росель К.В., Соколова Т.В., Мальярчук А.П., Головинов А.И., Панченко Л.А. Комплаентность как одна из проблем рациональной фармакотерапии дерматофитий стоп // *Медицинский вестник МВД*. 2019;(3):74-9.
47. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии // *Русский медицинский журнал*. 2002;10(12-13):45-9.
48. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. *Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей*. М.: Универсум паблишинг; 1997.
49. Nunes V., Neilson J., Flynn N. *Clinical guidelines and evidence review for medicines: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence*. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2009.
50. Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R., Padwal R.S., Tsuyuki R.T., Varney J., Johnson J.A. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *Br Med J*. 2006; 33(7557):15-8.
51. Wa van der M.H., Jaarsma T. Adherence in heart failure in the elderly: problem and possible solutions. *Int J Cardiol*. 2008;125(2):203-8.
52. Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Выполнение больными врачебных назначений: эффективны ли вмешательства, направленные на улучшение этого показателя // *Международный журнал медицинской практики*. 2006;(1):48-60.
53. Солдатченко С.С., Донич С.Г., Игнатонис И.П. Приверженность к лечению больных бронхиальной астмой: современное состояние вопроса // *Украинский журнал пульмонологии*. 2008;(2):35-8.
54. Зайченко А.В., Пасичниченко В.А., Богданова Т.А. Фармацевтическая опека в топической терапии: под прицелом мышечно-суставная боль и грибковые поражения кожи // *Аптека*. 2012;866(45).
55. Калугин И.В., Хаустова Е.А. Проблема комплаенса у пациентов геронтопсихиатрического профиля // *Архив психиатрии*. 2016;22(4):20-8.
56. Waeber B., Burrier M., Brunner H.R. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients? *Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36(3):23-6.
57. Svensson S., Kjellgren K.I., Ahlner J. Reasons for adherence with antihypertensive medication. *Int J Cardiol*. 2000;76(2-3):157-63.
58. Charman C.R., Morris A.D., Williams H.C. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2000;142(5):931-6.
59. Jokisalo E., Enlund H., Halonen P., Takala J., Kumpusalo E. Factors related to poor control of blood pressure with antihypertensive drug therapy. *Blood Press*. 2003;12(1):49-55.
60. Choi W.J., Kim B.R., Youn S.W. Adherence to topical therapies for the treatment of psoriasis: Surveys of Physicians and Patients. *Ann Dermatol*. 2017;(29(5)):559-64.
61. Hong C.H., Papp K.A., Lophaven K.W., Skallerup P., Philipp S. Patients with psoriasis have different preferences for topical therapy, highlighting the importance of individualized treatment approaches: randomized phase IIIb PSO-INSIGHTFUL study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2017;31(11):1876-83.
5. Elfimova EV, Elfimov MA. Personality and disease: the «internal picture of the disease», quality of life and commitment. *Deputy Chief Physician. Russian Journal*. 2009;11:18-25. (in Russian)
6. Kagramanyan IN. Evidence-based medicine and actual clinical practice. *Journal of Volgograd State Medical University. Russian Journal*. 2015;54(2):18-26. (in Russian)
7. Kvitchataya AI, Piminov AF. High compliance as factor in the effectiveness of treatment. *Apteka. Russian Journal*. 2012; 871(50):21-4. (in Russian)
8. Montes Rosel' KV, Sokolova TV, Malyarchuk AP. Adherence to treatment for dermatophytes of the feet: the Union of the doctor and the patient. *Problems in Medical Mycology. Russian Journal*. 2019;21(2):105. (in Russian)
9. Pimanov SI, Dikareva EA, Makarenko EV. Adherence to the pharmacotherapy is a necessary condition for effective treatment. *Medical Business. Russian Journal*. 2014;5(39):47-52. (in Russian)
10. Starodubov VI, Kagramanyan IN, Khokhlov AL. *Compliance problems in the light of medical technology assessment. Assessment of medical technology: international experience*. Moscow: Association of International Pharmaceutical Manufacturers; 2012:101-12. (in Russian)
11. Chukaeva II. What is Compliance and what can we do to improve it? *Medical Business. Russian Journal*. 2012;(2):21-6. (in Russian)
12. Melnikov J, Kiefe C. Patient compliance and medical research: issues in methodology. *J Gen Inter Med*. 1994;9(2):96-105.
13. Goldsmith CH. The effect of compliance distributions on therapeutic trials. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, eds. *Compliance in HealthCare*. Baltimore: John Hopkins University Press; 1979:63-77.
14. Donovan JL, Blake DR. Patient non-compliance: deviance or reasoned decision making? *Soc Sci Med*. 1992;34(5):507-13.
15. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004;42(3):200-9.
16. Konradi AO. The importance of adherence to therapy in the treatment of cardiac diseases. *Directory of a polyclinic doctor. Russian Journal*. 2007;(6):8-12. (in Russian)
17. Konradi AO, Polunicheva EV. Lack of adherence to the treatment of hypertension: causes and correction. *Arterial Hypertension. Russian Journal*. 2004;10(3):137-43. (in Russian)
18. Kots YaI, Mitrofanova IS. New ways of enhancing the efficiency of treatment for chronic heart failure. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2007;(4):4-7. (in Russian)
19. Oganov RG, Gilyarevsky SR. How to improve adherence to the treatment of a patient with arterial hypertension. *Zdoroviy Ukrainy*. 2008;(9):47-9. (in Russian)
20. Pogosova GV, Koltunov IE, Roslavtseva AN. Compliance to treatment of arterial hypertension and ischemic heart disease – key condition of lowering of cardiovascular mortality. *Cardiology. Russian Journal* 2007;(3):79-84. (in Russian)
21. Surkova EV, Melnikova OG. Some aspects of commitment to medicine therapy in patients with type 2 diabetes. *Difficult Patient. Russian Journal*. 2008;6(11):35-8. (in Russian)
22. Zinchenko YuP, Pervichko EI, Shmelev EI, Shmeleva NM. Problematic compliance in medicine: the view of a clinical psychologist (experience of clinical and psychological research of compliance in patients with chronic obstructive pulmonary disease). In: Materials of the all-Russian scientific and practical conference with international participation "Clinical psychology in healthcare and education". Moscow, 24-25 Nov 2011. Moscow: Moscow State Medical and Dental University; 2011:13-9. Available at: <http://medpsy.ru/library/library105.pdf> (in Russian)
23. Delaryu VV, Yudin SA, Borzenko AS. Compliance of tuberculosis patients (according to comparative analysis). *Medicinskāā psihologiā v Rossii. Russian Journal*. 2013;4(21). Available at: [http://mprj.ru/archiv\\_global/2013\\_4\\_21/nomer-nomer12.php](http://mprj.ru/archiv_global/2013_4_21/nomer-nomer12.php) (accessed: 14.06.2018). (in Russian)
24. Pyanzova TV. Psychological predictors of low compliance among new cases of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of Siberian Medicine. Russian Journal*. 2012;6:216-217. (in Russian)

## REFERENCES

25. Banshchikov FR. Compliance in Psychiatry: Reality and Prospects. *Review of psychiatry and medical psychology. Russian Journal.* 2006;(4):9-11. (in Russian)
26. Lutova NB, Neznanov NG, Vid VD. Compliance in psychiatry and how to evaluate it. *Psychiatry and psychopharmacotherapy. Russian Journal.* 2008;10(1):8-12. (in Russian)
27. Afanasenkova TE. General practitioner's assessment of compliance and mental status in erosive gastritis patients. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. Russian Journal.* 2012;(1):37-9. (in Russian)
28. Kotov AS. Compliance in patients with epilepsy. *Russian Journal of neurology and psychiatry.* 2010;(11):46-8. (in Russian)
29. Grillo M, Gassner L, Marshman G, Dunn S, Hudson P. Pediatric Atopic Eczema: The Impact of an Education Intervention. *Pediatric Dermatol.* 2006;23(5):428-36.
30. Babanov SA. The problem of compliance using modern antifungal drugs. *Consilium Medicum. Dermatology. Russian Journal.* 2013;(1):7-9. (in Russian)
31. Gorlanov IA, Mikirtichan GL, Zaslavskiy DV, Kurova TV, Murashkin NN. Clinical and social problems of compliance in pediatric dermatology. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal.* 2011;(1):36-40. (in Russian)
32. Kochergin NG. Psoriasis: compliance and calcipotriol + betamethazone dipropionate. *Clinical Dermatology and Venereology. Russian Journal.* 2010;8(3):42-6. (in Russian)
33. Kungurov NV, Kokhan MM, Kurilko ON, Zhukova TN, Keniksfest YuV, Ivashkevich AG, et al. Acne as a medical and social problem of youth. *Ural Medical Journal. Russian Journal.* 2004;3:4-8. (in Russian)
34. Lytkina EA, Potekaev NN, Bilalova UG, Kochergin NG, Chernikova EA. The quality of life of the patients presenting with atopic dermatitis and their compliance with external therapy. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2011;(1):45-8. (in Russian)
35. Martynov AA, Spiridonova EV, Butareva MM. Increasing compliance to treatment and rehabilitation programs in patients in hospitals, outpatient and polyclinic departments, and factors having an effect on compliance. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal.* 2012;(1):21-7. (in Russian)
36. Shakirova AT. The impact of compliance on the effectiveness of treatment and quality of life, in young patients with moderate and severe acne. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2017;(2):33-7. (in Russian)
37. Ushakov DN, ed. *Explanatory dictionary of the Russian language.* Moscow: State Institute of the Soviet Encyclopedia; 1935-1940. (in Russian)
38. Ozhegov SI, Shvedova NYu. *Explanatory dictionary of the Russian language.* Russian Academy of Sciences. Vinogradov Institute of Russian language. Moscow: Azbukovnik; 1997. (in Russian)
39. Sackett DL. Introduction and the magnitude of compliance and noncompliance In: *Compliance with therapeutic regimens.* Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1976.
40. *Compact Oxford Russian Dictionary.* Oxford University Press; 2013.
41. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest.* 2006;130(1, Suppl):S65-72.
42. Saverskaya EN, Montes Rosel KV, Malyarchuk AP, Sokolova TV, Gura OV. Analysis of factors influencing the adherence of patients with foot mycosis to therapy. *Advances in Medical Mycology.* 2017:88-91. (in Russian)
43. Dzhakubekova AU, Kazymbekov KR. Current state of the problem of patient's addition to treatment (review). *Bulletin of the Kyrgyz State Medical Academy IK Ahunbaeva.* Bishkek: KGMA. 2012;(4):42-7. (in Russian)
44. Grigoryan NA. Analysis of the ambulator's patients adherence to antibiotic treatment. *Bulletin of Medical Internet Conferences. Russian Journal.* 2017;7(1):447. (in Russian)
45. Keating NL, Gandhi TK, Orav EJ, Bates DW, Ayanian JZ. Patient characteristics and experiences associated with trust in specialist physicians. *Arch Intern Med.* 2004;164(9):1015-20.
46. Gladko VV, Saverskaya EN, Montes Rosel KV, Sokolova TV, Malyarchuk AP, Golovinov AI, Panchenko L. Compliance as one of the problems of rational pharmacotherapy of dermatophytosis of the feet. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs. Russian Journal.* 2019;(3):74-9. (in Russian)
47. Mosolov SN. The current stage of development of psychopharmacotherapy. *Russian Medical Journal.* 2002;10(12-13):45-9. (in Russian)
48. Belousov YuB, Moiseev VS, Lepakhin VK. *Clinical pharmacology and pharmacotherapy.* Guide for doctors. Moscow: Univer-sum publishing; 1997. (in Russian)
49. Nunes V, Neilson J, Flynn N. *Clinical guidelines and evidence review for medicines: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence.* London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2009.
50. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *Br Med J.* 2006; 33(7557):15-8.
51. Wa van der MH, Jaarsma T. Adherence in heart failure in the elderly: problem and possible solutions. *Int J Cardiol.* 2008;125(2):203-8.
52. Naumova EA, Shvarts YuG. Implementation by patients of medical appointments: are interventions aimed at improving this indicator effective. *International Journal of Medical Practice.* 2006;(1):48-60. (in Russian)
53. Soldatchenko SS, Donich SG, Ignatonis IP. Adherence to the treatment of patients with bronchial asthma: current status of the issue. *Ukrainian Pulmonology Journal.* 2008;(2):35-8. (in Russian)
54. Zaychenko AV, Pasichnichenko VA, Bogdanova TA. Pharmaceutical custody in topical therapy: muscular-joint pain and fungal skin lesions. *Apteka.* 2012;866(45). Available at: <https://www.apteka.ua/article/172093> (accessed: 19.11.2012). (in Russian)
55. Kalugin IV, Khaustova EA. The problem of compliance in gerontopsychiatric patients. *Arkhiv Psikhiiatrii.* 2016;22(4):20-8. (in Russian)
56. Waeber B, Burrier M, Brunner HR. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients? *Cardiovasc Pharmacol.* 2000;36(3):23-6.
57. Svensson S, Kjellgren KI, Ahlner J. Reasons for adherence with antihypertensive medication. *Int J Cardiol.* 2000;76(2-3):157-63.
58. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2000;142(5):931-6.
59. Jokisalo E, Enlund H, Halonen P, Takala J, Kumpusalo E. Factors related to poor control of blood pressure with antihypertensive drug therapy. *Blood Press.* 2003;12(1):49-55.
60. Choi WJ, Kim BR, Youn SW. Adherence to topical therapies for the treatment of psoriasis: Surveys of Physicians and Patients. *Ann Dermatol.* 2017;29(5):559-64.
61. Hong CH, Papp KA, Lophaven KW, Skallerup P, Philipp S. Patients with psoriasis have different preferences for topical therapy, highlighting the importance of individualized treatment approaches: randomized phase IIIb PSO-INSIGHTFUL study. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2017;31(11):1876-83.

Ромашкина А.С.<sup>1</sup>, Олисова О.Ю.<sup>2</sup>, Снарская Е.С.<sup>2</sup>

## Трансдермальная редермализация при розацеа: процедуры Rehab в межрецидивный период

<sup>1</sup>ООО «Бьютерра», г. Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

**АКТУАЛЬНОСТЬ:** Авторы представили собственный опыт восстановления кожи у больных розацеа после курса активной терапии с помощью метода трансдермальной редермализации.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** Целью проведения курса процедур косметологической коррекции с помощью данного метода является восстановление энергетического потенциала клеток, гидробаланса и структур эластиновых волокон дермы, нормализация процессов микроциркуляции, создание оптимальной физиологической среды для митотической активности эпидермальных клеток.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Инновационный метод трансдермальной редермализации представляет собой введение препарата, содержащего гиалуроновую кислоту и сукцинат натрия, в технике папулярных интрадермальных инъекций с учётом особенностей лимфатического оттока в области лица.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** С целью оценки эффективности терапии проводили неинвазивный контроль изменений морфологических структур кожи с помощью конфокальной сканирующей лазерной микроскопии.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Авторами показана высокая эффективность метода, который позволяет длительно контролировать состояние ремиссии и не прибегать к медикаментозной терапии

**Ключевые слова:** розацеа; трансдермальная редермализация; Hyalual; янтарная кислота; сукцинат натрия; гиалуроновая кислота; конфокальная лазерная сканирующая микроскопия.

**Для цитирования:** Ромашкина А.С., Олисова О.Ю., Снарская Е.С. Трансдермальная редермализация при розацеа: процедуры Rehab в межрецидивный период // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(3):182-7. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48901>

**Финансирование.** Статья имеет спонсорскую поддержку компанией ГИАЛУАЛЬ (Россия–Швейцария).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.07.2020

Принята к печати 23.07.2020

*Romashkina A.S.<sup>1</sup>, Olysova O.Yu.<sup>2</sup>, Snarskaya E.S.<sup>2</sup>*

## Transdermal redermalization in rosacea: Rehab procedures in intercurrent period

<sup>1</sup>LLC Beauterra, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**BACKGROUND:** The authors presented their own experiences of skin restoration in patients with rosacea after a course of active therapy using transdermal redermalization.

**AIM:** The course of cosmetic correction procedures using this method aimed to restore the energy potential of cells, water balance, and structures of the dermal elastin fibers, normalize microcirculation processes, and create an optimal physiological environment for the mitotic activity of epidermal cells.

**MATERIALS AND METHODS:** An innovative method of transdermal redermalization represents the administration of a drug containing hyaluronic acid and sodium succinate using the technique of papular intradermal injections, taking into account the peculiarities of lymphatic drainage in the facial area.

**RESULTS:** To assess the therapy's efficiency, noninvasive monitoring of changes in morphological structures of the skin was performed using confocal laser scanning microscopy.

**CONCLUSIONS:** The authors revealed the high efficiency of the method, which controls the remission state for a long term, subsequently avoiding drug therapy

**Keywords:** rosacea; transdermal redermalization; Hyalual; succinic acid; sodium succinate; hyaluronic acid; confocal laser scanning microscopy.

**For citation:** Romashkina AS, Olysova OYu, Snarskaya ES. Transdermal redermalization in rosacea: Rehab procedures in intercurrent period. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(3):182-7. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48901>

**Acknowledgments.** The article is sponsored by Institute Hyalual (Russian Federation–Switzerland).

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

Received 13 July 2020

Accepted 23 July 2020

### Для корреспонденции:

Ромашкина Анастасия Сергеевна, кандидат медицинских наук, медицинский директор ООО «Бьютерра», г. Москва, Россия. E-mail: [RomashkinaAS@mail.ru](mailto:RomashkinaAS@mail.ru)

### For correspondence:

Anastasia S. Romashkina, MD, PhD, Medical director of Limited liability company Beauterra, Moscow, Russian Federation. E-mail: [RomashkinaAS@mail.ru](mailto:RomashkinaAS@mail.ru)

### Information about the authors:

Romashkina A.S., <http://orcid.org/0000-0002-6775-9797>; Olysova O.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; Snarskaya E.S., <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>

Розацеа – распространённый дерматоз, являющийся мультифакториальным заболеванием, которое характеризуется хроническим рецидивирующим, прогрессивным течением и часто рефрактерностью к терапии; локализуется преимущественно на коже лица и сопровождается возникновением эритемы, телеангиэктазий, папуло-пустулёзных элементов и узлов. Розацеа – сложный дерматоз, имеющий четыре основных клинических подтипа. Лечение больных розацеа представляет собой сложную задачу, способы коррекции определяются многообразием этиологических и патогенетических факторов, стадией и клинической формой дерматоза. Кроме того, в период реконвалесценции дерматоза пациенты нуждаются в восстановлении физиологических свойств структур чувствительной кожи и постоянно-го увлажнения [1].

Глобальный консенсус по диагностике и лечению розацеа (Global ROSacea Consensus, ROSCO; 2016) постановил [1], что препараты для лечения заболевания следует подбирать пациенту индивидуально с учётом клинической картины лечение розацеа должно включать обязательный адекватный ежедневный уход за кожей и физиотерапевтические мероприятия, в период ремиссии – косметологические процедуры. В современных условиях необходима разработка комплексных эффективных методов восстановления кожи для максимального увеличения периода ремиссии [2–7].

В настоящее время дерматокосметолог располагает широким выбором аппаратных и инъекционных методов для проведения восстанавливающих процедур у пациентов с розацеа, в его арсенале плазмо-, ботулино-, фото- (IPL) и лазерная терапия. Нами предложен метод косметологической коррекции с помощью трансдермальной редермализации, результатом которого являются улучшение или возобновление энергетического обмена клеток, нормализация или восстановление микроциркуляции, создание оптимальной физиологической среды для митотической активности клеток эпидермиса и дермы, подавление хронического воспаления, восстановление гидробаланса дермы и структур эластиновых волокон.

Процедура трансдермальной редермализации проводится курсами комплексным препаратом Hyalual 1,1% (Hyalual, Швейцария), содержащим 16 мг/мл янтарной и 11 мг/мл гиалуроновой кислоты.

Патогенетический эффект комплексного препарата Hyalual связан с особенностями фармакокинетики входящих в его состав кислот и прежде всего янтарной. Янтарная кислота оказывает энерготропный и сигнальный эффект, воздействуя через сукцинатзависимый рецептор GPR91 (SUCN1). При трансдермальном введении янтарной кислоты, которая является субстратом в цикле трикарбоновых кислот, происходят её адресная доставка и включение

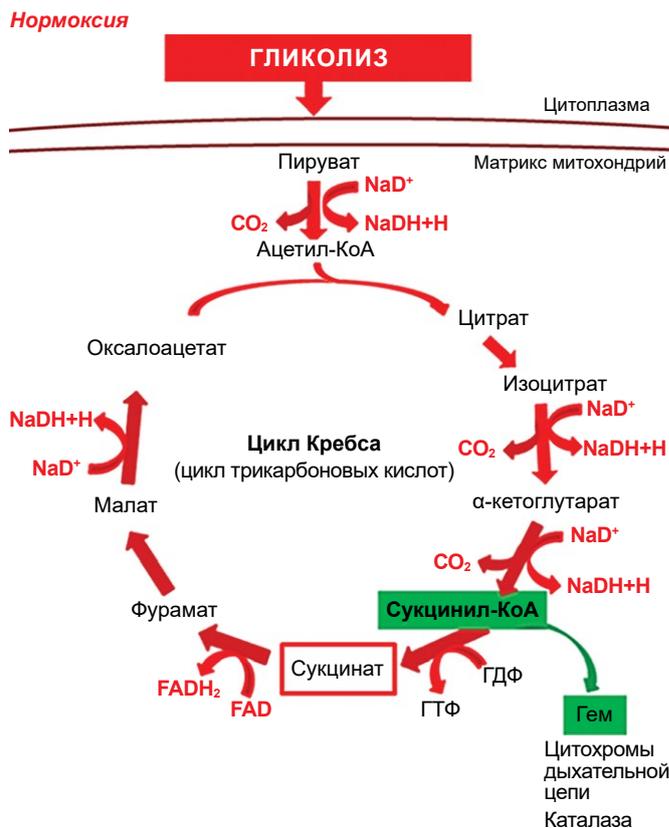


Рис. 1. Цикл трикарбоновых кислот в условиях нормоксии.

в метаболизм клетки. Сукцинат натрия является субстратом сукцинатаксидазного окисления, приводящего к физиологической активации цикла Кребса в условиях гипоксии и ишемии (рис. 1, 2). Янтарная кислота является сигнальной молекулой для рецепторов GPR91, которые были выявлены на поверхности фибробластов, макрофагов, тучных клеток, кератиноцитов, гладкомышечных клеток сосудов. Благодаря этому в ответ на интрадермальное

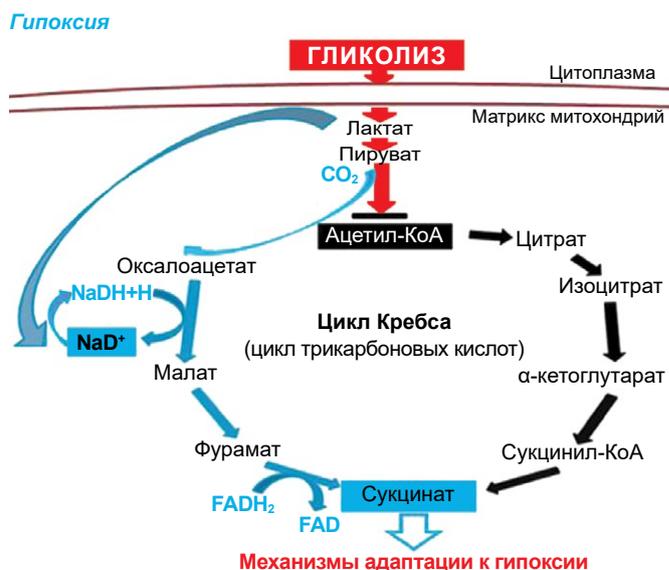


Рис. 2. Цикл трикарбоновых кислот в условиях гипоксии.

## Сукцинат натрия: механизм действия

Внутриклеточное действие (цикл Кребса)	Внеклеточное действие (рецепторы)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Активно влияет на митохондрии фибробласта</li> <li>• Обеспечивает мощное восстановление клетки</li> <li>• Стимулирует выработку энергии в клетке</li> <li>• Обладает мощным антиоксидантным действием</li> <li>• Препятствует повреждению клеточных мембран</li> <li>• Препятствует повреждению генома клетки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стимулирует синтез коллагена и эластина</li> <li>• Активно влияет на синтез эндогенных факторов роста</li> <li>• Увеличивает доставку кислорода в коже</li> <li>• Улучшает микроциркуляцию и лимфоотток</li> <li>• Обладает депигментирующими свойствами</li> <li>• Блокирует синтез тирозиназы</li> </ul>

введение сукцината натрия и последующей активации рецептора GPR91 обеспечивается противовоспалительное и противоотечное действие, опосредованное через влияние на микроциркуляцию в зоне повреждения. Кроме того, янтарная кислота нормализует уровень медиаторов воспаления (гистамина и серотонина), снижает образование пирувата и лактата в условиях гипоксии и восстанавливает кислотно-щелочной баланс, а также оказывает антиоксидантное действие. Янтарная кислота действует на матричные металлопротеиназы 2-го типа, уменьшая их активность и снижая проявления воспаления. Сукцинат натрия способствует ремоделированию сосудистой сети, увеличению плотности сети микрососудов и их диаметра, что приводит к восстановлению трофики тканей, повышению оксигенации кожи и оптимизации процессов регенерации. При введении сукцината натрия повышается количество фибробластов в зоне введения, что приводит к стимуляции синтеза коллагеновых и эластиновых волокон (см. таблицу) [8–10]. Гиалуроновая кислота устраняет обезвоживание кожи, укрепляет основное вещество дермы, участвует в репарации тканей, влияет на пролифера-

цию и морфогенез кожи, участвует в поддержании оптимальных свойств матрикса, ограничивает воспаление и иммунные реакции, подавляет процессы перекисного окисления липидов, стимулирует фагоцитоз и синтез белковых молекул, оказывает антиоксидантное действие [11, 12].

Препарат Nyalual 1,1% вводят в технике интрадермальных папульных инъекций по линиям, соответствующим лимфооттоку от области лица и локализации кожного процесса (рис. 3). Курс состоит из трёх процедур, проводимых с интервалом 2 нед, и последующих регулярных процедур, выполняемых 1 раз в 2 мес.

Проведение курса процедур трансдермальной дермализации с применением янтарной и гиалуроновой кислот позволяет не только восстановить энергетический обмен клетки и усилить синтез коллагена и эластина, но и увеличить регенераторный потенциал дермальных структур, обеспечить долгосрочную гидратацию, контролировать физиологическую микроциркуляцию, поддерживая метаболические процессы на фоне антиоксидантной защиты клеток.

Неинвазивный контроль структурных изменений кожи до и после лечения осуществляли с помощью метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ), метода визуализации, в режиме реального времени, позволяющего послойно изучать структуры кожи [13].

## Клиническое наблюдение

Больная С., 32 года, предъявляла жалобы на умеренный зуд и покраснение кожи лица, особенно при употреблении острой пищи, алкоголя и смене температур, а также появление заметных сосудов в области щёк и высыпания на коже лица. Считает себя больной в течение двух лет, когда впервые отметила «румянец» в области щёк, покраснение кожи в области подбородка, а затем появление высыпаний в области щёк и подбородка. При обращении к дерматологу был установлен диагноз эритемато-телеангиэктатического и папуло-пустулёзного подтипов розацеа лёгкой степени тяжести. Назначена комплексная терапия только с помощью наружного применения 2% геля метронидазола и 0,15% геля азелаиновой

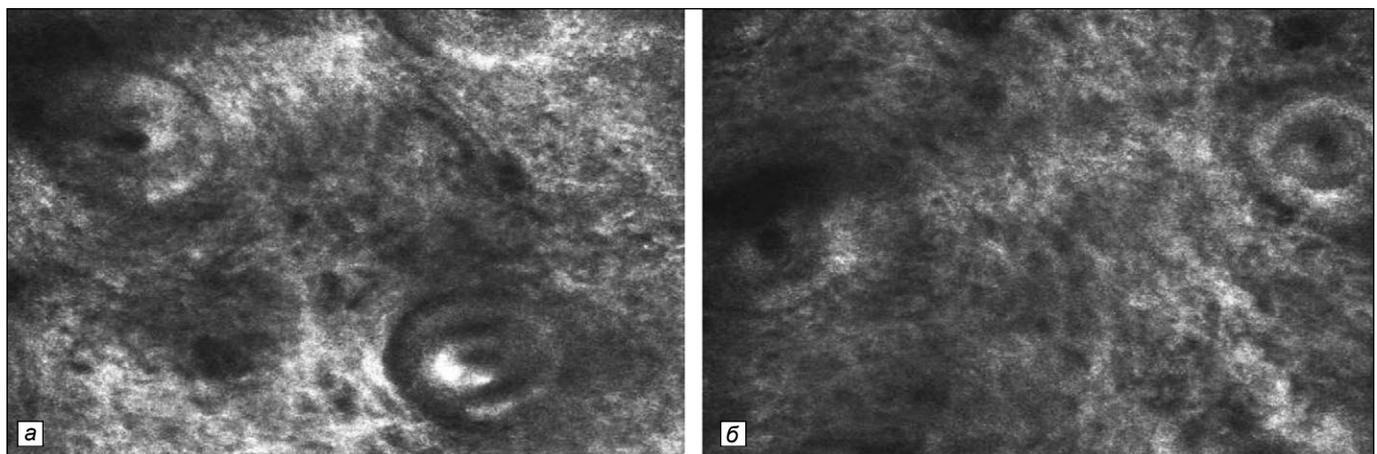


Рис. 3. Схема введения препарата Nyalual 1,1% у больных розацеа.



**Рис. 4.** Больная С., 32 года. Розацеа, телеангиэктатический и папуло-пустулёзный подтип, лёгкой степени тяжести (L71).

*а* – до курса редермализации; *б* – после 1-й процедуры трансдермальной редермализации; *в* – после трёх процедур трансдермальной редермализации; *г* – по завершении курса трансдермальной редермализации.



**Рис. 5.** Та же больная. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия.

*а* – до курса редермализации: определяются значительно расширенные, горизонтально расположенные сосуды, изменения структуры каркаса дермы в виде участков разрежения её структур; *б* – после курса трансдермальной редермализации: наблюдается выраженное сужение ранее расширенных сосудов, как самых мелких, так и более крупных, в том числе в зоне сосочков дермы. Общая структура верхней дермы приобрела более однородный структурированный вид с нормальным расположением волокон и сосудов.

кислоты, которая оказала удовлетворительный клинический эффект (количество высыпаний и эритема регрессировали), однако пациентка отмечает, что осталась выраженная сухость кожи лица, умеренная эритема и единичные папулёзные элементы. Ранее косметологические процедуры пациентке не назначались.

Общее состояние удовлетворительное.

*Status localis*: кожный процесс ограниченный, симметричный, локализуется на коже лица и представлен симметричной умеренной центрофациальной эритемой в области щёк, единичными телеангиэктазиями и папулами, розового цвета области щёк и подбородка. Кожа лица сухая. Фототип II. Деформационно-отёчный тип по И.И. Кальгуненко. Тургор и эластичность кожи снижены. Субъективных жалоб на момент осмотра пациентка не предъявляла (рис. 4, а).

Пациентке проведено комплексное клинко-лабораторное обследование, предусмотренное стандартом, при котором выраженной патологии в клинических анализах крови и мочи не выявлено.

При проведении КЛСМ, неинвазивном исследовании очагов патологии мы выявили следующие изменения в структурах дермы: значительно расширенные, горизонтально расположенные сосуды, изменения структуры каркаса дермы в виде участков разрежения структур дермы, что свидетельствует об уменьшении количества нормальных волокнистых структур на исследуемых участках (рис. 5, а).

Заключительный диагноз: Розацеа телеангиэктатический и папуло-пустулёзный подтип, лёгкой степени тяжести течения (L71).

Пациентке был проведён курс трансдермальной редермализации, включающий три процедуры, проводимые с интервалом 1 раз в 2 нед. Процедуры проводили препаратом Hualual 1,1%, содержащим 11 мг/мл гиалуроновой кислоты и 16 мг/мл янтарной кислоты, объёмом 2 мл, папульной техникой, иглой 30G, с учётом особенностей лимфатического оттока от области лица и локализации кожного процесса.

Обращает на себя внимание, что нестабильность сосудистой стенки у больных розацеа проявляется небольшими гематомами в местах инъекций после первой процедуры (рис. 4, б), однако после второй процедуры гематомы почти не появляются, что свидетельствует о восстановлении стенок и тонуса сосудистого русла (рис. 4, в). Переносимость процедуры хорошая, побочных эффектов не отмечено.

После проведённого курса трансдермальной редермализации клинически отмечаются разрешение эритемы и выраженности сосудистого рисунка телеангиэктазий, восстановление эластичности и увлажнённости кожи (рис. 4, г).

При неинвазивном исследовании дермальных структур методом КЛСМ после курса трансдер-

мальной редермализации мы наблюдали выраженное сужение ранее расширенных сосудов, как самых мелких, так и более крупных, в том числе в зоне сопочков дермы. Общая структура верхней дермы приобрела более однородный структурированный вид с нормальным расположением волокон и сосудов (рис. 5, б).

Таким образом, курс процедур трансдермальной редермализации препаратами янтарной и гиалуроновой кислот продемонстрировал эффективность и может являться патогенетически обоснованным методом поддержания физиологических параметров и коррекции косметических дефектов кожи у пациентов в период реконвалесценции розацеа.

## Выводы

Применение у больных розацеа препарата для редермализации (Hualual), содержащего гиалуроновую и янтарную кислоты, возможно на стадии реконвалесценции с целью ускорения регенерации, восстановления нормальной гидратации и микроциркуляции.

Полученные положительные эффекты соответствуют современным представлениям о целесообразности назначения комплексной дерматокосметической программы лечебно-реабилитационных процедур у пациентов с воспалительными дерматозами в косметически значимых зонах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tan J., Steinhoff M., Berg M., Del Rosso J., Layton A., Leyden J., et al. Rosacea International Study Group. Shortcomings in rosacea diagnosis and classification. *Br J Dermatol*. 2017;176(1):197-9.
2. Picardo M., Ottaviani M. Skin microbiome and skin disease: the example of rosacea. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(Suppl.1):85-6.
3. Русина Т.С., Снарская Е.С. Эритематозно-телеангиэктатический подтип розацеа: оптимизация диагностики и разработка комплексной терапии // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2019;22(3-4):111-20.
4. Аравийская Е.Р., Самцов А.В. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных розацеа*. М.: Российское общество дерматологов и косметологов; 2015.
5. Хайрутдинов В.Р. Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении // *Эффективная фармакотерапия*. 2014;19:32-7.
6. Steinhoff M., Schmelz M., Schaubert J. Facial erythema of rosacea – aetiology, different pathophysiologicals and treatment options. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(5):579-86.
7. Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J.J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6,Suppl.1):S15-26.
8. Ariza A.C., Deen P.M., Robben J.H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:22.
9. Lukyanova L.D., Kirova Yu.I., Germanova E.L. Specific features of immediate expression of succinate-dependent receptor GPR91 in tissues during hypoxia. *Bull Exp Biol Med*. 2016;160(6):742-7.
10. Rubic T., Lametschwandner G., Jost S., Hinteregger S., Kund J., Carballido-Perrig N., et al. Triggering the succinate receptor GPR91 on dendritic cells enhances immunity. *Nat Immunol*. 2008;9(11):1261-9.

11. Лискина И.В., Деркач Н.Н., Кузовкова С.Д. Сравнительное клинико-морфологическое исследование влияния на кожу двух препаратов на основе гиалуроновой кислоты // *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии*. 2010;(2):64-70.
12. Ulusal B. Platelet-rich plasma and hyaluronic acid - an efficient biostimulation method for face rejuvenation. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16(1):112-9.
13. Grant-Kels J.M., Pellacani G., Longo C. Reflectance confocal microscopy clinical applications: the skin from inside. *Dermatol Clin*. 2016;34(4):xiii-xiv.
6. Steinhoff M, Schmelz M, Schaubert J. Facial erythema of rosacea – aetiology, different pathophysiologies and treatment options. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(5):579-86.
7. Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6, Suppl. 1):S15-26.
8. Ariza AC, Deen PM, Robben JH. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:22.
9. Lukyanova LD, Kirova Yu I, Germanova EL. Specific features of immediate expression of succinate-dependent receptor GPR91 in tissues during hypoxia. *Bull Exp Biol Med*. 2016;160(6):742-7.
10. Rubic T, Lametschwandtner G, Jost S, Hinteregger S, Kund J, Carballido-Perrig N., et al. Triggering the succinate receptor GPR91 on dendritic cells enhances immunity. *Nat Immunol*. 2008;9(11):1261-9.

---

## REFERENCES

---

1. Tan J, Steinhoff M, Berg M, Del Rosso J, Layton A, Leyden J, et al.; Rosacea International Study Group. Shortcomings in rosacea diagnosis and classification. *Br J Dermatol*. 2017;176(1):197-9.
2. Picardo M, Ottaviani M. Skin microbiome and skin disease: the example of rosacea. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(Suppl.1):85-6.
3. Rusina TS, Snarskaya ES. Erythematotelangiectatic rosacea: the optimization of diagnostics and therapy. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2019;22 (3-4):111-20. (in Russian)
4. Araviyskaya ER, Samtsov AV. *Federal clinical guidelines of therapy of patients with rosacea*. Moscow: Russian Society of Dermatologists and Cosmetologists; 2015. (in Russian)
5. Khayrutdinov VR. Rosacea: modern concepts of the pathogenesis, clinical picture and treatment. *Effective pharmacology*. 2014;(19):32-7 (in Russian)
11. Liskina IV, Derkach NN, Kuzovkova SD. Comparative clinical and morphological study of the effect of two hyaluronic acid based products on the skin. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 2010;(2):64-70. (in Russian)
12. Ulusal B. Platelet-rich plasma and hyaluronic acid - an efficient biostimulation method for face rejuvenation. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16(1):112-9.
13. Grant-Kels JM, Pellacani G, Longo C. Reflectance confocal microscopy clinical applications: the skin from inside. *Dermatol Clin*. 2016;34(4):xiii-xiv.

**КОСМЕТОЛОГИЯ**

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

*Королькова Т.Н.<sup>1</sup>, Харитоновна Е.Е.<sup>1</sup>, Шепилова И.А.<sup>1</sup>, Нестерович Д.С.<sup>2</sup>***Изучение эффективности косметического средства на основе пептидов в наружной терапии диффузной алопеции**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup>ФГБУН «Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук», г. Москва, Россия

**АКТУАЛЬНОСТЬ:** Выпадение волос волнует пациентов и заставляет их обращаться к врачу. Диффузная алопеция (симптоматическая) может быть результатом воздействия множества внешних и внутренних факторов. Врач должен выяснить причину выпадения и назначить лечение, в том числе и наружными средствами.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** изучить клиническую эффективность спрея для волос с пептидами при лечении больных диффузной алопецией, а также его влияние на показатели трихограммы.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В центре медицинской косметологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова под наблюдением находилось 30 женщин с диффузной алопецией в возрасте от 18 до 59 лет. В контролируемом сравнительном исследовании пациентки были разделены на две равные группы: в 1-й (основная) препаратом выбора был спрей на основе пептидов; во 2-й (сравнения) – косметическое средство на основе ферментов. Средства использовались наружно в течение 3 мес. Обследование пациенток проводилось посредством анкетирования (объективная оценка врачом и субъективная – пациентом), фотографирования, исследования морфометрических показателей роста волос до лечения, через 3 мес от его начала и через 1 месяц после прекращения лечения.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** В 1-й группе в теменной зоне значимо на 19% увеличилась плотность волос через 3 мес и на 23% через 4 мес; повысилось количество анагеновых волос на 8% через 3 мес и на 16% через 4 мес с соответствующим снижением количества телогеновых волос относительно исходного уровня. В затылочной зоне на 7% увеличилось количество анагеновых волос через 3 мес и на 13% через 4 мес с соответствующей динамикой телогеновых волос относительно исходного уровня. Показано, что косметическое средство хорошо переносится, аллергических реакций не отмечено.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Спрей на основе пептидов можно рекомендовать больным диффузной алопецией для наружной терапии.

Ключевые слова: диффузная алопеция; пептиды; наружная терапия.

**Для цитирования:** Королькова Т.Н., Харитоновна Е.Е., Шепилова И.А., Нестерович Д.С. Изучение эффективности косметического средства на основе пептидов в наружной терапии диффузной алопеции // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(3):188-93. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48904>

**Финансирование.** Исследование было поддержано спонсором ООО «ДИАМАНТ ГОЛД».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.07.2020

Принята к печати 23.07.2020

*Korolkova T.N.<sup>1</sup>, Kharitonova E.E.<sup>1</sup>, Shepilova I.A.<sup>1</sup>, Nesterovich D.S.<sup>2</sup>***Study of the efficiency of a peptide-based cosmetic product in topical therapy for diffuse alopecia**<sup>1</sup>North-Western State Medical University na II Mechnikov, St Petersburg, Russian Federation;<sup>2</sup>Vernadsky Institute of Geochemistry and Analytical Chemistry, Moscow, Russian Federation

**BACKGROUND:** Hair loss is a significant health problem; hence, individuals experiencing hair loss immediately visit a doctor for treatment. Diffuse (symptomatic) alopecia can be the result of various external and internal factors. A doctor should determine the cause of the hair loss and prescribe treatment, including topical agents.

**AIM:** to study the clinical efficacy of hair spray with peptides in the treatment of patients with diffuse alopecia and its effect on the trichogramma parameters.

**MATERIALS AND METHODS:** Thirty female patients with diffuse alopecia, aged from 18 to 59 years, were monitored in the Center of Medical Cosmetology of the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. In a controlled comparative study, the patients were divided into two equal groups. In group 1 (main), the drug of choice was a spray based on peptides; while in group 2 (comparison), a cosmetic product

based on enzymes was applied. The drugs were used topically for 3 months. Patients were examined using questionnaires (objective assessment by the doctor and subjective evaluation by the patient) and photographs and by assessing the morphometric parameters of hair growth before treatment, 3 months after the start of treatment, and 1 month after treatment termination.

**RESULTS:** In group 1, in the parietal zone, the hair density increased significantly by 19% after 3 months and by 23% after 4 months. The number of anagen hair increased by 8% after 3 months and by 16% after 4 months, with a corresponding decrease in the number of telogen hair compared to the initial level. In the occipital zone, the number of anagen hair increased by 7% after 3 months and by 13% after 4 months, with the corresponding dynamics of telogen hair compared to the initial level. The cosmetic product has been shown to be tolerated well, and no allergic reactions were noted.

**CONCLUSION:** The peptide-based spray can be recommended for patients with diffuse alopecia as a topical therapy.

**Key words:** diffuse alopecia; peptides; topical therapy.

**For citation:** Korolkova TN, Kharitonova EE, Shepilova IA, Nesterovich DS. Study of the efficiency of a peptide-based cosmetic product in topical therapy for diffuse alopecia. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(3):188-93. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48904>

**Acknowledgments.** The study had sponsorship by OOO "DIAMANT GOLD" (DIAMANT GOLD, LLC).

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

Received 07 July 2020

Accepted 23 July 2020

## Актуальность

Нерубцующиеся алопеции наиболее распространены и составляют 80% среди заболеваний, связанных с выпадением волос. Они встречаются у 30–40% людей в возрасте до 50 лет, при этом диффузная алопеция обращает на себя особое внимание [1, 2]. Повышенное выпадение волос негативно влияет на эмоциональное состояние человека и может приводить к психоэмоциональному дискомфорту, снижая качество жизни [3–5].

Несмотря на широкий спектр средств для лечения диффузной алопеции, продолжается поиск новых композиций и альтернативных компонентов, из которых пептиды наиболее стремительно внедряются в практику косметологов. Полипептидные препараты широко используются в различных отраслях медицины. В дерматологии их эффект основан на усилении регенерации, в том числе за счёт стимуляции пролиферации стволовых клеток [6].

Наше внимание привлек спрей, включающий в себя пептиды, которые, дополняя друг друга, позволяют восстановить утраченные волосы. Препарат не только улучшает жизнеспособность волосяных фолликулов, функционирование которых было нарушено стрессом, но и активизирует работу «спящих» волосяных фолликулов, следствием чего становится значительное увеличение густоты волос, что чрезвычайно актуально для больных диффузной алопецией.

**Цель исследования** – изучить клиническую эффективность спрея для волос с пептидами при лечении больных диффузной алопецией, а также его влияние на морфометрические показатели роста волос.

## Материалы и методы

В центре медицинской косметологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова под наблюдением находились 30 пациенток с проявлениями диффузной алопеции в возрасте от 18 до 59 (средний возраст  $39,96 \pm 2,43$ ) лет.

Критериями включения в исследование являлись женский пол, наличие диффузной алопеции, возраст старше 18 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения – мужской пол, индивидуальная непереносимость компонентов косметических средств, развитие в ходе исследования аллергических реакций на косметические средства, имеющаяся тяжёлая патология (злокачественные новообразования, системные заболевания крови, кахексия, гипертоническая болезнь III стадии, декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, склонность к кровотечениям, общее тяжёлое состояние, лихорадка, активный лёгочный туберкулёз, эпилепсия, психозы, гемофилия, тромбоцитопения, острые и хронические заболевания в стадии обострения), а также наличие инфекционных процессов на коже волосистой части головы.

## Для корреспонденции:

Королькова Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой косметологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: [tnkor@mail.ru](mailto:tnkor@mail.ru)

## For correspondence:

Tatiana N. Korolkova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Cosmetology of North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: [tnkor@mail.ru](mailto:tnkor@mail.ru)

## Information about the authors:

Korolkova T.N., <https://orcid.org/0000-0001-7190-411X>; Kharitonova E.E., <https://orcid.org/0000-0001-5838-5466>; Shepilova I.A., <https://orcid.org/0000-0002-4147-9789>; Nesterovich D.S., <https://orcid.org/0000-0003-3837-9362>

Пациенток разделили на две группы по 15 человек. В 1-й группе (основная; средний возраст  $37,31 \pm 3,34$  года) использовали спрей Refolin на основе пептидов (гексапептид 17, полипептид 18) для восстановления силы волос; во 2-й группе (сравнения; средний возраст  $43,09 \pm 3,45$  года) применяли косметическое средство Эсвицин на основе ферментов.

Перед использованием флакон со спреем для волос на основе пептидов встряхивали и наносили на кожу головы с расстояния 1 см, легкими движениями втирали (по проборам, на всю поверхность или на отдельные участки, затронутые выпадением). Наносили на сухие или влажные волосы 1 раз в день утром или вечером. Перед нанесением необходимости в дополнительном мытье головы не было. Применяли спрей в течение 2 нед, затем делали перерыв на 2 нед. В таком режиме спрей использовали 3 мес.

Косметическое средство с раствором ферментов (биостимуляторов, содержащихся в той же концентрации, что и в теле здорового человека) наносили ежедневно путем смачивания кожи волосистой части головы без смывания.

В обеих группах пациентам разрешалось мыть голову 1–2 раза/нед мылом или шампунем.

Всех пациенток обследовали по единой схеме, включающей анкетирование по результатам применения продуктов (субъективная оценка пациентом и объективная оценка врачом), фотографирование и исследование морфометрических показателей роста волос.

Субъективную оценку пациентки проводили по следующим показателям: состояние стержней волос, зуд, сухость, покраснение, жжение, жирность, раздражение, интенсивность выпадения волос.

Объективную оценку исследователи проводили по наличию сухости, покраснения и раздражения кожи головы, а также жирности, состояния стержней волос и интенсивности их выпадения.

Выраженность каждого показателя оценивали в баллах: 0 – признак полностью отсутствует; 1 – признак практически отсутствует; 2 – признак выражен незначительно; 3 – признак выражен умеренно; 4 – признак выражен сильно; 5 – признак выражен максимально.

Изучались такие морфометрические параметры волос, как их плотность (количество на  $1 \text{ см}^2$ ), относительное количество в фазе анагена (в %), относительное количество в фазе телогена (в %), средний диаметр всех волос в зоне обследования (мкм), относительное количество велусных волос менее 30 мкм в диаметре (в %), относительное количество терминальных волос более 30 мкм в диаметре (в %), относительное количество тонких волос (от 30 до 50 мкм) в диаметре (в %), относительное количество волос среднего (от 50 до 70 мкм) диаметра (в %), относительное количество толстых (более 70 мкм) волос в диаметре (в %). Оценку состояния

волос и кожи волосистой части головы осуществляли в двух зонах – теменной (андрогензависимой) и затылочной (андрогеннезависимой) – с использованием специализированной видеокамеры Agamo SG (Корея), имеющей объективы с увеличением 60 и 200. Результаты обрабатывали программой для ЭВМ Trichoscience версия 1.6. Перед исследованием пациенты не мыли голову и не использовали средства для укладки волос в течение 2 сут.

Продолжительность лечения составила 3 мес в обеих группах. Обследование пациентов проводили до лечения, после курса применения косметических средств (через 3 мес) и через 1 мес после прекращения лечения (через 4 мес). Сравнивали результаты внутри каждой группы с исходными (до применения косметических средств) показателями, а также проводили межгрупповое сравнение полученных данных.

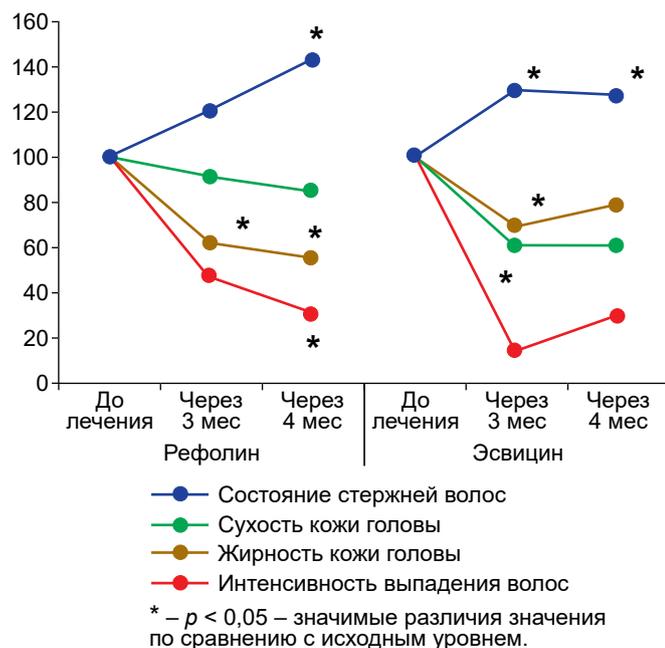
Выбор пациенток для проведения той или иной схемы лечения носил случайный характер и не зависел от возраста пациенток и степени повреждения волос (рандомизацию проводили методом последовательных номеров).

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 6.1. Для создания матрицы данных использовали программу Excel 7.0. Выборки значений исследовали на соответствие закону нормального распределения графическим методом, в зависимости от результатов использовали *t*-критерий Стьюдента, непараметрические методы (критерий знаков, критерий Вилкоксона, метод Фридмана, критерий Манна–Уитни). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

**Оценка общей эффективности и переносимости исследуемого косметического средства.** Спрей с пептидами все 100% участниц 1-й группы переносили комфортно, средство не утяжеляло, не «жирнило» волосы, обладало очень лёгким приятным запахом. Внешний вид волос сохранялся в хорошем состоянии на протяжении всего курса применения.

Переносимость косметического средства на основе ферментов была отмечена у 13 (86,6%) из 15 пациенток как хорошая, у 1 (6,6%) как удовлетворительная, у 1 (6,6%) как неудовлетворительная. Пациентки 2-й группы с «хорошей» переносимостью отметили комфортность препарата, который не утяжелял, не «жирнил» волосы, практически не обладал запахом. Внешний вид волос оставался в хорошем состоянии на протяжении всего курса использования. Пациентка с «удовлетворительной» переносимостью отметила выраженную жирность кожи головы и стержней волос на протяжении всего курса применения. У пациентки с «неудовлетворительной» переносимостью развился аллергический дерматит в первые дни



**Рис. 1.** Результаты субъективной оценки применения препаратов для лечения диффузной алопеции.

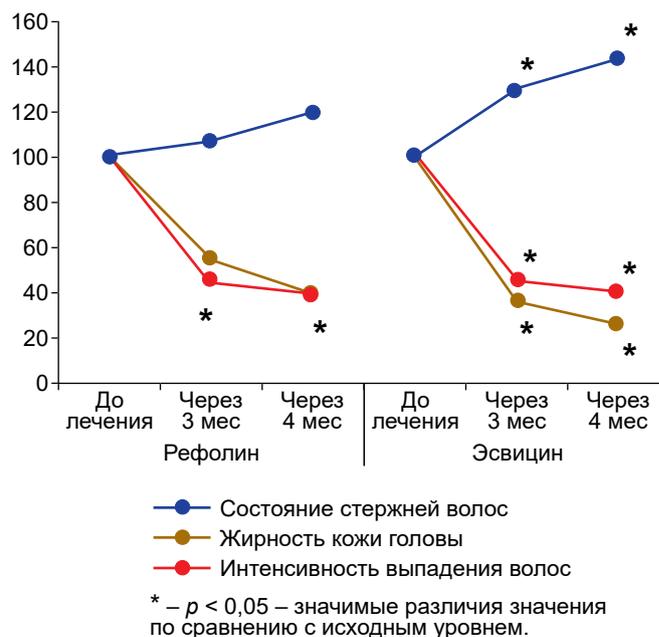
лечения. Таким образом, при использовании косметического средства на основе ферментов, по нашим данным, у 6,6% пациентов возможно появление повышенной жирности кожи головы и стержней волос, а также развитие аллергических реакций.

При субъективной оценке эффективности и переносимости препаратов в процессе наблюдения лишь у одной пациентки 2-й группы выявлена побочная реакция в виде покраснения, жжения и раздражения кожи. В 1-й группе на 21% значительно улучшилось состояние стержней волос через 3 мес и на 43% через 4 мес в сравнении с исходным уровнем; уменьшились зуд кожи на 85% и ее сухость на 69% через 4 мес; интенсивность выпадения волос снизилась на 38% через 3 мес и на 45% через 4 мес в сравнении с исходными показателями (**рис. 1**).

Во 2-й группе на 30% значительно улучшилось состояние стержней волос через 3 мес и на 27% через 4 мес по сравнению с исходным уровнем; жирность уменьшилась на 40% через 3 мес; интенсивность выпадения волос значительно снизилась на 31% через 3 мес в сравнении с исходным уровнем (см. **рис. 1**).

Анализируя полученные результаты использования наружных средств по субъективной оценке пациентками, спрей с пептидами в большей степени тормозит выпадение волос.

Сухости, покраснения и раздражения кожи головы при объективной оценке эффективности и переносимости косметических средств в процессе наблюдения не выявлено, за исключением одной пациентки из 2-й группы. В 1-й группе значительно снизилась интенсивность выпадения волос на 56% через



**Рис. 2.** Результаты объективной оценки применения препаратов для лечения диффузной алопеции.

3 мес и на 61% через 4 мес в сравнении с исходным уровнем (**рис. 2**).

Во 2-й группе на 29% значительно улучшилось состояние стержней волос через 3 мес и на 42% через 4 мес по сравнению с исходным уровнем; жирность уменьшилась на 65% через 3 мес и на 74% через 4 мес; интенсивность выпадения волос значительно снизилась на 55% через 3 мес и на 60% через 4 мес в сравнении с исходным уровнем (см. **рис. 2**).

Анализируя полученные результаты использования наружных средств по объективной оценке врачом, спрей с пептидами в большей степени тормозит выпадение волос.

При сравнении макрофотографий, выполненных до лечения, а также через 3 и 4 мес, существенных изменений не обнаружено.

**Анализ динамики морфометрических показателей роста волос.** У пациенток 1-й группы (**табл. 1**) в теменной зоне значительно на 19% увеличилась плотность волос через 3 мес и на 23% через 4 мес относительно исходного уровня (**рис. 3**); повысилось количество анагеновых волос на 8% через 3 мес и на 16% через 4 мес с соответствующим снижением количества телогеновых волос относительно исходного уровня.

В затылочной зоне на 7% увеличилось количество анагеновых волос через 3 мес и на 13% через 4 мес с соответствующей динамикой телогеновых волос относительно исходного уровня.

У пациенток 2-й группы (**табл. 2**) в теменной зоне определялось значимое, на 62,5%, увеличение количества толстых волос через 3 мес; увеличение

Динамика морфометрических показателей роста волос у пациенток 1-й группы ( $M \pm m$ )

Параметр	Теменная зона			Затылочная зона		
	до лечения	через 3 мес	через 4 мес	до лечения	через 3 мес	через 4 мес
Плотность волос, количество на 1 см <sup>2</sup>	210,15 ± 10,63	250,75 ± 17,92*	260,08 ± 13,24*	193,92 ± 13,99	212,33 ± 16,12	207,92 ± 11,85
Средний диаметр всех волос, мкм	51,92 ± 1,71	53,33 ± 2,27	52,15 ± 2,18	50,23 ± 2,00	49,08 ± 2,74	48,23 ± 2,39
Терминальные волосы, %	90,77 ± 1,27	89,25 ± 2,23	87,92 ± 2,09	90,46 ± 2,11	85,33 ± 2,60	85,38 ± 2,83
Велусные волосы, %	9,23 ± 1,27	10,75 ± 2,23	11,62 ± 2,03	9,54 ± 2,11	13,83 ± 2,42	14,61 ± 2,83
Тонкие волосы, %	42,54 ± 4,27	31,42 ± 5,27	36,54 ± 6,39	47,77 ± 6,11	54,17 ± 6,87	49,69 ± 6,06
Волосы среднего диаметра, %	36,54 ± 3,34	44,17 ± 4,73	40,46 ± 3,89	35,77 ± 3,92	30,08 ± 3,86	35,38 ± 3,88
Толстые волосы, %	20,85 ± 3,72	22,0 ± 5,91	23,0 ± 4,82	15,77 ± 3,92	17,25 ± 5,25	14,77 ± 4,43
Анагеновые волосы, %	77,88 ± 1,49	83,91 ± 1,98*	90,17 ± 1,21*	83,75 ± 1,70	89,91 ± 1,33*	94,38 ± 1,11*
Телогеновые волосы, %	22,12 ± 1,49	15,68 ± 1,61*	9,83 ± 1,21*	16,3 ± 1,70	10,09 ± 1,33*	5,69 ± 1,10*

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* –  $p < 0,05$  – различия значений через 3 и 4 мес по сравнению с исходным уровнем внутри каждой группы.



Рис. 3. Пациентка Н., 39 лет. Динамика плотности волос в теменной зоне:

а – до лечения; б – через 3 мес от начала лечения; е – через 4 мес от начала лечения. Ув. 60.

количества анагеновых волос на 10% через 3 мес и на 14% через 4 мес с соответствующим снижением количества телогеновых волос.

В затылочной зоне определялось значимое увеличение среднего диаметра волос – на 7% через 4 мес, а также повышение на 40% количества толстых волос через 3 мес. Количество анагеновых волос увеличилось на 13% через 4 мес с соответствующей динамикой телогеновых волос.

При диффузной алопеции основные жалобы пациентов сводятся к повышенному выпадению волос. При относительно небольших сроках лечения (3 мес) и наблюдения (еще 1 мес) наиболее важными показателями следует считать плотность волос и количество анагеновых/телогеновых волос. Следует отметить, что в 1-й группе плотность волос у пациенток увеличилась в теменной зоне на 19 и 23%, достигнув  $260,08 \pm 13,24$  на 1 см<sup>2</sup>. Причём в конце наблюдения

Динамика морфометрических показателей роста волос у пациенток 2-й группы ( $M \pm m$ )

Параметр	Теменная зона			Затылочная зона		
	До лечения	Через 3 мес	Через 4 мес	До лечения	Через 3 мес	Через 4 мес
Плотность волос, количество на 1 см <sup>2</sup>	227,91 ± 1,29	225,91 ± 13,36	227,7 ± 15,18	202,0 ± 17,39	195,64 ± 15,53	193,3 ± 15,89
Средний диаметр всех волос, мкм	50,73 ± 3,07	52,82 ± 3,14	53,7 ± 3,73	49,0 ± 2,44	47,64 ± 5,26	52,50 ± 3,07*
Терминальные волосы, %	88,64 ± 3,05	85,36 ± 3,93	88,8 ± 3,07	87,82 ± 2,71	91,0 ± 3,17	90,4 ± 2,94
Велусные волосы, %	11,37 ± 3,05	14,64 ± 3,93	11,2 ± 3,07	13,18 ± 3,54	9,0 ± 3,17	9,6 ± 2,94
Тонкие волосы, %	41,73 ± 7,71	34,82 ± 6,01	40,8 ± 8,35	47,18 ± 5,96	42,0 ± 7,20	41,2 ± 7,62
Волосы среднего диаметра, %	42,09 ± 4,98	41,72 ± 4,45	33,9 ± 5,21	39,36 ± 3,75	39,73 ± 4,56	40,6 ± 5,47
Толстые волосы, %	16,0 ± 5,14	26,0 ± 6,88*	25,10 ± 8,59	13,09 ± 4,01	18,36 ± 4,31*	18,30 ± 7,44
Анагеновые волосы, %	75,08 ± 2,84	82,64 ± 2,65*	85,49 ± 1,86*	81,93 ± 1,80	86,25 ± 2,11	92,58 ± 1,88*
Телогеновые волосы, %	24,95 ± 2,85	18,27 ± 2,32*	14,44 ± 1,89*	18,07 ± 1,80	13,75 ± 2,11	7,42 ± 1,88*

анагеновых волос стало больше на 16% в теменной области и на 13% в затылочной. Это вполне согласуется с субъективной оценкой пациентками и объективной оценкой врачом, которые отмечали снижение интенсивности выпадения волос при хорошей переносимости препарата.

У пациенток 2-й группы пациенток плотность волос в конце наблюдения колебалась в пределах исходных значений, однако анагеновых волос стало больше на 14% в теменной и на 13% в затылочной зонах. Заметно увеличилось число толстых волос в теменной (на 57%) и затылочной (на 41%) областях. Полученные результаты также согласуются с субъективной и объективной оценкой при анкетировании, но у одной пациентки отмечалась аллергическая реакция на препарат.

Таким образом, при изучении эффективности спрея на основе пептидов и косметического средства на основе ферментов для восстановления волос при диффузной алопеции получены следующие результаты. Спрей для волос на основе пептидов увеличивает плотность волос, повышает количество анагеновых волос, используется двухнедельными циклами, не вызывает побочных эффектов. Спрей на основе ферментов не влияет на плотность волос, повышает количество анагеновых волос, увеличивает диаметр волос, используется ежедневно, у одной пациентки вызвал аллергическую реакцию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баткаева Э.А., Галлямова Ю.А., Хассан Аль-хадж Халед. *Диффузная алопеция: Методическое пособие*. М.: РМАПО; 2010.
2. Злотогорский А., Шапиро Д. *Трихология*. Пер. с англ. Киев: Родовщ; 2016.
3. Дрибноход Ю.Ю. *Лечение волос в косметологии*. СПб.: СпецЛит; 2015.
4. Адашкевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В. *Алопеция*. М.: Медицинская книга; 2000.
5. Урюпина Е.Л., Малишевская Н.П. Психоэмоциональный статус у больных диффузным телогенным выпадением волос // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017;20(5): 285-9.
6. Симбирцев А.С. Перспективы применения препаратов цитокинов в дерматовенерологии // *Практическая медицина*. 2011;49(2): 15-22.

## REFERENCES

1. Batkaeva EA, Gallyamova YuA, Khassan Al'-khadzh Khaled. *Diffuse alopecia: Methodical Manual*. Moscow: Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 2010. (in Russian)
2. Zlotogorsky A, Shapiro J. *Trichology*. Transl. from Engl. Kiev: Rodovshch; 2016. (in Russian)
3. Dribnokhod YuYu. *Hair treatment in cosmetology*. St. Petersburg: SpetsLit; 2015. (in Russian)
4. Adaskevich VP, Myadelets OD, Tikhonovskaya IV. *Alopecia*. Moscow: Medical book; 2000. (in Russian)
5. Uryupina EL, Malishevskaya NP. The condition of the psychoemotional status in patients with diffuse telogen hair loss. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;20(5):285-9. (in Russian)
6. Simbirtsev AS. Prospects for the use of preparations of cytokines in dermatovenerology. *Practical Medicine. Russian Journal*. 2011;49(2):15-2. (in Russian)

## ФОТОГАЛЕРЕЯ

© МАКСИМОВ И.С., 2020

Максимов И.С.

## Фотогалерея ониходистрофий

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

*Ониходистрофии – это различные патологические процессы в ногтевом аппарате инфекционной и неинфекционной природы, связанные с изменением его морфологии. Самая частая причина изменения ногтей является грибковая инфекция. Однако ониходистрофия может быть проявлением дерматологических заболеваний, травмы, приема лекарственных средств, системных и опухолевых процессов. Поскольку клинические симптомы ониходистрофий неспецифичны, иногда это может вызвать трудности в установлении диагноза. В данной фотогалерее представлены клинические картины заболеваний, с которыми врач может столкнуться в повседневной практике.*

**Ключевые слова:** диагностика; ониходистрофия; ногти; поражения ногтей; заболевания ногтей.

**Для цитирования:** Максимов И.С. Фотогалерея ониходистрофий // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2020;23(3):194-6. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48900>

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

Поступила 26.06.2020  
Принята к печати 23.07.2020

Maximov I.S.

## Photo gallery of onychodystrophies

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

*Onychodystrophies are various pathological processes in the nail apparatus of infectious and non-infectious nature, related to changes in its morphology. The most common cause of nail changes is a fungal infection. However, onychodystrophy can be a manifestation of dermatological diseases, trauma, medication, systemic and tumor processes. Since the clinical symptoms of onychodystrophies are unspecific, sometimes it can cause difficulties in making a diagnosis. This photo gallery presents clinical pictures of diseases that a physician may encounter in everyday practice.*

**Keywords:** diagnosis; onychodystrophy; nails, nail changes; nail diseases.

**For citation:** Maximov IS. Photogallery of onychodystrophies. *Russian journal of skin and venereal diseases.* 2020;23(3):194-6. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48900>

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

Received 26 June 2020  
Accepted 23 July 2020



**Рис. 1.** Больной К., 32 года. Руброфития ногтей. Подногтевая гематома. Симптомы: меланонихия, онихолизис, желтоватосерый цвет.



**Рис. 2.** Больная С., 54 года. Онихогрифоз при болезни Девержи.

**Для корреспонденции:**

Максимов Иван Сергеевич, ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия. E-mail: [maximov.is@mail.ru](mailto:maximov.is@mail.ru)

**For correspondence:**

Ivan S. Maximov, assistant of Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. E-mail: [maximov.is@mail.ru](mailto:maximov.is@mail.ru); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2850-2910>

PHOTOGALLERY



**Рис. 3.** Больной А., 42 года. Травматический онихомадезис.



**Рис. 4.** Больная М., 45 лет. Онихотилломания. Симптомы: онихолизис, экскорации, продольные линии, меланонихия.



**Рис. 5.** Больная Н., 63 года. Псевдомонадная ониходистрофия. Симптомы: онихолизис, появление зеленоватого цвета.



**Рис. 6.** Больной С., 30 лет. Ногти Гиппократа. Псориаз ногтей. Симптомы: онихолизис, подногтевой гиперкератоз, симптом «масляного пятна», продольные геморрагии.



**Рис. 7.** Больной А., 46 лет. Белый поверхностный онихомикоз.



**Рис. 8.** Больная Н., 76 лет. Множественные пиогенные гранулемы на фоне применения EGFR-ингибитора.



**Рис. 9.** Больной К., 20 лет. Псориаз ногтей, изолированная форма (без поражения кожи). Симптомы: койлонихия, онихолизис, подногтевой гиперкератоз, точечные углубления, продольные геморрагии.



**Рис. 10.** Больная Е., 78 лет. Гипертрофическая форма руброфитии ногтей.



**Рис. 11.** Больной В., 51 год. Красный плоский лишай ногтей. Симптомы: продольные линии, онихорексис, онихолизис, онихоатрофия.



**Рис. 12.** Больная А., 48 лет. Онихомикоз, симптом «пилы».

## ФОТОЗАДАЧА

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

*Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Кусраева Д.Т., Варшавский В.А.***Множественные болезненные язвенно-некротические поражения в области нижних конечностей**

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

**Для цитирования:** Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Кусраева Д.Т., Варшавский В.А. Множественные болезненные язвенно-некротические поражения в области нижних конечностей // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(3):197-198. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48903>*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.  
*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
Поступила 24.07.2020  
Принята к печати 23.07.2020*Tepluk N.P., Grabovskaya O.V., Kusraeva D.T., Varshavsky V.A.***Multiple painful ulcerative-necrotic lesions in the lower extremities**

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

**For citation:** Tepluk NP, Grabovskaya OV, Kusraeva DT, Varshavsky VA. Multiple painful ulcerative-necrotic lesions in the lower extremities. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(3):197-198. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48903>*Acknowledgments.* The study had no sponsorship.  
*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.  
Received 24 June 2020  
Accepted 23 July 2020

Пациент К., 44 года, болен с ноября 2018 г., когда впервые без видимых причин отметил появление болезненной пустулы в области передней поверхности левой голени. После самопроизвольного вскрытия элемента образовалась язва, характеризующаяся быстрым ростом (за 14 дней до 8–9 см в диаметре). Обратился к дерматологу, после консультации было проведено лечение (преднизолон 30 мг/сут, антибактериальные препараты, сосудистая терапия, нестероидные противовоспалительные препараты) с положительным эффектом в виде постепенного, полного рубцевания язвенного дефекта. В декабре 2019 г., через 3 мес после самостоятельной резкой

отмены преднизолона, появились новые множественные высыпания в виде болезненных пустул с гнойно-геморрагическим содержимым в области правой нижней конечности, характеризующиеся быстрым ростом с изъязвлением и интенсивной болезненностью. При осмотре: на коже в области правой нижней конечности, болезненные язвы с валикообразно приподнятыми краями синюшной окраски диаметром до 13 см. Дно язв покрыто гнойно-геморрагическим экссудатом, местами – геморрагическими корками (**рис. 1**). Вокруг язв отмечается зона фиолетовой эритемы. Патогистологическая картина представлена на **рис. 2**.



Рис. 1

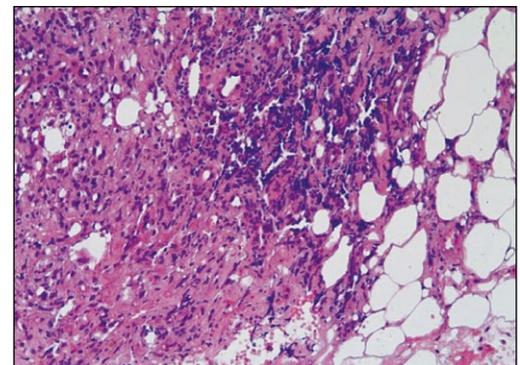


Рис. 2

**Для корреспонденции:** Кусраева Диана Теймуразовна, аспирант Кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия. E-mail: [kysra1992@mail.ru](mailto:kysra1992@mail.ru)**For correspondence:** Diana T. Kusraeva, postgraduate of Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. E-mail: [ysra1992@mail.ru](mailto:ysra1992@mail.ru)

**Диагноз:** гангренозная пиодермия, язвенная форма.

**Патогистология.** В препаратах кожи обильная нейтрофильная инфильтрация дермы и гиподермы с формированием подэпителиальных абсцессов, явления лейкоцитокластического васкулита.

**Общие сведения.** Гангренозная пиодермия (ГП) – редкий аутовоспалительный, нейтрофильный дерматоз, характеризующийся клинически болезненными язвенно-некротическими поражениями кожи, гистологически – обильной нейтрофильной инфильтрацией дермы [1].

Впервые ГП была описана французским дерматологом L. Brocq как “phagedenisme geometrique”, а современный термин ввели американские дерматологи A. Brunsting, W. Goeckerman и P. O’Leary в 1930 г. ГП, несмотря на название, не является ни гангреной, ни пиодермией. В мире ГП регистрируют с частотой 3–10 случаев на 1 млн населения в год. Женщины страдают чаще мужчин. Заболеть ГП могут лица любого возраста, включая детей, но чаще всего болезнь развивается у взрослых людей в возрасте от 20 до 50 лет [2–4].

Этиопатогенетические механизмы ГП достаточно сложны и считаются многофакторными, включая дисрегуляцию врожденной и адаптивной иммунных систем, дисфункцию нейтрофилов, генетические нарушения. В 25–30% случаев заболевание имеет идиопатическую природу, в остальных ассоциируется с различными по природе нозологиями, наиболее часто с воспалительными заболеваниями кишечника, лимфолифопролиферативными процессами, аутоиммунными и некоторыми другими состояниями. ГП может быть также следствием лекарственной терапии [5–7].

**Клиническая картина.** По классификации клинических форм выделяют язвенную (классическую), пустулезную, буллезную, вегетирующую, перистомальную, пост-операционную, внекожную ГП. Обычно у больного отмечается наличие один вариант заболевания, но иногда наблюдается сочетание нескольких клинических форм.

**Язвенная ГП** развивается с болезненной пустулы. Вскрытие элемента приводит к образованию язвы с валикообразно приподнятыми краями багрово-синюшной окраски. Дно язвы обычно покрыто гнойно-геморрагическим отделяемым. Язвы характеризуются быстрым ростом (до 2 см в диаметре за сутки), вокруг язвенного дефекта формируется зона эритемы. Данная форма ГП является наиболее частой и соответствует классической клинической картине [3, 4].

**Пустулезная ГП** характеризуется тем, что пустулы не превращаются в язвы, а «замирают» на этой стадии. Эта форма ГП протекает менее агрессивно. Болезненные пустулы, расположенные преимущественно на туловище и разгибательной поверхности конечностей, могут существовать у пациентов месяцами без интенсивного роста [2].

**Буллезная ГП** – проявляется в виде пузырей, растущих по своей окружности. После их вскрытия возникают эрозии, быстро трансформирующиеся в поверхностные язвы, с характерными валикообразно приподнятыми краями багрово-синюшной окраски [4].

**Вегетирующая ГП (поверхностная гранулематозная пиодермия)** – медленно прогрессирующая форма, представляющая собой синевато-красного цвета бляшки с изъязвлениями, резко ограниченные от окружающей здоровой кожи, приподнятые над её поверхностью и имеющие неправильные или округлые очертания [4, 7].

**Перистомальная, постоперационная ГП** представляет собой феномен патергии (появление элементов ГП на месте травмы), может развиваться как сразу, так и спустя 7–11 дней после проведенной операции.

**Внекожная ГП** – характеризуется поражением лёгких, сердца, центральной нервной системы и других внутренних органов при отсутствии кожных проявлений [7].

**Патогистология.** Характерными для ГП гистологическими признаками являются обильный нейтрофильный инфильтрат в дерме с формированием микроабсцессов, лейкоцитокластический васкулит с повреждением сосудистой стенки, экстравазация фибрина и эритроцитов [6].

**Дифференциальную диагностику** проводят с инфекционными заболеваниями (лейшманиоз, туберкулез, сифилис, бластомикоз и др.), васкулитами и аутоиммунными заболеваниями (болезнь Бехчета, антифосфолипидный синдром, криоглобулинемия и др.), другими нейтрофильными дерматозами (синдром Свита), сосудистыми заболеваниями (язва Марторелла, артериальные язвы, венозные язвы) [4, 5].

**Диагноз** основывается на типичной клинической картине и результатах гистологического исследования [7].

Терапия ГП сфокусирована на подавлении системного воспаления. Выбор лечения зависит от множества факторов, в том числе от локализации высыпаний, их количества, размера, наличия сопутствующих заболеваний, развивающихся побочных эффектов, а также стоимости лечения. Среди методов терапии, лидирующие позиции сохраняют системные глюкокортикостероиды (ГКС), как в виде монотерапии, так и в сочетании с цитостатическими препаратами. Особое место в лечении ГП занимают препараты таргетной терапии, включая ингибиторы интерлейкинов (IL-1a, IL-6, IL-17) и фактора некроза опухоли альфа, так как именно эти провоспалительные цитокины в больших количествах обнаруживаются в очагах поражения ГП, однако чётких критериев для их назначения в настоящее время не существует. Важным аспектом является назначение адекватной местной терапии, включающей очищение язв, влажные стерильные повязки, а также контроль над болью и мониторинг признаков вторичной раневой инфекции [5–8].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Marzano A.V., Damiani G., Ceccherini I., Berti E., Gattorno M., Cugno M. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). *Br J Dermatol.* 2017;176(6):1588-98.
2. Иванов О.Л., ред. *Кожные и венерические болезни: справочник.* М.: Медицина; 2007.
3. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П. *Дерматологический атлас:* М.: ГЭОТАР-медиа; 2015.
4. Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкредст Б.А., Паллер Э.С., Леффелл Д.Д., Вульф К. // *Дерматология Фитцпатрика в клинической практике.* Пер. с англ. М.: Издательство Панфилова; 2015. Т. 2:382-419.
5. Fletcher J., Alhusayen R., Alavi A. Recent advances in managing and understanding pyoderma gangrenosum. *F1000Res.* 2019;8: F1000 Faculty Rev-2092.
6. Figueras-Nart I., Mascaro J.M., Solanich X., Hernandez-Rodriguez J. Dermatologic and dermatopathologic features of monogenic autoinflammatory diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2448.
7. Alavi A., French L.E., Davis M.D., Brassard A., Kirsner R.S. Pyoderma gangrenosum: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(3):355-72.
8. Олисова О.Ю., ред. *Кожные и венерические болезни.* М.: Практическая медицина; 2015.

## REFERENCES

1. Marzano AV, Damiani G, Ceccherini I, Berti E, Gattorno M, Cugno M. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). *Br J Dermatol.* 2017;176(6):1588-98.
2. Ivanov OL, ed. *Skin and venerologic diseases.* Moscow: Medicine; 2007. (in Russian)
3. Oliyova OYu, Teplyuk NP. *Dermatological Atlas.* Moscow: GEOTAR-media; 2015. (in Russian)
4. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* McGraw-Hill Medical; 2008. vol. 2.
5. Fletcher J, Alhusayen R, Alavi A. Recent advances in managing and understanding pyoderma gangrenosum. *F1000Res.* 2019;8: F1000 Faculty Rev-2092.
6. Figueras-Nart I, Mascaro JM, Solanich X, Hernandez-Rodriguez J. Dermatologic and dermatopathologic features of monogenic autoinflammatory diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2448.
7. Alavi A, French LE, Davis MD, Brassard A, Kirsner RS. Pyoderma gangrenosum: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(3):355-72.
8. Oliyova OYu, ed. *Skin and Venereal Diseases.* Moscow: Practical Medicine; 2015. (in Russian)