

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

том 23

4.2020

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 ————— 4.2020

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)
Aleksey 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

- Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Вертеева Е.Ю., Пестин И.С.** Беспигментная меланома и пиогенная гранулёма. Особенности дифференциальной диагностики 202

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

- Maheshwari K., Yousif A., Burova E.** Pyoderma gangrenosum of the hand: a missed diagnosis and lessons learned 208
- Рычкова И.В., Прытуло О.А., Марилах Марван Якин Нажи, Бабанин В.А.** Оценка эффективности устекинумаба после длительного прерывания и возобновления терапии у больных псориазом с метаболическими нарушениями 212
- Круглова Л.С., Шатохина Е.А., Полонская А.С.** Вопросы применения генно-инженерных биологических препаратов в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Обзор литературы и описание клинического случая 218
- Заславский Д.В., Сыдилов А.А., Гарюткина Л.В., Садыков А.И., Чупров И.Н., Козлова Д.В.** Новые аспекты патогенеза ограниченной склеродермии: практическое обоснование 227
- Теплюк Н.П., Шимановский Н.Л., Рувинова П.М.** Болезнь Девержи: что нового? Обзор литературы 238
- Яковлев А.Б., Голанова О.А.** Клинические симптомы эффективности комбинированной терапии онихомикозов дерматомицетной этиологии 246

КОСМЕТОЛОГИЯ

- Лепехова А.А., Потапова М.Б.** Оценка эффективности PRP-терапии в лечении больных андрогенетической алопецией: обзор литературы 252
- Теплюк Н.П., Лебедева С.В.** Возрастные изменения нижней трети лица с учётом анатомо-физиологических аспектов и морфотипов старения кожи 258

ХРОНИКА

- Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов им. А.И. Пospelova 265

ФОТОГАЛЕРЕЯ

- Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Колесова Ю.В.** Ангииты кожи. ... 268

ФОТОЗАДАЧА

- Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Каюмова Л.Н., Мишин С.А., Мак Д.В.** Множественные эритематозно-сквамозные очаги на открытых участках кожного покрова 272

DERMATOONCOLOGY

- Zikiryakhodzhayev A.D., Saribekyan E.K., Vertieva E.Yu., Pestin I.S.** Amelanotic melanoma and pyogenic granuloma: Peculiarities of the differential diagnosis 202

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

- Maheshwari K., Yousif A., Burova E.** Pyoderma gangrenosum of the hand: a missed diagnosis and lessons learned 208
- Rychkova I.V., Prytulo O.A., Marwaq Marwan Yakin Naje, Babanin B.A.** Evaluation of the effectiveness of long-term interruption and resumption of therapy with Ustekinumab in psoriasis patients with metabolic disorders 212
- Kruglova L.S., Shatokhina E.A., Polonskaya A.S.** Biological drugs prescription issues in terms of the new coronavirus infection COVID-19 pandemic. Literature review and clinical case 218
- Zaslavsky D.V., Sidikov A.A., Garyutkina L.V., Sadykov A.I., Chuprov I.N., Kozlova D.V.** New aspects of localized scleroderma pathogenesis: practical basis 227
- Tepliyuk N.P., Shimanovskiy N.L., Ruvinova P.M.** Devergie's disease: what's new? Review article 238
- Yakovlev A.B., Golanova O.A.** Clinical symptoms of the effectiveness of combination therapy for onychomycosis of dermatomycete etiology 246

COSMETOLOGY

- Lepekhova A.A., Potapova M.B.** The efficacy of platelet-rich plasma therapy in the treatment of androgenetic alopecia: a literature review 252
- Tepliyuk N.P., Lebedeva S.V.** Age-related changes in the lower third of the face considering anatomical and physiological aspects and morphotypes of skin aging 258

CHRONICLES

- Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Dermatovenereology and Cosmetology Society 265

PHOTO GALLERY

- Tepliyuk N.P., Grabovskaya O.V., Kolesova Yu.V.** Cutaneous angitis 268

PHOTO TASK

- Tepliyuk N.P., Grabovskaya O.V., Kayumova L.N., Mishin S.A., Mak D.V.** Multiple erythematous-squamous foci in visible skin areas 272

Зав. редакцией

Маргарита Юрьевна БЕЛОУСОВА

rjdvd@eco-vector.com

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. Богачёв

Корректор М.Н. Шошина

Верстка, обработка графического материала С.М. Мешкорудникова

Сдано в набор 06.11.2020. Подписано

в печать 24.11.2020. Формат 60 × 88%.

Печать офсетная. Печ. л. 9,5.

Усл. печ. л. 8,835. Уч.-изд. л. 5,18.

Тираж 500 экз. Заказ

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, www.pressa-rf.ruПОДПИСКА НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ ЖУРНАЛА: elibrary.ru, <https://journals.eco-vector.com/1560-9588>

Рос. ж-л кож. и венер. болезней. 2020; т. 23, № 4: 199–274.

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

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Зикиряходжаев А.Д.¹, Сарибекян Э.К.¹, Вертиева Е.Ю.², Пестин И.С.¹

Беспигментная меланома и пиогенная гранулёма. Особенности дифференциальной диагностики

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия;

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

АКТУАЛЬНОСТЬ. Узловая меланома является быстропрогрессирующей опухолью кожи с высоким риском метастазирования даже на ранних стадиях. В связи с этим существует необходимость в неинвазивных методиках, позволяющих верифицировать данный диагноз до хирургического этапа. Узловые формы беспигментной меланомы представляют трудности в диагностике в связи с тем, что не отвечают стандартным диагностическим и дерматоскопическим критериям.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ. Наибольшие трудности в дифференциальной диагностике представляет пиогенная гранулёма. Это доброкачественное сосудистое образование клинически имитирует узловую беспигментную меланому.

Ключевые слова: меланома кожи; беспигментная меланома; капиллярная гемангиома; пиогенная гранулёма; дерматоскопия меланомы.

Для цитирования: Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Вертиева Е.Ю., Пестин И.С. Беспигментная меланома и пиогенная гранулёма. Особенности дифференциальной диагностики. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(4):202-7. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48908>

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.09.2020

Принята к печати 08.10.2020

Zikiryakhodzaev A.D.¹, Saribekyan E.K.¹, Vertieva E.Yu.², Pestin I.S.¹

Amelanotic melanoma and pyogenic granuloma. Peculiarities of the differential diagnosis

¹P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation;

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

INTRODUCTION: Nodular melanoma is a rapidly progressive skin tumour with a high risk of metastasis even on early stages. This fact leads to necessity of non-invasive procedures, which can verify this diagnosis before surgery. Nodular forms of amelanotic melanoma can be hardly diagnosed because of their unusual diagnostic and dermatoscopic features.

CASE REPORT: Pyogenic granuloma is the most difficult disease for differential diagnosis. It is a benign vascular formation, which mimics nodular amelanotic melanoma.

Keywords: cutaneous melanoma; amelanotic melanoma; capillary hemangioma; pyogenic granuloma; melanoma dermatoscopy.

For citation: Zikiryakhodzaev AD, Saribekyan EK, Vertieva EYu, Pestin IS. Amelanotic melanoma and pyogenic granuloma. Peculiarities of the differential diagnosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(4):202-7. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48908>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received 07 Sept 2020

Accepted 08 Oct 2020

Для корреспонденции:

Вертиева Екатерина Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог лечебно-диагностического отделения клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: ivertieva@gmail.com

For correspondence:

Ekaterina Yu. Vertieva, MD, PhD, Clinic of Dermatology and Venerology of IM Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. E-mail: ivertieva@gmail.com

Information about the authors:

Zikiryakhodzaev A.D., <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>; Vertieva E.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-1088-2911>;

Saribekyan E.K., <https://orcid.org/0000-0002-1559-1304>

Меланома кожи является особой формой злокачественного новообразования, существенно отличающейся от солидных органоспецифичных опухолей. Меланома имеет характерную клиническую картину, особенности течения болезни, лечения и диагностики. В отличие от всех других опухолей диагностировать меланому до хирургического лечебного вмешательства часто можно с помощью неинвазивных методов диагностики – макроскопического осмотра, дерматоскопии, ультразвукового исследования для определения толщины опухоли и др.

При первичной, недиссеминированной меланоме толщиной менее 0,8 мм по Бреслоу [1] неоадьювантная лекарственная терапия не показана, а лечение заключается в хирургическом иссечении, как правило, небольшого участка кожи, что возможно амбулаторно под местной анестезией и не может нанести физический ущерб организму даже в случае ошибочного диагноза.

Однако, в соответствии с современными рекомендациями, при толщине меланомы более 0,8 мм показано удаление сторожевого лимфатического узла, как правило, в подмышечной, паховой или шейной областях для исключения регионарного метастатического процесса. В данной ситуации необходимы интраоперационный изотопный диагностический этап, общий наркоз во время операции, широкое иссечение меланомы кожи и удаление регионарного лимфатического узла из дополнительного разреза кожи. Хирургическое вмешательство в виде иссечения первичной опухоли с одновременной биопсией сторожевого лимфатического узла представляется оптимальным вариантом лечения. Однако, в случаях ошибочной гипердиагностики новообразования могут наблюдаться существенные физические и затратные издержки. Второй вариант лечения осуществляется в два этапа: эксцизионная биопсия опухоли для гистологического подтверждения диагноза и определения толщины и глубины инвазии с последующим реиссечением рубца и исследованием сторожевых лимфатических узлов. У данного варианта также имеются издержки в виде удлинения времени лечения из-за необходимости двукратного хирургического вмешательства [1, 2]. Таким образом, случаи ошибочной диагностики при наличии всех основных клинических признаков меланомы требуют тщательного изучения. При этом наиболее трудно провести дифференциальный диагноз между узловой беспиgmentной меланомой и пиогенной гранулёмой.

Пиогенная гранулёма – доброкачественная опухоль сосудистого генеза и неясной этиологии – впервые была описана как ботриомикомма по предполагаемой роли гриба-возбудителя рода

Botriomices [3]. В течение разных лет названия заболевания менялись от телеангиоэктатической гранулёмы, капиллярной гемангиомы до пиогенной гранулёмы (в США), однако связи ни с инфекцией, ни с гранулематозом так и не было выявлено. Наиболее вероятно, что пиогенная гранулёма является реактивным гиперпролиферативным сосудистым ответом на триггерное воздействие. Провоцирующими факторами могут быть травма, действие гормонов (беременность или применение пероральных контрацептивов), приём некоторых лекарственных препаратов (системные ретиноиды, фторурацил, паклитаксел).

Клинически пиогенная гранулёма представляет собой солитарную папулу или узел на визуально неизменённой коже. Опухоль характеризуется быстрым ростом в течение нескольких недель, диаметр варьирует от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Часто на поверхности образуется кровотокающая эрозия. Наиболее типичными локализациями являются голова, конечности (особенно пальцы), слизистая оболочка полости рта.

Особенностью пиогенной гранулёмы является её способность мимикрировать под злокачественные опухоли кожи, такие как базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, метастатическая карцинома, беспиgmentная меланома [4].

Опухоли при морфологическом микроскопическом исследовании часто хорошо отграничены от нормальных тканей, иногда связаны с кожей/слизистой оболочкой. Прилежащие эпителиальные ткани имеют признаки гиперкератоза и акантоза, но эпителий над опухолью чаще уплощён, атрофичен или изъязвлен. Основа опухоли представлена пролиферирующими мелкими капиллярами, имеющими вид многодольчатых структур, окружённых фиброзной, миксоидной или несколько отёчной стромой. Каждая долька гемангиомы образована крупным кровеносным сосудом, зачастую с мышечной оболочкой. Крупный сосуд окружён мелкими капиллярами, просвет которых бывает трудно различим из-за их сжатия. Присоединение признаков вторичного воспаления иногда даёт картину грануляционной ткани. Выраженная митотическая активность может отмечаться в эндотелиальных клетках и фибробластах. Преимущественно в поверхностных отделах опухоли распределены клетки хронического и острого воспаления. При изъязвлении может наблюдаться присоединение вторичной инфекции.

При иммуногистохимическом исследовании выявлено, что клетки эндотелия экспрессируют CD31, CD34, ERG, перичитах – Smooth muscle actin (SMA).

Дифференциальный диагноз следует проводить с ангиоматозной формой саркомы Капоши, ангиосаркомой, бацилярным ангиоматозом, ангиофибромой мягких тканей, кавернозной гемангиомой. Дерматоскопия позволяет предположить наиболее достоверный диагноз на дооперационном этапе. В литературе выделен ряд дерматоскопических критериев для диагностики пиогенной гранулёмы:

- так называемые красные или красно-белые гомогенные зоны выявлены в 97% случаев и гистологически представляют собой множественные капиллярные пролифераты в строме;
- белый венчик в периферической зоне встречается у 74% пациентов и соответствует гиперплазированному эпителию;
- белые перемычки обнаружены у 45% пациентов, гистологически соответствуют септам между капиллярными дольками;
- к прочим дерматоскопическим признакам пиогенной гранулёмы относят изъязвление (46%), сосудистые структуры (линейные неправильные сосуды – 31%, полиморфные атипичные сосуды – 13%), крайне редко встречается голубая гомогенная пигментация (5%) [5].

Однако ни один из перечисленных признаков не является 100% специфичным для пиогенной гранулёмы. По данным литературы [4, 5], красные гомогенные области, изъязвление и сосудистые структуры встречаются соответственно в 89; 66 и 100% случаев беспигментных узловых меланом и 50; 41 и 100% базальноклеточных карцином. Белый венчик и белые перемычки встречаются в злокачественных опухолях намного реже – 11 и 23% при беспигментных меланомах и 5 и 14% при базальноклеточных карциномах [5, 6].

Таким образом, при дерматоскопии пиогенной гранулёмы чаще всего визуализируются гомогенные красные области, белый венчик и белые перемычки. Однако необходимо помнить, что данные признаки могут редко встречаться и в злокачественных новообразованиях, в том числе в беспигментных узловых меланомах. В связи с этим дерматоскопия в качестве вспомогательного инструмента может способствовать правильной постановке диагноза. Всем пациентам с пиогенной гранулёмой следует проводить цитологическое (при наличии эрозивной поверхности) и гистологическое исследование.

Наибольшее сходство пиогенная гранулёма демонстрирует с узловой формой беспигментной меланомы. Узловая меланома – быстро прогрессирующая опухоль с высоким риском метастазирования даже на ранних стадиях в связи с фазой вертикального роста. Узловые формы беспигментной меланомы представляют трудности в диагностике в связи с тем, что не

отвечают стандартным диагностическим критериям. Классические дерматоскопические алгоритмы не работают. При дерматоскопии часто встречаются фрагменты остаточной пигментации, синие гомогенные области, а также красные гомогенные области или глобулы в сочетании с полиморфными сосудами [7].

При подозрении на беспигментную меланому необходимо в первую очередь проводить оценку сосудистого паттерна. Обилие различных сосудов (сосуды-шпильки, сосуды в виде запятых, точечные сосуды и линейные неправильные сосуды) требует в первую очередь исключения диагноза беспигментной меланомы [8].

Ниже приводим истории болезни трёх пациентов, демонстрирующие особенности диагностики пиогенной гранулёмы и беспигментной меланомы.

Описание случаев клинических наблюдений

Клинический случай 1

В МНИОИ им. П.А. Герцена обратился мужчина в возрасте 58 лет по поводу быстрорастущего образования кожи спины. Появилось много лет назад, точно назвать дату не может. Последние 2 мес опухоль стала быстро расти, увеличилась в размере в 2 раза, появились изъязвление, геморрагическое отделяемое.

Макроскопическая картина представлена узлом в правой лопаточной области диаметром около 1 см ярко-красной окраски, мягкой консистенции, поверхность эрозирована, имеется геморрагическое отделяемое (рис. 1, а).

Дерматоскопическая картина неоднозначна: красные гомогенные зоны, слабовыраженные белые перемычки, голубая гомогенная пигментация (рис. 1, б).

Патоморфологическое заключение. Макроскопически: кожный лоскут размером 8 × 4 × 2,3 см; на расстоянии от 1,3 до 1,5 см от ближайших краёв резекции со стороны кожи определяется бляшковидная опухоль размером 1,3 × 1,2 × 0,6 см, тёмно-серого цвета, с относительно чёткими границами, бугристой изъязвленной поверхностью. На разрезе ткань опухоли серо-красного цвета, визуальна не врастает в подкожную жировую клетчатку.

При микроскопическом исследовании опухоль хорошо отграничена от нормальных тканей, эпидермис над опухолью с признаками изъязвления (рис. 2). Основа опухоли представлена пролиферирующими мелкими капиллярами, имеющими вид многодольчатых структур, окружённых фиброзной или несколько отёчной стромой (рис. 3). Каждая долька гемангиомы образована крупным кровеносным сосудом. Клетки хронического и острого воспаления распределены в опухоли, преимущественно в её поверхностных отделах.

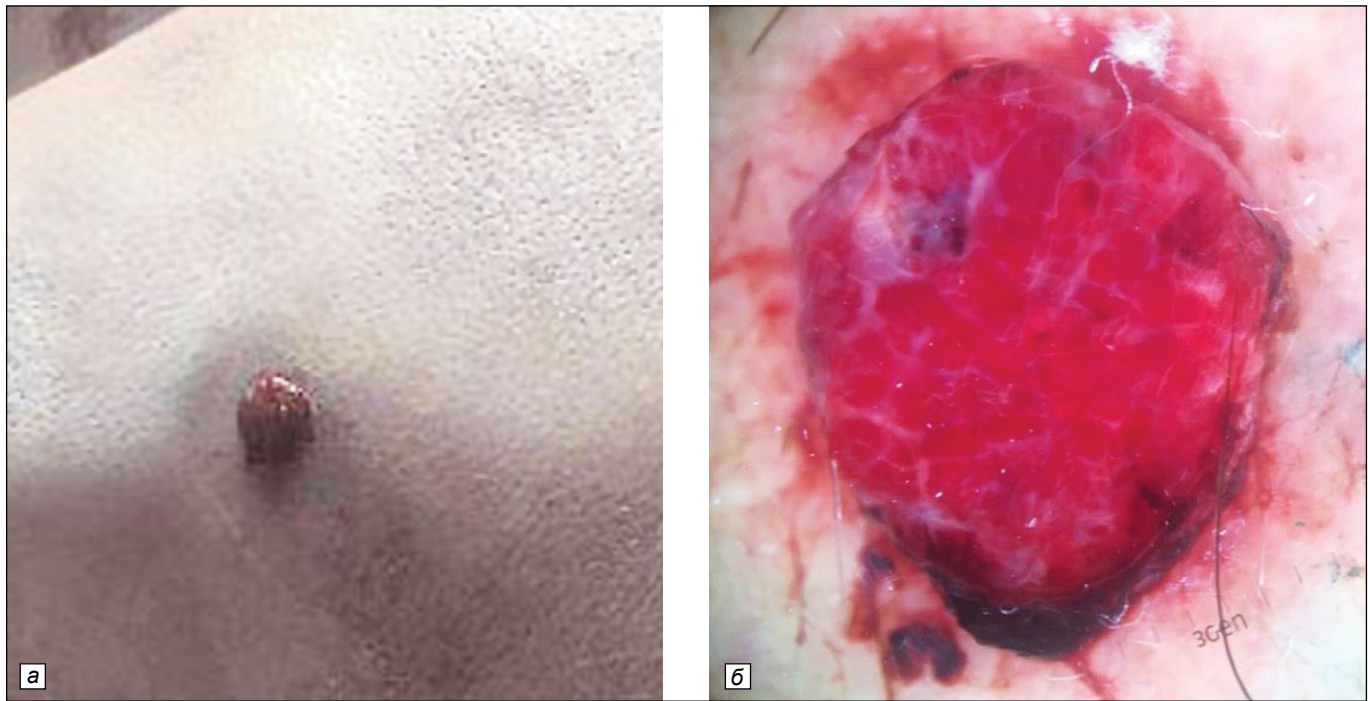


Рис. 1. Больной М., 58 лет. Пиогенная гранулёма.

a – макроскопическая картина; узел ярко-красной окраски, мягкой консистенции, на поверхности имеется геморрагическое отделяемое; *б* – дерматоскопическая картина: красные гомогенные зоны, слабовыраженные белые перемиčky, голубая гомогенная пигментация по периферии.

Заключение: дольчатая капиллярная гемангиома (пиогенная гранулёма) кожи (см. **рис. 3**).

Клинический случай 2

Женщина, возраст 32 года, 34-я нед беременности, обратилась с жалобами на быстрорастущее образование в области среднего пальца правой кисти. Отмечает интенсивный рост в течение 1 мес, кровоточивость.

Макроскопическая картина представлена узловым образованием кожи в области среднего пальца правой кисти, диаметром около 8 мм, плотноэластической консистенции, на поверхности которого имеется геморрагическая корочка (**рис. 4, а**).

Дерматоскопическая картина представлена молочно-красными гомогенными зонами, белыми перемичками и зоной изъязвления (**рис. 4, б**).

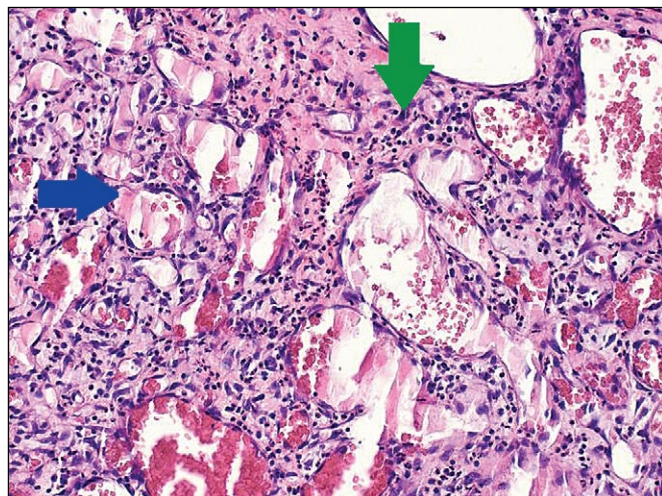


Рис. 2. Гистологический препарат. Опухоль с изъязвленной поверхностью кожи (синяя стрелка), многодольчатые сосудистые структуры (зелёная стрелка).

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

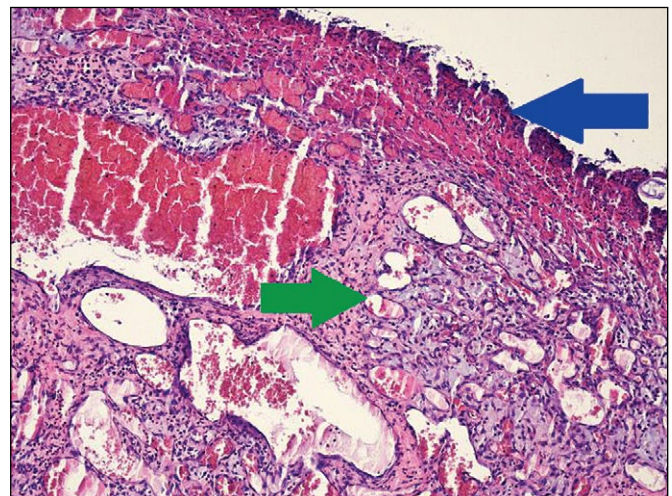


Рис. 3. Гистологический препарат. Опухоль представлена полнокровными капиллярами (синяя стрелка). В строме имеется выраженное смешанноклеточное воспаление (зелёная стрелка).

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.



Рис. 4. Больная Л., 32 года. Пиогенная гранулёма на фоне беременности, срок 34 нед.

а – узел розовой окраски с геморрагической коркой на поверхности; *б* – дерматоскопическая картина: молочно-красные глобулярные зоны, белые перемычки, зона изъязвления.

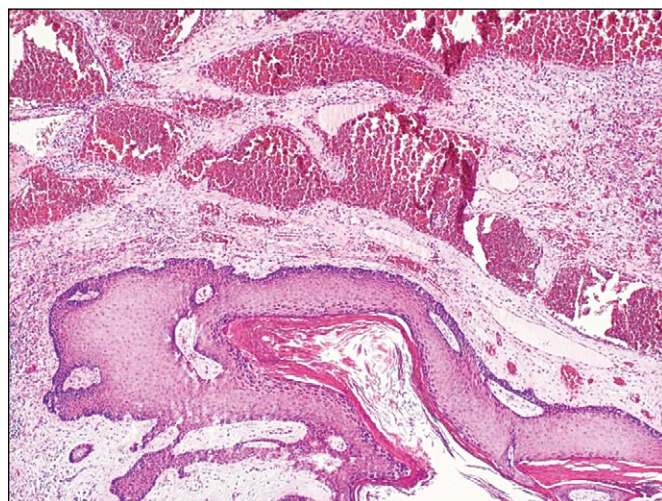


Рис. 5. Гистологический препарат. Опухоль с прилежащими тканями. Гиперплазия эпителия над опухолью. Расширенные полнокровные капилляры опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 50.

Патоморфологическое заключение: дольчатая капиллярная гемангиома (пиогенная гранулёма) кожи (рис. 5).

Клинический случай 3

Пациентка Ш., 78 лет, обратилась с жалобами на образования на коже левой щеки. В течение нескольких месяцев отмечает рост опухоли, кровоточивость.

Макроскопическая картина представлена узловым уплотнением в области левой щеки, диаметром около 1 см, плотноэластической консистенции, поверхность эрозирована (рис. 6, *а*).

Дерматоскопическая картина представлена преимущественно полиморфными атипичными сосудами (рис. 6, *б*).

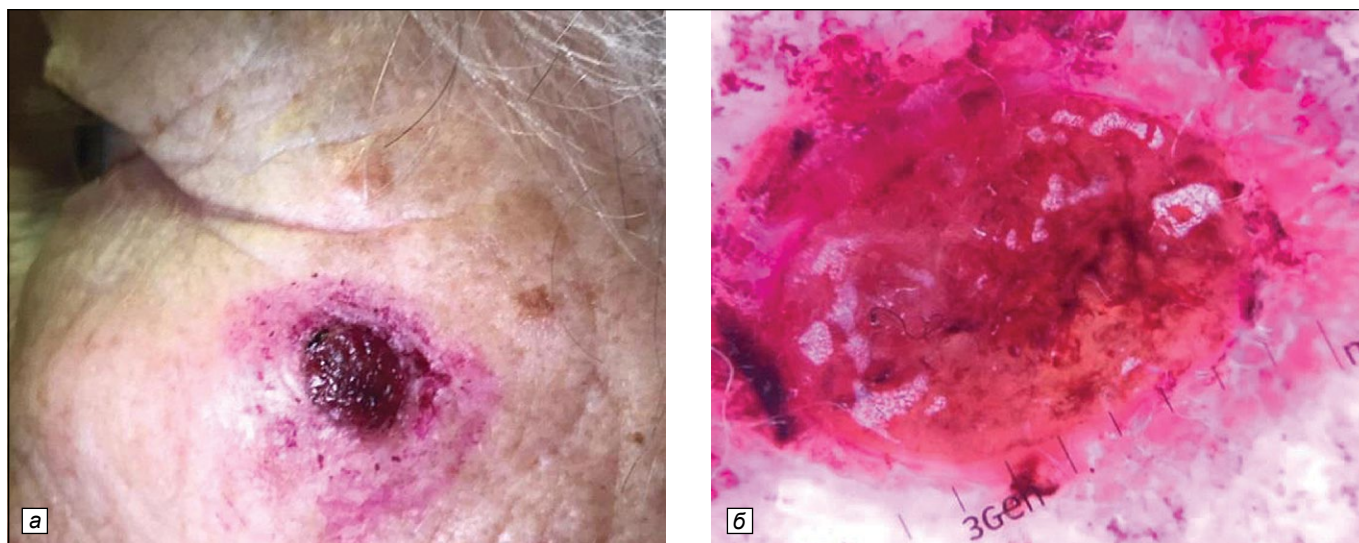


Рис. 6. Больная Ш., 78 лет. Узловая беспигментная меланома кожи левой щеки.

а – узел плотной консистенции с эрозивной поверхностью; *б* – дерматоскопия беспигментной меланомы: полиморфные атипичные сосуды.

Заключение

В настоящее время ни одна из существующих диагностических методик не позволяет установить на дохирургическом этапе точный дифференцированный диагноз между пиогенной гранулёмой и узловой беспигментной меланомой. Приоритетом является метод дерматоскопии, при котором наличие таких критериев, как красные гомогенные зоны, белый венчик и белые перемычки, заставляет думать в первую очередь о пиогенной гранулёме. Если при анализе сосудистого паттерна визуализируются полиморфные сосуды – неправильные линейные, в виде шпильки, точки, запятых, то требуется исключение диагноза беспигментной меланомы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Guggenheim M, Hug U, Jung F, Rousson V, Aust M, Calcagni M, et al. Morbidity and recurrence after completion lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg.* 2008;247(4):687-93. doi: 10.1097/SLA.0b013e318161312a.
2. Mack L, McKinnon J. Controversies in the management of metastatic melanoma to regional lymphatic basins. *J Surg Oncol.* 2004;86(4):189-99. doi: 10.1002/jso.20080.
3. Yoradjian A, Azevedo M, Cattini L, Basso R. Pyogenic granuloma: Description of two unusual cases and review of the literature. *Surg Cosmetic Dermatol.* 2013;5(3):263-8.
4. Lin R, Janniger C. Pyogenic granuloma. *Cutis.* 2004;74(4):229-33.
5. Zaballos P, Carulla M, Ozdemir F, Zalaudek I, Bañuls J, Llambrich A, et al. Dermoscopy of pyogenic granuloma: a morphological study. *Br J Dermatol.* 2010;163(6):1229-37. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10040.x.
6. Lacarrubba F, Caltabiano R, Micali G. Dermoscopic and histological correlation of an atypical case of pyogenic granuloma. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(4):499-501. doi: 10.1111/pde.12123.
7. Papageorgiou C, Ioannides D, Apalla Z. Dermoscopy of difficult-to-diagnose Melanomas. *Serbian J Dermatol Venereol.* 2016;8(3):121-7.
8. Togawa Y. Dermoscopy for the diagnosis of melanoma: an overview. *Austin J Dermatol.* 2017;4(3):1080.

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

© GROUP OF AUTHORS, 2020

Maheshwari K.¹, Yousif A.¹, Burova E.²**Pyoderma gangrenosum of the hand: a missed diagnosis and lessons learned**¹Department of Plastic Surgery of Bedford Hospital, Bedfordshire Hospitals NHS Foundation Trust, MK42 9DJ, UK;²Department of Dermatology Lead, Skin Cancer MDT Lead of Bedford Hospital, Bedfordshire Hospitals NHS Foundation Trust, MK42 9DJ, UK**INTRODUCTION:** *Pyoderma gangrenosum (PG) is a challenging condition to diagnose and treat.***CASE REPORT:** *We discuss the case of a man who presented with a swollen and extremely tender finger, with bullous lesions, erythema, and a clinical picture suggestive of a necrotising fasciitis. He had a history of ulcerative colitis (UC) and had been taking azathioprine. Initial debridement of the affected tissues was carried out as an emergency, with no improvement. Pyoderma gangrenosum had been suspected at that stage and the patient was prescribed oral Prednisolone. He showed a remarkable recovery and his finger healed completely. Due to a persistent pancytopenia he underwent further tests and was subsequently diagnosed with Acute myeloid leukaemia (AML).***DISCUSSION:** *Pyoderma gangrenosum is a diagnosis of exclusion. It can be a sign of internal malignancy and other medical conditions. Therefore, a low threshold must be kept for the diagnosis of this disorder, especially in patients with known risk factors.***CONCLUSION:** *Based on our experience, in similar clinical scenarios, we suggest limb elevation and antibiotics initially, with a close observation and consideration of the diagnosis of pyoderma gangrenosum prior to any surgical intervention. A thorough investigation of the possible reasons for PG is vitally important.***Key words:** *pyoderma gangrenosum; skin infection; hand surgery; paraneoplastic.***For citation:** Maheshwari K, Yousif A, Burova E. Pyoderma gangrenosum of the hand: a missed diagnosis and lessons learned. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2020;23(4):208-11. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48906>*Acknowledgments.* No financial disclosures.*Conflict of interest.* No conflicts of interest declared.

Received 08 Sept 2020

Accepted 12 Sept 2020

Presented at 27th Scandinavian Hand Society Congress in August 2019 at Tallinn, Estonia.

Introduction

Pyoderma gangrenosum is a known great mimicker of cutaneous infections. Its appearance and fulminant course often prompt urgent surgical intervention in most clinical scenarios and it is usually in hindsight that a diagnosis of pyoderma gangrenosum is made, due to the lack of clinical improvement and worsening of the condition. Literature is full of case reports of hand complaints, which were eventually labelled as Pyoderma gangrenosum after surgeons were too quick to “put a knife” to them [1–3]. We present a similar case where PG was misdiagnosed initially, but eventually treated medically resulting in complete healing, but also leading to the diagnosis of AML.

Case report

A 63 year old gentleman presented to our accident and emergency department with a swollen finger (**Figure 1**). It was excruciatingly painful, with the swelling starting at the tip of his left middle finger. Over a week it came to involve the whole digit. The patient had already been started on amoxicillin-clavulanic acid by the general practitioner but had to come to the accident and emergency department due to progression of the condition, and plastic surgeons were asked to review him. On examination, the whole finger was swollen down to the palm of the hand, and covered in multiple bullae.

An initial diagnosis of acute infection and possible necrotising fasciitis was made. The fluid from the bullae was sent for culture and sensitivity and blood tests including full blood count. Liver function tests, urea and

For correspondence:

Ekaterina Burova, Consultant Dermatologist, Department of Dermatology Lead Skin Cancer MDT Lead Bedford Hospital Bedfordshire Hospitals NHS Foundation Trust MK42 9DJ, UK.



Figure 1. Finger at presentation to the accident and emergency department.

electrolytes and inflammatory markers were requested. Antibiotics and limb elevation were advocated as initial management. The C-reactive protein (CRP) was high, at 240 mg/l, but haemoglobin (Hb), platelet (Plt) and total white blood counts (WBC), were low.

The culture grew *Staphylococcus aureus*, and Teicoplanin was introduced following the results of the culture and sensitivity report. Unfortunately, there was no improvement and 4 days later the finger was covered in dark necrotic crusts (**Figures 2, a, b**). The laboratory risk indicator for necrotising fasciitis (LRINEC) score was moderate, which carried a 50–75% probability of the diagnosis being of necrotising fasciitis. We proceeded with surgical debridement of the wound, and the tissue was sent for histopathological examination.

The condition progressed despite the debridement and the case was discussed with the dermatology team. Based on the histopathology report showing a very dense diffuse neutrophil-rich inflammatory infiltrate extending throughout the thickness of the dermis, a diagnosis of PG was suggested and the patient was commenced on 40 mg of oral prednisolone.

The patient had a remarkable improvement. Over the span of the next 2 to 4 weeks (**Figures 3, 4**) the wound almost completely epithelialised and the patient was started on an early hand physiotherapy to improve hand functions and resolve stiffness. Prednisolone was tapered down gradually by the dermatology team and stopped two months later without any signs of recurrence.

Six years previously the patient had been diagnosed with ulcerative colitis (UC) and had been taking azathioprine, but for two months prior to the development of PG, had been experiencing a flare up. Gastroenterology department was considering the introduction of Adalimumab when the problem with the finger started. After a discussion with dermatology team the patient was started on Infliximab in order to control both UC



Figure 2. Three days later.

a – palmar aspect; b – dorsal aspect; at this point the decision was made to proceed with surgical debridement.

and PG. Unfortunately, the patient's low WBC, Hb and Plt, which were originally thought to be due to possible sepsis, continued to drop. He underwent a bone marrow biopsy because of a persistent pancytopenia and had been diagnosed with AML. Sadly, the chemotherapy was not successful, and the patient succumbed to AML seven months after presenting with PG.



Figure 3. Two weeks after starting oral steroids.

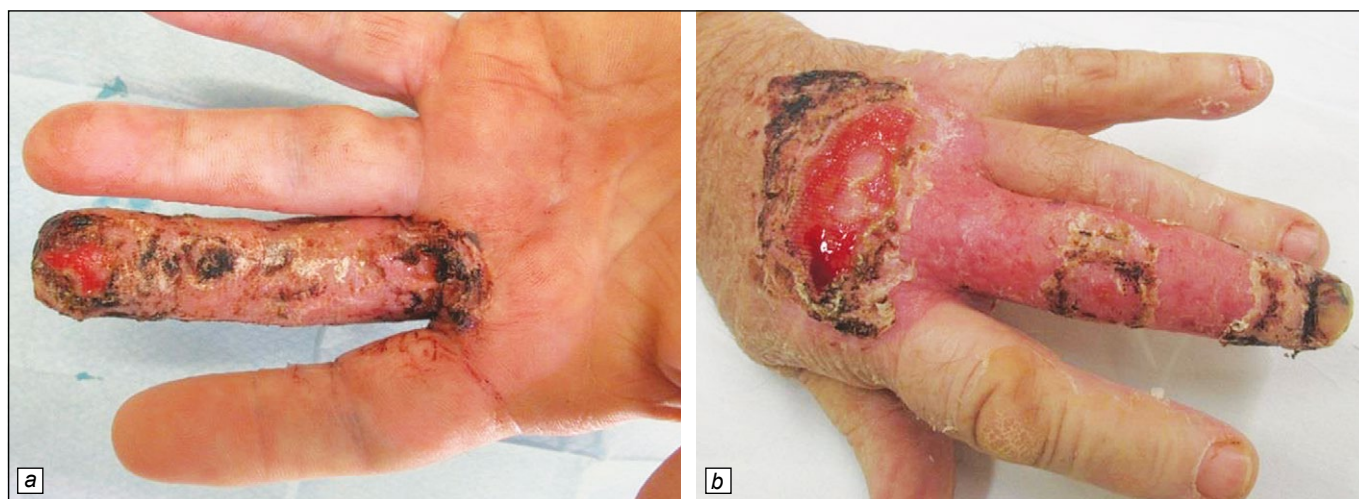


Figure 4. Four weeks after starting steroids (a); b – four weeks after commencing steroids, dorsal aspect. The patient showed remarkable re-epithelisation without the need for any surgical intervention.

Discussion

PG is a diagnosis of exclusion [4]. It was described by Louis Brocq in 1916 and the term “Pyoderma gangrenosum” was first introduced in 1930 by Brusting et al, who thought it was a cutaneous gangrene caused by a disseminated streptococcal infection [5]. It is now known to be of an auto-immune/auto-inflammatory origin rather than an infective gangrene [6].

Various subtypes of PG are known. The most common of these are the ulcerative type (85%). Other subtypes include bullous, vegetative, pustular, peristomal, and superficial granulomatous variants [7]. It usually presents as an extremely painful lesion, rapidly progressing to a blister or a necrotic ulcer. The ulcers often have a ragged undermined edge with an erythematous border [8]. This was the case in our patient who developed it on the finger, an unusual site [2], with lower limbs being the most common site for PG [7].

Pathogenesis of PG is still poorly understood, though it is recognised that neutrophils play a key role [9]. It belongs to the group of neutrophilic dermatoses [10], and skin biopsy can play a supportive role in diagnosis [7], as happened in our case.

The problem with PG is that there are no widely accepted diagnostic criteria [7]. It is still a diagnosis of exclusion, with histopathology and other tests playing only an adjunctive role [4, 7]. The key to diagnosis is a multi-disciplinary approach. The joint approach by the plastic hand surgery and dermatology teams helped to make the correct diagnosis, and the patient healed well.

The treatment of PG is largely anecdotal with no national or international consensus guidelines, which makes it a challenging condition to treat [11]. Apart from

local wound care and analgesia, systemic treatment with oral corticosteroids (0.5–1 mg/kg/day) is the mainstay of treatment. Steroid-sparing oral medications such as cyclosporin, colchicine, sulphasalazine, dapsone, minocycline, apremilast and thalidomide can be used [7], as well as methotrexate, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, azathioprine and high dose intravenous immunoglobulin [12]. Biologic therapy, targeting a number of cytokines, is the latest in the armamentarium of treatments of PG, with infliximab being the most widely used [13]. There have been reports demonstrating good response to adalimumab, etanercept, ustekinumab, anakinra, and canakinumab [7].

Surgery carries out a high risk of exacerbating PG. This should be kept in mind prior to any aggressive debridement. Taking good history, skin biopsy and appropriate blood tests may be all that is needed initially in order to make the correct diagnosis. Complete healing is achieved in a majority of patients managed conservatively with limb elevation, initial course of antibiotics and treatment with oral steroids and/or steroid-sparing agents, without the need for reconstruction of the wounds [4].

Conclusion

PG is a challenging condition and is best managed by a multi-disciplinary team. It can be a sign of a variety of medical conditions, including malignancies. Surgical intervention should be delayed if there is a high index of suspicion of PG diagnosis. Most of the PG wounds resolve with appropriate systemic therapy, without the need for surgical intervention and reconstruction. A thorough investigation of the possible reasons for PG is vitally important.

REFERENCES

1. Alonso-Leon T, Hernandez-Ramirez HH, Fonte-Avalos V, Tous-saint-Caire S, Vega-Memije ME, Lozano-Platonoff A. The great imitator with no diagnostic test: pyoderma gangrenosum. *Int Wound J*. 2020. doi: 10.1111/iwj.13466. [online ahead of print, 2020 Aug 11].
2. Leitsch S, Koban KC, Pototschnig A, Titze V, Giunta RE. Multimodal therapy of ulcers on the dorsum of the hand with exposed tendons caused by pyoderma gangrenosum. *Wounds*. 2016;28(3):E10-3.
3. Lancerotto L, Tocco I, Salmaso R, Vindigni V, Bassetto F. Necrotizing fasciitis: classification, diagnosis, and management. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(3):560-6.
4. Tay DZ, Tan KW, Tay YK. Pyoderma gangrenosum: a commonly overlooked ulcerative condition. *J Family Med Prim Care*. 2014;3(4):374-8.
5. Sasor SE, Soleimani T, Chu MW, Cook JA, Nicksic PJ, Tholpady SS. Pyoderma gangrenosum demographics, treatments, and outcomes: an analysis of 2,273 cases. *J Wound Care*. 2018;27(Suppl.1):S4-8.
6. Vacas AS, Torre AC, Bollea-Garlatti ML, Warley F, Galimberti RL. Pyoderma gangrenosum: clinical characteristics, associated diseases, and responses to treatment in a retrospective cohort study of 31 patients. *Int J Dermatol*. 2017;56(4):386-91. doi: 10.1111/ijd.13591.
7. George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma gangrenosum – a guide to diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2019;19(3):224-8.
8. Langan SM, Groves RW, Card TR, Gulliford MC. Incidence, mortality, and disease associations of pyoderma gangrenosum in the United Kingdom: a retrospective cohort study. *J Invest Dermatol*. 2012;132(9):2166-70. doi: 10.1038/jid.2012.130
9. Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) – a new auto-inflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):409-15. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.025.
10. Cohen PR. Neutrophilic dermatoses: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(5):301-12.
11. Miller J, Yentzer BA, Clark A, Jorizzo JL, Feldman SR. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(4):646-54. doi: 10.1016/j.jaad.2009.05.030.
12. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(2):273-83. doi: 10.1016/j.jaad.2004.10.006.
13. Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A, Bowden JJ, Williams JDL, Griffiths CEM, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2006;55(4):505-9. doi: 10.1136/gut.2005.074815.

Рычкова И.В.¹, Притуло О.А.², Мараках Марван Якин Нажи², Бабанин В.А.²

Оценка эффективности устекинумаба после длительного прерывания и возобновления терапии у больных псориазом с метаболическими нарушениями

¹ГБУЗ РК «Клинический кожно-венерологический диспансер», г. Симферополь, Россия;

²ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. Псориаз – хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи. Целью терапии псориаза являются достижение длительной стойкой ремиссии и улучшение качества жизни пациентов. Непрерывность проводимой терапии лежит в основе успешного контроля над заболеванием. Для достижения данной цели в настоящее время наиболее эффективны генно-инженерные биологические препараты. Вместе с тем существует определённая доля пациентов с недостаточной эффективностью генно-инженерной биологической терапии. Одной из причин снижения терапевтического ответа у больных псориазом может быть наличие у них коморбидной патологии, в частности метаболического синдрома.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценка терапевтической эффективности устекинумаба у больных псориазом с метаболическим синдромом при возобновлении терапии после длительного её прерывания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Под нашим наблюдением находились 68 пациентов с диагнозом распространённого бляшечного псориаза. Больные были разделены на две группы в зависимости от индекса массы тела и метаболических нарушений.

РЕЗУЛЬТАТЫ. К 24-й нед терапии доля больных в 1-й группе, достигших PASI 75, составила 96,8%, во 2-й группе – 91,6%. К 48-й нед терапии PASI 75 достигли 100% больных 1-й группы и 86,1% пациентов 2-й группы. К 76-й нед терапии PASI 75 отмечался у 96,8% пациентов, получавших устекинумаб в дозе 45 мг, и у 83,3% больных, применявших по 90 мг препарата. Лечение устекинумабом было прервано на 76-й нед в связи с экономическими факторами. Продолжительность прерывания терапии составила 36 нед. К 112-й нед терапии у 86,7% пациентов в обеих группах наблюдался рецидив псориаза, который оценивали по потере терапевтического ответа PASI 75. К 124-й нед терапии (через 12 нед после возобновления терапии) PASI 75 отмечался у 93,7% больных 1-й группы и у 77,7% – 2-й группы. К 136-й нед терапии PASI 75 в 1-й группе достигли все (100%) пациенты, во 2-й группе к 128-й нед терапии – 83,3%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. При лечении больных псориазом устекинумабом возможно длительное (36 нед) прерывание и возобновление терапии, однако у пациентов с коморбидной патологией отмечается потеря эффективности, что диктует поиск новых методов патогенетической терапии для коррекции метаболических нарушений.

Ключевые слова: псориаз; терапевтическая эффективность; метаболический синдром; устекинумаб.

Для цитирования: Рычкова И.В., Притуло О.А., Мараках Марван Якин Нажи, Бабанин В.А. Оценка эффективности устекинумаба после длительного прерывания и возобновления терапии у больных псориазом с метаболическими нарушениями // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(4): 212-7.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48919>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.09.2020

Принята к печати 12.10.2020

Для корреспонденции:

Рычкова Ирина Владимировна, врач-дерматовенеролог клинко-диагностического отделения ГБУЗ РК «Клинический кожно-венерологический диспансер», 295006, г. Симферополь, Россия. E-mail: zkisskaz@mail.ru

For correspondence:

Irina V. Richkova, MD, dermatologist Clinical-Diagnostic Department of Clinical Skin and Venereal Clinic, Simferopol, 295006, Russian Federation. E-mail: zkisskaz@mail.ru

Information about the authors:

Rychkova I.V., <https://orcid.org/0000-0002-8690-8727>; Prytulo O.A., <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>;

Marakah M. Ya.N., <https://orcid.org/0000-0002-5579-4413>; Babanin V.A., <https://orcid.org/0000-0003-4248-187X>

Rychkova I.V.¹, Prytulo O.A.², Maraqa Marwan Yakin Naje², Babanin V.A.²

Evaluation of the effectiveness of long-term interruption and resumption of therapy with ustekinumab in psoriasis patients with metabolic disorders

¹Clinical Dermatovenereologic Hospital, Simferopol, Russian Federation;

²Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

BACKGROUND: Psoriasis is a chronic immune-mediated inflammatory skin disease. The goal of psoriasis therapy is to achieve long-term stable remission and improve the patients quality of life. Continuity of therapy is the basis for successful disease control. To achieve this goal, the most effective genetic engineered biological drugs are currently used. However, in some patients the biologicals demonstrated insufficient effectiveness. The presence of comorbidities, in particular metabolic syndrome in such cases, is one of the reasons for low therapeutic response.

AIM: This study aimed to evaluate the therapeutic effectiveness of ustekinumab in psoriasis patients with metabolic syndrome after a long interruption and resumption of therapy.

MATERIALS AND METHODS: We observed 68 patients diagnosed with advanced plaque psoriasis. They were divided into two groups according to their body mass index and metabolic disorders.

RESULTS: By week 24, 96.8% of the patients in group 1 and 91.6% in group 2 reached PASI 75. By week 48, 100% of the patients in group 1 and 86.1% in group 2 reached PASI 75. By week 76, PASI 75 was observed in 96.8% of patients receiving 45 mg of ustekinumab and in 83.3% of patients receiving 90 mg of ustekinumab. Treatment with ustekinumab was discontinued at week 76 due to economic factors. The therapy was discontinued for 36 weeks. By week 112, 86.7% of the patients in both groups had a relapse of psoriasis, which was assessed by the loss of therapeutic response. By week 124 (12 weeks after the resumption of therapy), PASI 75 was reached in 93.7% of the patients in group 1 and 77.7% in group 2. By week 136, all patients in group 1 had achieved PASI 75, and by week 128, 83.3% of patients in group 2 had PASI 75.

CONCLUSIONS: In patients with psoriasis on ustekinumab therapy, a long-term (36 weeks) interruption and resumption of therapy is possible. However, in patients with comorbid pathology, effectiveness is diminished; thus, new methods of pathogenetic therapy to correct metabolic disorders are needed.

Key words: psoriasis; therapeutic efficacy; metabolic syndrome; ustekinumab.

For citation: Rychkova IV, Prytulo OA, Maraqa Marwan Yakin Naje, Babanin BA. Evaluation of the effectiveness of long-term interruption and resumption of therapy with Ustekinumab in psoriasis patients with metabolic disorders. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(4):212-7. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48919>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received 02 Sept 2020

Accepted 12 Oct 2020

Псориаз – хроническое, иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи мультифакториальной природы, поражающее 2–3% населения планеты, ведущее значение в развитии которого играют наследственные факторы. В последнее десятилетие регистрируют увеличение количества больных молодого возраста и рост тяжёлых форм псориаза, резистентных ко многим видам терапии, которые приводят к инвалидизации, социальной дезадаптации и снижению качества жизни [1–5].

Псориаз является иммуноассоциированным заболеванием, в развитии которого основная роль отводится Т-клеткам, инициирующим иммуновоспалительный процесс посредством продукции в очагах поражения цитокинов, хемокинов. По данным литературы [6–8], псориаз характеризуется преобладанием цитокинов Th1-клеток. Выявлен подтип Т-хелперов – Th17, представляющий собой одну из центральных осей в иммуновоспалительном каскаде при псориазе. Благодаря многочисленным исследованиям последних лет, в псориазных очагах выявлены дискретные популяции клеток Th1 и Th17-типа, секретирующие цитокины, различные

медиаторы воспаления, приводящие путём обратной связи к формированию и персистенции воспаления в псориазных очагах.

Многочисленные исследования убедительно показали наличие ассоциации между псориазом и метаболическим синдромом (МС). Кроме того, установлено, что в основе патогенеза как псориаза, так и абдоминального ожирения лежит дисбаланс цитокинов Th1 и Th17 [9–11].

Жировая ткань является активным эндокринным органом, секретирующим различные медиаторы воспаления, включающие гормоноподобные молекулы – адипокины и некоторые провоспалительные цитокины, в частности IL-1 β , IL-6, IL-17 и фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor α , TNF α). Предполагается, что эти молекулы могут быть связующим звеном между воспалением, абдоминальным ожирением, псориазом, атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [12–15].

Абдоминальное ожирение является центральным признаком метаболического профиля, включая инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемию, артериальную гипертензию и



Рис. 1. Пациент Р., 58 лет: а, б – до терапии устекинумабом, PASI 36.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 68 пациентов (46 мужчин и 22 женщины) с диагнозом распространённого бляшечного псориаза. Средний возраст больных – $46,0 \pm 10,3$ года, продолжительность заболевания – $22,5 \pm 8,8$ года. Оценку степени тяжести заболевания проводили с помощью индекса распространённости и тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index, PASI). Влияние псориаза на качество жизни пациентов и эффективность терапии определяли с помощью дерматологического индекса качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Безопасность применения препарата оценивали на основании регистра-

ции нежелательных явлений, данных физикального обследования, мониторингования лабораторных показателей (с интервалом 12 нед): общеклинических анализов крови и мочи, биохимических анализов крови (общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамил-транспептидаза, щелочная фосфатаза, общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин). Диагноз МС устанавливали по основному признаку – индексу массы тела (ИМТ) не менее 30, а также наличию хотя бы двух критериев из дополнительных: центральный (абдоминальный) тип ожирения (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин); артериальная гипертензия при диастолическом артериальном давлении (АД) выше 90 мм рт.ст. и/или систолическое АД выше 140 мм рт.ст.; дислипидемия (диагностировали при содержании общего холестерина более 5,2 ммоль/л, триглицеридов более 1,7 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности менее 1,0 ммоль/л); гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак более 6,1 ммоль/л); нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после теста в пределах 7,8–11,1 ммоль/л). Были сформированы две группы: 1-я группа ($n = 32$) – больные псориазом без МС, получавшие по 45 мг устекинумаба подкожно (медиана PASI $29,7 \pm 9,33$); 2-я группа ($n = 33$) – больные псориазом с МС, получавшие по 90 мг препарата для подкожного введения (медиана PASI $32,1 \pm 11,2$) (рис. 1, а, б). Медиана ИМТ пациентов в 1-й группе составила $25,05 \pm 2,7$, во 2-й группе – $33,9 \pm 4,8$.

неалкогольную жировую болезнь печени, отдельно или вместе составляющих метаболический синдром [16]. Метаанализы показали, что у больных псориазом встречаемость метаболического синдрома выше, чем у здоровых людей, более чем в 2 раза [17]. Абдоминальное ожирение утяжеляет течение псориаза и снижает эффективность системной терапии. В литературе встречаются единичные публикации о влиянии абдоминального ожирения у больных псориазом на эффективность иммунобиологической терапии [18].

Эффективность терапии у больных псориазом может быть существенно ниже за счёт наличия системного воспаления, более высокого содержания провоспалительных цитокинов в крови и коже при развитии у пациентов метаболических нарушений. В настоящее время задачами терапии псориаза являются устойчивая выживаемость терапии (длительная и стойкая ремиссия), предупреждение развития тяжёлых форм заболевания, минимизация побочных эффектов, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов [19].

Лечение псориаза требует индивидуально ориентированного подхода к таким больным, при котором воздействие осуществляется как непосредственно на заболевание, так и на коморбидную патологию, что в конечном итоге ведёт к повышению эффективности терапии.

Цель исследования – оценка терапевтической эффективности устекинумаба у больных псориазом с метаболическим синдромом после длительного прерывания терапии и её возобновления.

Все больные получали устекинумаб в виде монотерапии по схеме: 0-я нед, через 4 нед, 1 раз в 12 нед подкожно. Оценку эффективности терапии проводили на 0, 24, 48, 76, 124, 136, 144-й нед терапии по индексу регресса PASI. Ни у одного пациента нежелательных явлений не зафиксировано.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ Microsoft Excel XP, программного обеспечения Statistica 7.0, MedCalc. Анализ данных на нормальное распределение был проведён с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, Агостина–Пирсона. Сравнение групп проводили с помощью критерия Стьюдента, двухфакторного дисперсионного анализа с повторениями по Фишеру. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

К 24-й нед терапии доля больных, достигших PASI 75, в 1-й группе составила 96,8% (31/32), во 2-й группе – 91,6% (33/36); $p > 0,05$. Терапевтический ответ, соответствующий PASI 90, к 24-й нед наблюдался у 26/32 (81,2%) больных, получавших устекинумаб в дозе 45 мг, и у 15/36 (41,6%) больных, получавших по 90 мг препарата ($p < 0,05$).

К 48-й нед терапии PASI 75 достигли 63/68 (92,6%) больных: в 1-й группе – 32/32 (100%), во 2-й – 31/36 (86,1%); $p < 0,05$; PASI 90 зарегистрировано у 24/32 (75%) и 20/36 (55,5%) больных соответственно ($p < 0,05$).

К 76-й нед терапии PASI 75 наблюдался у 61/68 (89,7%) больных: у 31/32 (96,8%) и 30/36 (83,3%) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно ($p < 0,05$). Доля пациентов, достигших PASI 90, в 1-й группе



Рис. 2. Пациент Р., 58 лет: а, б – 76-я нед терапии устекинумабом, PASI 3.

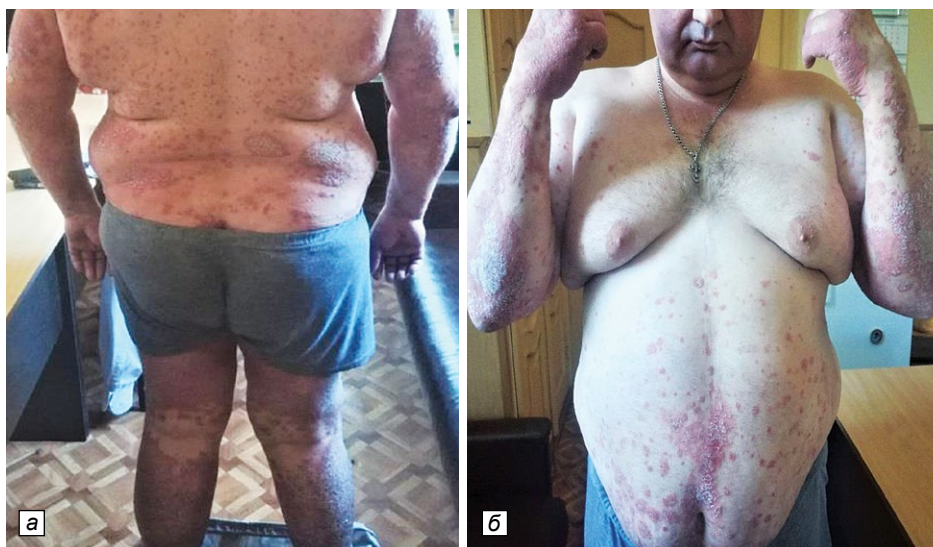


Рис. 3. Пациент Р., 58 лет: а, б – на 112-й нед (прерывание терапии устекинумабом), PASI 46.



Рис. 4. Пациент Р., 58 лет: а, б – 124-я нед терапии устекинумабом, PASI 8.

составила 71,8% (23/32), во 2-й группе – 13,9% (5/36); $p < 0,01$ (рис. 2, а, б).

Лечение устекинумабом было прервано на 76-й нед в связи с экономическими факторами. Продолжительность перерыва в терапии составила 36 нед.

К 112-й нед терапии у 59/68 (86,7%) пациентов обеих групп наблюдался рецидив псориаза, который оценивали по потере терапевтического ответа PASI 75. Доля больных с PASI 50 в целом составила 55,8% (38/68): 27/32 (84,3%) больных псориазом без MC, 11/36 (30,5%) больных псориазом с метаболическими нарушениями; $p < 0,01$ (рис. 3, а, б). Доля больных с PASI 75 в целом составила 13,2% (9/68) – 7/32 (21,8%) и 2/36 (5,5%) пациентов соответственно; $p < 0,01$.

При возобновлении терапии устекинумабом больным, не достигшим PASI 50 – 3/32 (9,3%) без MC и 4/36 (11%) с MC, первые две инъекции препарата вводили через 4 нед, затем – каждые 12 нед.

К 124-й нед терапии (через 12 нед после возобновления терапии) 58/68 (85,3%) пациентов достигли PASI 75: 30/32 (93,7%) больных 1-й группы, 28/36 (77,7%) пациентов 2-й группы; $p < 0,05$ (рис. 4, а, б).

К 136-й нед терапии PASI 75 в 1-й группе достигли все пациенты – 32/32 (100%), PASI 90 – 25/32 (78,1%); $p < 0,05$. Во 2-й группе к 128-й нед терапии PASI 75 отмечался у 30/36 (83,3%) пациентов, PASI 90 достигли всего 7/36 (19,4%) больных; $p < 0,01$.

Основная цель терапии – не только достижение клинической эффективности, но и повышение качества жизни пациентов.

Важным показателем качества жизни являлся DLQI: на 0-й нед терапии в 1-й и 2-й группах статистически значимых различий не наблюдалось ($p > 0,05$). На 24-й нед терапии дерматологический индекс у больных без MC составил $7 \pm 4,2$ балла, у больных с MC – $12 \pm 6,4$ ($p < 0,001$), на 48-й нед – $2 \pm 1,4$ и $5 \pm 2,78$ ($p < 0,001$), на 72-й нед – $1 \pm 0,72$ и $2 \pm 1,48$ ($p < 0,05$) соответственно. На 96-й нед терапии показатели DLQI составили: в 1-й группе – $3 \pm 0,22$, во 2-й группе – $5 \pm 0,71$ ($p < 0,05$), на 120-й нед – $1 \pm 1,2$ и $3 \pm 0,46$ ($p < 0,01$), на 144-й нед – $0 \pm 0,4$ и $1 \pm 0,79$ ($p < 0,01$) соответственно. В ходе лечения в обеих группах регистрировалось статистически значимое снижение DLQI.

По-видимому, избыточно развитая белая жировая ткань у пациентов с MC является мощным дополнительным источником провоспалительных цитокинов и адипокинов, поддерживающих воспалительный процесс в поражённой коже, что снижает эффективность терапии. В связи с этим необходимы углублённое изучение патогенеза псориаза и коморбидной патологии, научный поиск стратегии лечения с индивидуально ориентированным подходом к каждому пациенту.

Длительная терапия устекинумабом демонстрирует высокую клиническую эффективность. Однако количество пациентов, потерявших ответ PASI < 50 статистически значимо ($p < 0,001$) было выше у больных псориазом с MC, в то время как PASI > 50 регистрировалось у больных без ожирения.

Заключение

Устекинумаб обладает высокой терапевтической эффективностью при лечении больных бляшечным псориазом, однако у больных с MC терапевтическая эффективность ниже (к 48-й нед терапии PASI 75 регистрировался у 100% больных без MC и у 86,1% пациентов с MC).

Доля пациентов с псориазом в сочетании с MC, достигших PASI 75, после возобновления терапии на 124-й и 136-й нед лечения устекинумабом ниже, чем среди больных псориазом без MC (77,7 и 83,3; 93,7 и 100% соответственно). При лечении устекинумабом больных псориазом возможно длительное (36 нед) прерывание и возобновление терапии, однако у пациентов с коморбидной патологией отмечается потеря эффективности, что диктует поиск новых методов патогенетической терапии для коррекции метаболических нарушений.

Препарат устекинумаб обладает высоким профилем безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанов А.А., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Клинико-экономический анализ эффективности применения биологических препаратов для лечения псориаза // *Качественная клиническая практика*. 2015;(3):34-42.
2. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В. Биологическая терапия больных тяжелыми формами псориаза // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012;(4):91-5.
3. Сускова В.С., Пинсон И.Я., Олисова О.Ю. Иммунопатогенез псориаза // *Клиническая дерматология и венерология*. 2006;4(1):68-70.
4. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза // *Русский медицинский журнал*. 2015;23(9):483-4.
5. Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе – новые факты // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017;20(4):214-9.
6. Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммунный патогенез псориаза // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;(4):20-6.
7. Довжанский С.И., Пинсон И.Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2006;9(1):14-9.
8. Ryan C., Menter A. Psoriasis and cardiovascular disorders. *G Ital Dermatol Venereol*. 2012;147(2):179-87.
9. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., Mehta N.N., Ogdie A., Van Voorhees A., Gelfand J.M. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):377-90. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064.
10. Paschoal R.S., Silva D.A., Cardili R.N., Souza C.S. Metabolic syndrome, C-reactive protein and cardiovascular risk in psoriasis patients: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2018;93(2):222-8. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186397.

11. Росете-Пидаль Е.А., Круглова Л.С., Понич Е.С., Чорбинская С.А., Филатова Е.В. Терапия больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом препаратами биологической терапии: предикторы эффективности и потенциальные риски // *Медицина труда и промышленная экология*. 2017;(8):33-7.
12. Mantovani A., Gisondi P., Lonardo A., Targher G. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: a novel hepato-dermal axis? *Int J Mol Sci*. 2016;17(2):217. doi: 10.3390/ijms17020217.
13. Wolk K., Sabat R. Adipokines in psoriasis: an important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):305-17. doi: 10.1007/s11154-016-9381-0.
14. Ng Chau Yee, Tzeng I-Shiang, Liu Su-Hsun, Chang Ya-Ching, Huang Yu-Huei. Metabolic parameters in psoriatic patients treated with interleukin-12/23 blockade (ustekinumab). *J Dermatol*. 2018;45(3):309-13.
15. Stefanadi E., Dimitrakakis G., Antoniou C., Chalkoumas D., Punjabi N., Dimitrakaki I., et al. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients // *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:9. doi: 10.1186/s13098-018-0311-z.
16. Абдельлатиф А.М., Шишова Т.А. Метаболический синдром и его влияние на сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших острый коронарный синдром // *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(1-1):1346.
17. Machado-Pinto J., dos Santos Diniz M., Couto Bavoso N. Psoriasis: new comorbidities *An Bras Dermatol*. 2016;91(1):8-14. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164169.
18. Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Понич Е.С. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(6):32-8.
19. Gisondi P., Fostini A., Fossa I., Girolomoni G., Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):21-8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.005.
5. Olisova OYu, Garanyan LG. Epidemiology, etiopathogenesis, comorbidity in psoriasis – new facts. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;20(4):214-9. (in Russian)
6. Khairutdinov VR, Belousova IE, Samtsov AV. Immune pathogenesis of psoriasis. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal*. 2016;92(4):20-6. (in Russian)
7. Dovzhansky SI, Pinson IYa. Genetic and immune factors in the pathogenesis of psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2006;9(1):14-9. (in Russian)
8. Ryan C, Menter A. Psoriasis and cardiovascular disorders. *G Ital Dermatol Venereol*. 2012;147(2):179-87.
9. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees A, Gelfand JM. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):377-90. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064.
10. Paschoal RS, Silva DA, Cardili RN, Souza CS. Metabolic syndrome, C-reactive protein and cardiovascular risk in psoriasis patients: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2018;93(2):222-8. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186397.
11. Rosete-Pidal EA, Kруглова LS, Ponich ES, Chorbinskaya SA, Filatova EV. Preparations in the treatment of psoriasis patients with concurrent metabolic syndrome: efficiency predictors and potential risks. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017;(8):33-8. Available at: <https://www.journal-irioh.ru/jour/article/view/661/651>. (in Russian)
12. Mantovani A, Gisondi P, Lonardo A, Targher G. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: a novel hepato-dermal axis? *Int J Mol Sci*. 2016;17(2):217. doi: 10.3390/ijms17020217.
13. Wolk K, Sabat R. Adipokines in psoriasis: an important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):305-17. doi: 10.1007/s11154-016-9381-0.
14. Ng Chau Yee, Tzeng I-Shiang, Liu Su-Hsun, Chang Ya-Ching, Huang Yu-Huei. Metabolic parameters in psoriatic patients treated with interleukin-12/23 blockade (ustekinumab). *J Dermatol*. 2018;45(3):309-13.
15. Stefanadi E, Dimitrakakis G, Antoniou C, Chalkoumas D, Punjabi N, Dimitrakaki I, et al. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:9. doi: 10.1186/s13098-018-0311-z.
16. Abdellatif AM, Shishova TA. Metabolic syndrome and its impact on the major cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Modern Problems of Science and Education. Russian Journal*. 2015;(1-1):1346. (in Russian)
17. Machado-Pinto J, dos Santos Diniz M, Couto Bavoso N. Psoriasis: new comorbidities *An Bras Dermatol*. 2016;91(1):8-14. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164169.
18. Sokolovsky EV, Kруглова LS, Ponich ES. The flaws of total systems therapy with biological preparation for psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(6):32-8. (in Russian)
19. Gisondi P, Fostini A, Fossa I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):21-8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.005.

REFERENCES

1. Kubanov AA, Ziryayov SK, Belousov DYU. Clinical and economic analysis of biologic drugs in treatment of psoriasis. *Good Clinical Practice. Russian Journal*. 2015;(3):34-42. (in Russian)
2. Kungurov NV, Kokhan MM, Keniksfest YuV. Biological therapy of patients with severe psoriasis. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal*. 2012;88(4):91-5. (in Russian)
3. Suskova VS, Pinson IYa, Olisova OYu. Immunopathological mechanisms of psoriasis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venerology*. 2006;4(1):68-70. (in Russian)
4. Olisova OYu, Teplyuk NP, Pinegin VB. Modern methods of psoriasis treatment. *Russian Medical Journal. Dermatology*. 2015;23(9):483-4. (in Russian)

Круглова Л.С., Шатохина Е.А., Полонская А.С.

Вопросы применения генно-инженерных биологических препаратов в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Обзор литературы и описание клинического случая

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

АКТУАЛЬНОСТЬ. Распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 поставило перед медицинской наукой не только задачи по разработке методов эффективного лечения и профилактики заболевания, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами, но и обозначило целый круг вопросов, касающихся тактики ведения пациентов с хроническими заболеваниями, получающими иммуносупрессивную терапию. В настоящее время накопленный опыт показывает, что пациенты, получающие терапию генно-инженерными биологическими препаратами, не имеют повышенного риска развития коронавирусной инфекции COVID-19. Клинические рекомендации ведущих медицинских сообществ отражают единое мнение, что терапию генно-инженерными препаратами следует продолжать, целесообразность инициации лечения должна оцениваться с позиции риск/польза и с учётом возможных последствий течения основного соматического заболевания и связанных с ним рисков неблагоприятных исходов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ. В статье представлен клинический случай применения препарата иксекизумаба у больной эритродермической формой псориаза, псориатическим артритом в условиях карантина коронавирусной инфекции COVID-19.

Ключевые слова: биологическая генно-инженерная терапия; новая коронавирусная инфекция COVID-19; синдром цитокинового шторма; интерлейкин 6; фактор некроза опухоли; интерлейкин 1; интерлейкин 18; интерферон; псориаз; блокатор IL-17; иксекизумаб.

Для цитирования: Круглова Л.С., Шатохина Е.А., Полонская А.С. Вопросы применения генно-инженерных биологических препаратов в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Обзор литературы и описание клинического случая // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(4):218-26.
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv50896>

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

Поступила 15.09.2020

Принята к печати 12.10.2020

Kruglova L.S., Shatokhina E.A., Polonskaia A.S.

Biological drugs prescription issues in terms of the new coronaviral infection COVID-19 pandemic. Literature review and clinical case

Federal State Institution of Additional Postgraduate Education "Central State Medical Academy"
Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: The spread of the novel coronaviral infection has set important medical society goals, such as the development of effective treatment and preventive modalities (including biologic agents) for COVID-19. Moreover, during this pandemic, the management of chronically ill patients that require immunosuppressive therapy is also a matter of great concern. Analysis of currently obtained data has concluded that patients treated with biologic agents have no elevated risk for COVID-19. Leading medical societies give an opinion in their clinical guidelines that management with biologic drugs should be continued during the COVID-19 pandemic. The feasibility of initiating treatment with a biologic agent depends on the risk-benefit ratio for the drug, the assessment of possible complications along with the associated risks for a poor outcome because of an underlying disease.

CASE REPORT: We present a case report of a patient with erythrodermic psoriasis and psoriatic arthritis treated with ixekizumab during COVID-19 quarantine.

Keywords: biologic therapy; novel coronavirus COVID-19; cytokine storm syndrome; interleukin 6; tumor necrosis factor; interleukin 1; interleukin 18; interferon; psoriasis, IL-17 blocker; ixekizumab.

For citation: Kruglova LS, Shatokhina EA, Polonskaia AS. Biological drugs prescription issues in terms of the new coronaviral infection COVID-19 pandemic. Literature review and clinical case. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(4):218-26. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv50896>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received 15 Sept 2020

Accepted 12 Oct 2020

В условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19 перед здравоохранением были поставлены новые задачи, которые включают не только разработку методов терапии и профилактики, но и стратегию ведения пациентов с хроническими заболеваниями, требующими постоянного иммуносупрессивного лечения, в частности применения препаратов генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) [1]. Анализ научной литературы показал, что основными вопросами, касающимися использования препаратов ГИБТ при новой коронавирусной инфекции COVID-19, являются: эффективность препаратов данной группы при тяжёлых формах COVID-19, в том числе при синдроме цитокинового шторма (СЦШ) и возможность их применения у пациентов с хроническими заболеваниями.

Эффективность генно-инженерной биологической терапии при синдроме цитокинового шторма, спровоцированного COVID-19

Анализ данных о патогенезе новой коронавирусной инфекции показал, что при тяжёлых формах отмечается девиация Т-лимфоцитов, при этом вирус SARS-CoV-2 не напрямую атакует Т-клетки, а активирует синтез цитокинов и хемокинов, что приводит к неконтролируемому воспалению в организме – синдрому цитокинового шторма [2].

Эксперименты на клетках *in vitro* показывают, что на ранней стадии инфекции SARS-CoV происходит отсроченное высвобождение цитокинов и хемокинов в респираторных эпителиальных клетках, дендритных клетках и макрофагах. Позднее клетки секретируют низкие уровни интерферонов (interferon, IFN) и высокие уровни провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (IL-1β и IL-6), фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) и хемокиновых лигандов с C-C-мотивом (CCL2, CCL3 и CCL5) [3]. Быстрая репликация SARS-CoV способствует замедленному высвобождению IFNα/β, что сопровождается повышением содержания моноклеарных макрофагов. Данные воспалительные клетки получают активирующие сигналы через рецепторы IFNα/β на своей поверхности и продуцируют больше хемоаттрактантов моноцитов, таких как CCL2, CCL7 и CCL12, что приводит к дальнейшему накоплению моноклеарных макрофагов, которые синтезируют провоспалительные цитокины TNF, IL-6, IL-1β и синтазу оксида

азота (nitrogen oxide, NO), усугубляя тем самым тяжесть течения заболевания [4].

Высокое содержание IL-2, IL-8, IL-7, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), воспалительного белка макрофагов 1-α (macrophage inflammatory protein, MIP1-α), IFNγ, IFNγ-индуцибельного белка-10 (interferon γ, inducible protein 10, IP10) и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) также коррелировало с тяжестью заболевания у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, и у пациентов с вероятностью попадания в отделение интенсивной терапии [5].

В ряде исследований сообщается о повышенных концентрациях IL-18, фактора роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), MCP-3, монокинов, индуцируемых IFNγ (monokine induced gamma interferon, MIG), кожных Т-клеток, аттрактирующих хемокин (cutaneous T-cell-attracting chemokine, CTACK), у больных COVID-19 [6]. Высокие показатели экспрессии IL-1β, IFNγ, IP-10 и MCP-1 могут активировать клеточный ответ Т-хелперов 1-го типа (Th1) [5]. Однако, в отличие от пациентов с SARS, у больных COVID-19 также имеются повышенные значения секретируемых клетками Th2 цитокинов (таких как IL-4 и IL-10), которые ингибируют воспалительный ответ. Уровни рецептора IL-2 и цитокина IL-6 в сыворотке крови больных COVID-19 положительно коррелируют с тяжестью заболевания [7, 8].

На основании данных о патогенезе COVID-19 применение препаратов ГИБТ активно изучается, и уже имеются данные об эффективности при пневмонии и СЦШ (табл. 1)

Антагонисты IL-6. При тяжёлых формах COVID-19 значительно повышено содержание IL-6, поэтому ингибиторы рецептора IL-6 или непосредственно IL-6 активно исследовались у пациентов с пневмонией и СЦШ [9–11]. Проведено несколько клинических испытаний с использованием различных протоколов (идентификаторы ClinicalTrials.gov: NCT04332913, NCT04322773, NCT04317092, NCT04320615, NCT04306705, NCT04324073, NCT04315298, NCT04315480, NCT04321993, NCT04335071, NCT04348500, NCT04329650, NCT04330638, NCT04345289, NCT04327188, NCT0432343418). В настоящее время

Для корреспонденции:

Полонская Александра Сергеевна, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва, Россия. E-mail: dr.polonskaia@gmail.com

For correspondence:

Alexandra S. Polonskaia, MD, postgraduate of Federal State Institution of Additional Postgraduate Education “Central State Medical Academy” Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. E-mail: dr.polonskaia@gmail.com

Information about the authors:

Kruglova L.S., <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>; Shatokhina E.A., <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>; Polonskaya A.S., <https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>

Препараты генно-инженерной биологической терапии в лечении цитокинового шторма у пациентов с COVID-19

Препарат	Обоснование	Исследование
Антагонисты IL-6: ингибиторы рецептора IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб) и ингибиторы непосредственно IL-6 (силтуксимаб, клазакизумаб, сирукумаб)	Уровень IL-6 в сыворотке тяжелобольных COVID-19 значительно повышен. Одним из важнейших вопросов, на который необходимо ответить – это оптимальные сроки введения анти-IL-6: если ввести слишком рано, препарат может отрицательно повлиять на клиренс вируса, если слишком поздно – эффективность будет низкой	Тоцилизумаб эффективен при лечении тяжелобольных пациентов с обширными двусторонними поражениями лёгких [9]. Снижение потребности в кислороде (75%), разрешение очагов на компьютерной томограмме (90,5%) и клиническое улучшение (100%) [10]. Тоцилизумаб значительно снижает потребность в искусственной вентиляции легких и риск последующей госпитализации [11]
Блокаторы TNF α	TNF играет важную роль в остром повреждении лёгких и уменьшает Т-клеточный ответ у мышей, заражённых SARS-CoV	Терапия блокаторами TNF значительно повышает выживаемость у пациентов с сепсисом [12], приводит к снижению смертности [13]. Способствует уменьшению количества лейкоцитов в воспалённых тканях, молекул адгезии и хемокинов [14]
Антагонисты IL-1 и IL-18 (анакинра, канакинумаб)	Отмечается высокий уровень продукции IL-1 β у пациентов с COVID-19-пневмонией, сепсисом [5, 15]	Анакинра значительно улучшала 28-дневную выживаемость пациентов с тяжёлым сепсисом [16]. Канакинумаб имеет более длительный период полураспада (26 дней), что может быть проблематичным для инфицированных пациентов
Ингибиторы IFN α/β	Отмечен высокий уровень продукции IL-1 β у пациентов с COVID-19-пневмонией. В исследованиях выявлено, что IFN β 1b и IFN β 1a являются наиболее мощными подтипами для ингибирования SARS-CoV (вероятно, даже больше для SARS-CoV-2) [17]	IFN 1-го типа должен вводиться как можно скорее после заражения (до появления симптомов), но не на поздней стадии [4, 18]. По данным китайских рекомендаций, ингаляции IFN α могут снизить уровень инфицирования SARS-CoV-2 и служить средством профилактики [19], однако предпочтительными остаются парентеральные пути введения [20]
Ингибиторы IFN γ (эмапалумаб)	IFN γ является ключевым фактором в возникновении СЦШ при инфекции SARS-CoV [21], однако не было обнаружено, что IFN γ повышен в сыворотке крови у больных тяжёлыми формами COVID-19 [6, 15, 22]. Метаанализ показал связь между высоким соотношением IL-6/IFN γ и тяжестью заболевания: более низкие уровни IFN γ могут свидетельствовать о худшем прогнозе [23]	Предполагается, что ингибиторы IFN γ могут быть ещё одной мишенью в лечении цитокинового шторма при COVID-19 [24]
Ингибиторы IFN λ	IFN λ активирует противовирусные гены в эпителиальных клетках, оказывая тем самым противовирусное действие без чрезмерной стимуляции иммунной системы человека	В исследованиях применяли пегилированные IFN и неpegилированные IFN, но эффективность значительно варьировала из-за применения различных схем лечения. Раннее введение IFN имеет преимущества в снижении вирусной нагрузки и в определённой степени улучшает клинические симптомы пациентов. Тем не менее IFN λ не снижал уровень смертности [25]. За исключением раннего введения, использование IFN в другие периоды времени не приносит больше пользы, чем лечение плацебо [26]

в Китае тоцилизумаб в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами (идентификаторы: ChiCTR2000029765, ChiCTR2000030796, ChiCTR2000030442, ChiCTR2000030894) показан при обширной двусторонней пневмонии и у пациентов в тяжёлом/критическом состоянии [1].

Блокаторы TNF α . TNF α является одним из ключевых воспалительных факторов, которые вызывают цитокиновый шторм, и в настоящее время имеется достаточно доказательств целесообразности использования блокаторов TNF α при COVID-19 [27]. Инициация терапии ингибиторами TNF α показана

пациентам со средней степенью тяжести заболевания в ранние сроки [27]. Зарегистрировано одно рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности адалимумаба при COVID-19 (ChiCTR2000030089).

Антагонисты IL-1 и IL-18. При СЦШ основными цитокинами в семействе IL-1 являются IL-1 β , IL-18 и IL-33. Наибольшее количество исследований сейчас сосредоточено на возможном ингибировании IL-1 β , повышение которого наблюдается в периферической крови пациентов с COVID-19-пневмонией [5, 15]. Анакинра, антагонист IL-1,

может быть использована для лечения цитокинового шторма, вызванного коронавирусной инфекцией [26]. Проводятся клинические исследования эффективности анакинры при COVID-19 (NCT04330638, NCT04341584, NCT04339712, NCT04324021). Канакинумаб – моноклональное антитело, блокирующее IL-1 β , – также изучается в клиническом исследовании (NCT04348448).

IFN α/β и их ингибиторы. IFN α и IFN β являются потенциально эффективными лекарственными средствами против SARS-CoV-2 [4, 19].

Ингибиторы IFN γ . Метаанализ показал связь между высоким соотношением IL-6/IFN γ и тяжестью заболевания, что указывает на то, что более низкие показатели IFN γ должны, скорее, свидетельствовать о худшем прогнозе [23]. Эмапалумаб – моноклональное антитело, блокирующее IFN γ . Данный препарат одобрен для лечения детей и взрослых с рефрактерным, рецидивирующим гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом и непереносимостью традиционной терапии. Предполагается, что IFN γ может быть мишенью в лечении СЦШ при COVID-19 [24].

Ингибиторы IFN λ . IFN λ активирует эпителиальные клетки и снижает моноклеарную макрофагальную провоспалительную активность IFN α/β . Кроме того, IFN λ ингибирует рекрутирование нейтрофилов в места воспаления. SARS-CoV и MERS-CoV в основном инфицируют альвеолярные эпителиальные клетки. IFN λ активирует противовирусные гены в эпителиальных клетках, оказывая тем самым противовирусное действие без чрезмерной стимуляции иммунной системы человека. Следовательно, IFN λ может быть перспективным методом лечения СЦШ [9].

Применение генно-инженерных препаратов в условиях инфекции COVID-19 у больных псориазом

Основным аспектом применения ГИБТ у пациентов с псориазом в условиях инфекции COVID-19 является безопасность. Однако прекращение приёма ГИБТ угрожает серьёзными последствиями, например обострением и неблагоприятным исходом основного заболевания, в отсроченный период – потерей эффективности ГИБТ, в том числе из-за образования нейтрализующих антител. Таким образом, прерывание курса ГИБТ может привести к повышению активности воспалительного процесса и прогрессированию псориаза; повышению риска обострения псориатического артрита и развития коморбидных состояний; необходимости госпитализации для купирования острого состояния; повышению риска тяжёлого течения COVID-19 за счёт имеющихся у пациентов коморбидных заболеваний, включая сахарный диабет и кардиоваскулярные расстройства.

Анализ данных по применению препаратов ГИБТ у пациентов с хроническими заболеваниями, в част-

ности при псориазе, позволил сформулировать основные рекомендации (табл. 2) [28–36].

В отношении инициации терапии в период пандемии новой коронавирусной инфекции препаратами ГИБТ необходимо принятие взвешенного решения относительно соотношения риска/пользы, особенно у лиц с факторами неблагоприятного течения COVID-19.

Клинический случай применения генно-инженерной биологической терапии

Пациентка А., 54 года, обратилась 03.03.2020 с жалобами на высыпания на коже волосистой части головы, лица, туловища и конечностей, сопровождающиеся болезненностью и зудом.

Анамнез заболевания. В 1989 г. пациентка впервые отметила появление высыпаний на коже волосистой части головы. При обращении к дерматологу по месту жительства был диагностирован себорейный дерматит, рекомендовано наружное лечение топическими глюкокортикостероидами (ГКС). Проводимая терапия оказала временный положительный эффект. В 1994 г. в связи с распространением высыпаний на кожу лица, туловища, верхних и нижних конечностей впервые был установлен диагноз псориаза вульгарного. В дальнейшем заболевание протекало агрессивно, с непрерывно рецидивирующим течением. В 2002 г. впервые появились боли в суставах. По результатам обследования у ревматолога был установлен диагноз «Псориатический артрит». В 2003 г. во время госпитализации в связи с торпидностью течения заболевания был назначен метотрексат. На фоне лечения метотрексатом отмечалась кратковременная положительная динамика, однако препарат был отменён из-за развившейся лейкопении. В 2006 г. в связи с обострением кожного процесса больную госпитализировали в стационар, где был проведён курс комбинированной терапии (дезинтоксикационная терапия, антигистаминные препараты, топические ГКС, кератолитические препараты, фототерапия) с умеренной положительной динамикой. С 2006 по 2019 г. ремиссии не наблюдалось, отмечала кратковременные улучшения состояния в виде уменьшения интенсивности окраски и инфильтрации элементов. Лечилась самостоятельно и в амбулаторных условиях (антигистаминные, седативные препараты, энтеросорбенты, физиотерапия, топические ГКС, кератолитические препараты). С 23.09 по 18.10.2019 г. в связи с очередным обострением больная была госпитализирована в стационар. В связи с эритродермией и наличием противопоказаний к метотрексату, был назначен преднизолон парентерально в дозе 120 мг, после купирования эритродермии проведена дезэскалация дозы до 30 мг перорально. Пациентка была выписана с положительной динамикой и рекомендацией продолжить приём преднизолона амбулаторно

Рекомендации по тактике ведения пациентов с псориазом, получающих генно-инженерную биологическую терапию [1–8]

Рекомендация	Комментарий
Не рекомендуется прерывать терапию генно-инженерными препаратами	Не выявлено дополнительных рисков развития вирусных инфекций у пациентов, получающих терапию анти-IL-17, анти-IL-23 и анти-IL-12/23, апремиластом и метотрексатом. Для TNF-блокаторов возможен слегка повышенный риск, особенно для инфликсимаба. Для лечения циклоспорином пока нет убедительных данных
Рекомендуется проводить мониторинг оценки риска и пользы ГИБТ у пациентов с рисками тяжёлого течения COVID-19	• Если возраст пациента 60 лет и старше; • При наличии серьёзных сопутствующих заболеваний, повышающих риск более тяжёлого течения COVID-19 в случае его возникновения (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, тяжёлая артериальная гипертензия, заболевания печени и почек, злокачественные новообразования). • Каждый пациент должен оцениваться индивидуально, исходя из особенностей заболевания, профиля сопутствующих заболеваний и предпочтений самого пациента
При наличии показаний больным среднетяжёлым и тяжёлым псориазом назначают системную терапию	Возможна инициация ГИБТ с учётом индивидуальных рисков развития инфекции. Для инициации ГИБТ нецелесообразно назначать препараты из группы TNF-блокаторов или циклоспорин. Отсутствие лихорадки на фоне терапии блокаторами TNF может затруднить раннюю диагностику COVID-19
Применение иммуносупрессивных препаратов, в том числе ГИБТ, должно быть отложено на период, зависящий от конкретной клинической ситуации. Рекомендовано прерывание ГИБТ до выздоровления от инфекции COVID-19 (как и при возникновении любого острого инфекционного заболевания)	При диагностике COVID-19 или в случаях клинического подозрения на инфекцию COVID-19
Лечение больных псориазом, псориатическим артритом с диагностированным COVID-19	Лечение инфекции COVID-19 проводят в соответствии с существующими рекомендациями
Обязательное информирование пациентов	Все пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, должны быть проинформированы о мерах по индивидуальной профилактике распространения COVID-19

под контролем дерматолога по месту жительства. При снижении дозы метипреда до 16 мг отмечалось появление свежих высыпаний, в связи с чем снижение дозы было приостановлено и рекомендовано наружное лечение топическими ГКС, кератолитическими и увлажняющими средствами. В декабре 2019 г. по причине неэффективности проводимого лечения пациентка вновь госпитализирована в стационар, где был назначен преднизолон перорально в дозе 40 мг. При выписке отмечалась незначительная положительная динамика, даны рекомендации рассмотреть вопрос о назначении ГИБТ. В конце апреля 2020 г. на фоне снижения дозы преднизолона до 17,5 мг отмечалось обострение псориатического процесса, присутствовали симптомы нежелательных явлений ГКС – повышение артериального давления, показателей глюкозы в крови, синдром Кушинга.

Локальный статус при первичном обращении (03.03.2020): кожный процесс носит универсальный характер (эритродермия). На коже волосистой части головы представлен сливными инфильтрированными бляшками красного цвета, покрытыми массивными чешуйко-корками белого цвета, местами с геморрагическим компонентом, на коже лица – слабо инфильтрированными бляшками розового цвета с

чёткими границами и незначительно выраженным мелкопластинчатым шелушением на поверхности. Кожа туловища и конечностей ярко-розового цвета, поражена диффузно, инфильтрирована, лихенифицирована, с мелко- и среднепластинчатым шелушением серебристо-белого цвета на поверхности. Гипертермия кожных покровов. Ногтевые пластины кистей визуально не изменены, ногтевые пластины стоп с признаками псориатической ониходистрофии: симптом масляного пятна, подногтевой гиперкератоз, онихолизис по дистальному краю. Отмечается деформация в области проксимального межфалангового сустава второго пальца правой стопы и дистальных межфаланговых 2-го и 3-го пальцев левой стопы (**рис. 1, а**). Индексы: площадь поверхности тела (Body Surface Area, BSA) 97%, индекс распространённости и тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index, PASI) 70,3 балла, индекс тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) 44 балла, оценка врачом очагов поражения псориазом (Physician's Global Assessment, PGA) 5 баллов, дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI) 22 балла.

Учитывая клиническую картину, анамнестические данные, развитие гематологической токсичности



Рис. 1. Динамика клинических проявлений псориаза у пациентки А. на фоне лечения генно-инженерным биологическим препаратом иксекизумаб (ТАЛС).

Динамика основных индексов в течение курса терапии генно-инженерным биологическим препаратом иксекизумабом у пациентки А.

Индекс	0-я нед 03.03.2020	2-я нед 17.03.2020	4-я нед 31.03.2020	8-я нед 28.04.2020	24-я нед 18.08.2020
BSA, %	97	88	42	17	2
PASI, балл	70,3	54,2	13,9	6,5	0,3
sPGA, балл	5	5	2	1	0
DLQI, балл	22	20	17	14	6
NAPSI, балл	44	44	30	19	0

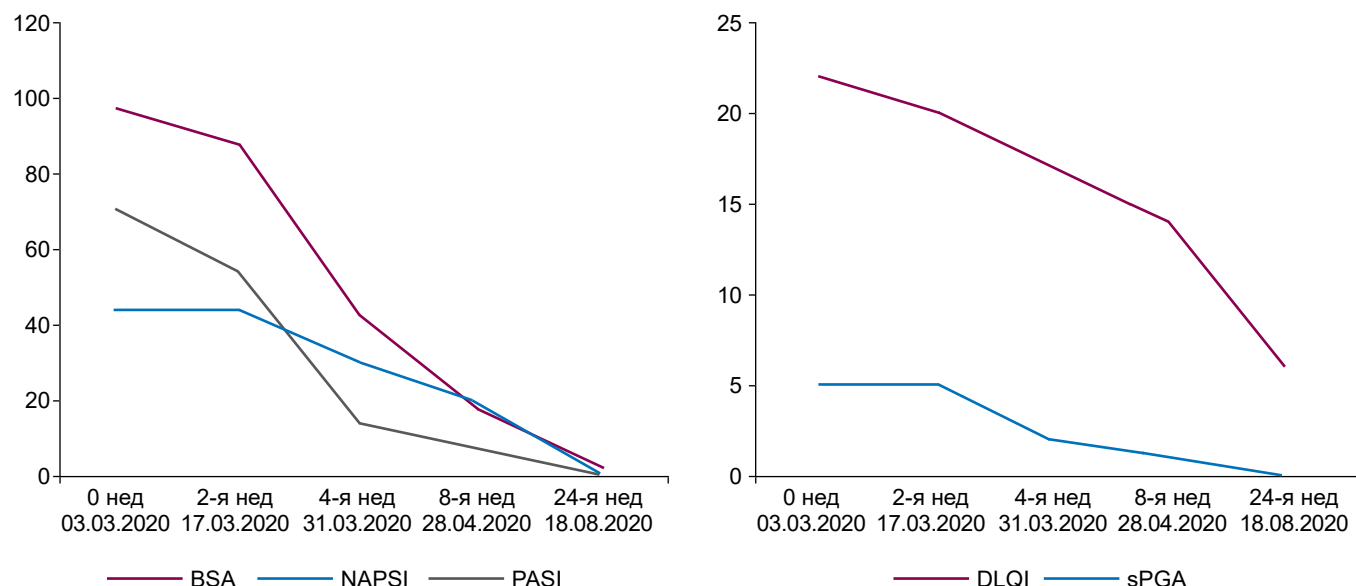


Рис. 2. Динамика индексов тяжести псориаза в течение проводимого курса терапии иксекизумабом у пациентки А.

от цитостатической терапии (метотрексата), длительное неэффективное лечение системными ГКС с развитием побочных эффектов, данные обследования и консультаций специалистов, пациентке назначено лечение ГИБП ТАЛС (иксекизумаб) по следующей схеме: 160 мг в виде 2 подкожных инъекций по 80 мг в качестве начальной дозы на 0-й нед, далее по 80 мг в виде 1 подкожной инъекции на 2, 4, 6, 8, 10, 12-й нед, начиная с 16-й нед – по 80 мг в виде 1 подкожной инъекции 1 раз в 4 нед в качестве поддерживающей дозы. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика (рис. 1, б–д).

Локальный статус от 18.08.2020 (24-я нед терапии иксекизумабом): кожный процесс с выраженной положительной динамикой: высыпания на коже волосистой части головы, лица, ушных раковин, туловища и верхних конечностей полностью разрешились, сохраняются незначительный ксероз и лёгкое шелушение кожи обеих голеней. Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены. Отмечается деформация в области проксимального межфалангового сустава 2-го пальца правой стопы и дистальных межфалан-

говых 2-го и 3-го пальцев левой стопы (рис. 1, д). Индексы: BSA 2%, PASI 0,3 балла, NAPSI 0 баллов, PGA 0 баллов, DLQI 6 баллов (табл. 3; рис. 2).

Заключение

Клинические рекомендации ведущих профессиональных сообществ, а также позиция ведущих мировых и отечественных специалистов сводятся к тому, что применение ГИБТ не вызывает повышенного риска развития COVID-19, и лечение пациентов, уже получающих ГИБТ, должно быть продолжено. При инициации ГИБТ в период пандемии новой коронавирусной инфекции необходимо принятие взвешенного решения относительно соотношения риска/пользы, особенно у лиц с факторами неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В настоящий момент отсутствует утверждённая тактика ведения пациентов для назначения ГИБТ в условиях COVID-19. Однако имеющиеся данные уже позволяют говорить о перспективном направлении в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией, в том числе с СЦШ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Круглова Л.С., Переверзина Н.О., Шабохина Е.А. Вопросы применения генно-инженерных препаратов в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Кремлевская медицина. Клинический Вестник*. 2020;(2):36-43.
2. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L., et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
3. Lau S., Lau C., Chan K., Li C., Chen H., Jin D., et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J Gen Virol*. 2013;94(12):2679-90. doi: 10.1099/vir.0.055533-0.
4. Channappanavar R., Fehr A., Vijay R., Mack M., Zhao J., Meyerholz D., Perlman S. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-93. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007.
5. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
6. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Yang M., Wang F., et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.02.20029975. Available at: https://www.researchgate.net/publication/339762849_Exuberant_elevation_of_IP-10_MCP-3_and_IL-1ra_during_SARS-CoV-2_infection_is_associated_with_disease_severity_and_fatal_outcome
7. Chen L., Liu H.G., Liu W., Liu J., Liu K., Shang J., et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(0):E005. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
8. Mehta P., McAuley D., Brown M., Sanchez E., Tattersall R., Manson J. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
9. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
10. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B., et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(20):10970-5. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
11. Roumier M., Paule R., Vallee A., Ackermann F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.20.20061861.
12. Qiu P., Cui X., Sun J., Welsh J., Natanson C., Eichacker P. Antitumor necrosis factor therapy is associated with improved survival in clinical sepsis trials: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2013;41(10):2419-29. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182982add.
13. McDermott J., Mitchell H., Gralinski L., Eisfeld A., Josset L., Bankhead A., et al. The effect of inhibition of PP1 and TNF α signaling on pathogenesis of SARS coronavirus. *BMC Syst Biol*. 2016;10(1):93. doi: 10.1186/s12918-016-0336-6.
14. Taylor P., Peters A., Paleolog E., Chapman P., Elliott M., McCloskey R., et al. Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor alpha blockade in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):38-47.
15. Xiong Y., Liu Y., Cao L., Wang D., Guo M., Jiang A., et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):761-70. doi: 10.1080/22221751.2020.1747363.
16. Shakoory B., Carcillo J., Chatham W., Amdur R., Zhao H., Dinarello C., et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275-81. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
17. Lokugamage K., Hage A., Schindewolf C., Rajsbaum R., Menachery V. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. *BioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.07.982264.
18. Siddiqi H., Mehra M. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-7. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
19. Shen K., Yang Y. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr*. 2020;16(3):219-21. doi: 10.1007/s12519-020-00344-6.
20. Sallard E., Lescure F., Yazdanpanah Y., Mentre F., Peiffer-Smadja N. Type I interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res*. 2020;178:104791. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104791.
21. Huang K., Su I., Theron M., Wu Y., Lai S., Liu C., Lei H. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*. 2005;75(2):185-94. doi: 10.1002/jmv.20255.
22. Wan S., Yi Q., Fan S., Lv J., Zhang X., Guo L., et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021832.
23. Lagunas-Rangel F., Chavez-Valencia V. High IL-6/IFN γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25900. doi: 10.1002/jmv.25900.
24. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S., Fauter M., El Jammal T., et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
25. Arabi Y., Shalhoub S., Mandourah Y., Al-Hameed F., Al-Omari A., Al Qasim E., et al. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Infect Dis*. 2020;70(9):1837-44. doi: 10.1093/cid/ciz544.
26. Zumla A., Chan J., Azhar E., Hui D., Yuen K.Y. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(5):327-47. doi: 10.1038/nrd.2015.37.
27. Feldmann M., Maini R., Woody J., Holgate S., Winter G., Rowland M., et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet*. 2020;395(10234):1407-9. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8.
28. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
29. Augustin M., von Kiedrowsky R., Korber A., Mrowietz U., Reich K., Thaci D. Recommendations for systemic therapy in persons with psoriasis during the pandemic phase of SARS-CoV-2 (corona virus). Available at: <https://www.psobest.de/wp-content/uploads/2020/03/RundschreibenPsoBestPsoNetCoronafinalengl.1.1.pdf>
30. European Commission. Novel coronavirus 2019-nCoV. Available at: https://ec.europa.eu/health/coronavirus_en.
31. FDA. Novel coronavirus (2019-nCoV). Available at: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/novel-coronavirus-2019-ncov>.
32. Wang T., Du Z., Zhu F., Cao Z., An Y., Gao Y., Jiang B. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10228):e52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30558-4.
33. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
34. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
35. Hruza G., Grant-Kels J., Van Beek., Usher E., Thiers B.H., Taylor S., et al. Guidance on the use of biologic agents during COVID-19 outbreak, AAD. Available at: https://assets.ctfassets.net/1ny4yoiyrqia/PicgNuD0lpYd9MSOwab47/023ce3cf6eb-82cb304b4ad4a8ef50d56/Biologics_and_COVID-19.pdf
36. Schwartz R.A., Pradhan S., Murrell D.F., Jafferany M., Olisova O.Yu., Lomonosov K.M., Lotti T., Goldust M. COVID-19 and immunosuppressive therapy in dermatology *Dermatol Ther*. 2020;e14140. doi: 10.1111/dth.14140.

REFERENCES

- Kruglova LS, Pereverzina NO, Shatokhina EA. Questions of the use of genetically engineered drugs in the context of the new coronavirus infection COVID-19. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. Russian Journal*. 2020;(2):36-43. (in Russian)
- Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
- Lau S, Lau C, Chan K, Li C, Chen H, Jin D, et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J Gen Virol*. 2013;94(12):2679-90. doi: 10.1099/vir.0.055533-0.
- Channappanavar R, Fehr A, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz D, Perlman S. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-93. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Yang Y, Shen C, Li J, Yuan J, Yang M, Wang F, et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.02.20029975. Available at: https://www.researchgate.net/publication/339762849_Exuberant_elevation_of_IP-10_MCP-3_and_IL-1ra_during_SARS-CoV-2_infection_is_associated_with_disease_severity_and_fatal_outcome
- Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(0):E005. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
- Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson J. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
- Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(20):10970-5. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
- Roumier M, Paule R, Vallee A, Ackermann F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.20.20061861.
- Qiu P, Cui X, Sun J, Welsh J, Natanson C, Eichacker P. Antitumor necrosis factor therapy is associated with improved survival in clinical sepsis trials: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2013; 41(10):2419-29. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182982add.
- McDermott J, Mitchell H, Gralinski L, Eisfeld A, Josset L, Bankhead A, et al. The effect of inhibition of PP1 and TNF α signaling on pathogenesis of SARS coronavirus. *BMC Syst Biol*. 2016;10(1):93. doi: 10.1186/s12918-016-0336-6.
- Taylor P, Peters A, Paleolog E, Chapman P, Elliott M, McCloskey R, et al. Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor alpha blockade in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):38-47.
- Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):761-70. doi: 10.1080/22221751.2020.1747363.
- Shakoory B, Carcillo J, Chatham W, Amdur R, Zhao H, Dinarello C, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275-81. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
- Lokugamage K, Hage A, Schindewolf C, Rajsbaum R, Menachery V. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. *BioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.07.982264.
- Siddiqi H, Mehra M. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-7. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
- Shen K, Yang Y. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr*. 2020;16(3):219-21. doi: 10.1007/s12519-020-00344-6.
- Sallard E, Lescure F, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. Type I interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res*. 2020;178:104791. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104791.
- Huang K, Su I, Theron M, Wu Y, Lai S, Liu C, Lei H. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*. 2005;75(2):185-94. doi: 10.1002/jmv.20255.
- Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021832.
- Lagunas-Rangel F, Chavez-Valencia V. High IL-6/IFN γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25900. doi: 10.1002/jmv.25900.
- Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
- Arabi Y, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, Al-Omari A, Al Qasim E, et al. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Infect Dis*. 2020;70(9):1837-44. doi: 10.1093/cid/ciz544.
- Zumla A, Chan J, Azhar E, Hui D, Yuen KY. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(5):327-47. doi: 10.1038/nrd.2015.37.
- Feldmann M, Maini R, Woody J, Holgate S, Winter G, Rowland M, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet*. 2020;395(10234):1407-9. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Augustin M, von Kiedrowsky R, Korber A, Mrowietz U, Reich K, Thaci D. Recommendations for systemic therapy in persons with psoriasis during the pandemic phase of SARS-COV-2 (corona virus). Available at: <https://www.psobest.de/wp-content/uploads/2020/03/RundschreibenPsoBestPsoNetCoronafinalengl.1.1.pdf>
- European Commission. Novel coronavirus 2019-nCoV. Available at: https://ec.europa.eu/health/coronavirus_en.
- FDA. Novel coronavirus (2019-nCoV). Available at: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/novel-coronavirus-2019-ncov>.
- Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, Jiang B. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10228):e52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30558-4.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- Hruza G, Grant-Kels J, Van Beek, Usher E, Thiers BH, Taylor S, et al. Guidance on the use of biologic agents during COVID-19 outbreak, AAD. Available at: https://assets.ctfassets.net/1ny4yoi-yqia/PicgNuD0lpYd9MSOwab47/023ce3cf6eb82cb304b4ad4a8ef50d56/Biologics_and_COVID-19.pdf
- Schwartz RA, Pradhan S, Murrell DE, Jafferany M, Olisova OYu, Lomonosov KM, Lotti T, Goldust M. COVID-19 and immunosuppressive therapy in dermatology *Dermatol Ther*. 2020;e14140. doi: 10.1111/dth.14140.

Заславский Д.В.¹, Сыдилов А.А.², Гарюткина Л.В.¹, Садыков А.И.³, Чупров И.Н.⁴,
Козлова Д.В.¹

Новые аспекты патогенеза ограниченной склеродермии: практическое обоснование

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

²Ташкентский государственный стоматологический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан;

³ООО «Клиника XXI век», г. Санкт-Петербург, Россия;

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

АКТУАЛЬНОСТЬ. В последнее время отмечается рост числа больных склеродермией.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – практическое обоснование иммунопатогенеза ограниченной склеродермии (ОС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. За период с 2010 по 2019 г. на базе Ленинградского областного Центра специализированных видов медицинской помощи (ЛеноблЦентр) проведено проспективное исследование среди пациентов ($n = 77$) с клиническими проявлениями ОС. На основании гистологического исследования диагноз ОС был верифицирован у 40 из них. Пациенты с ОС ($n = 40$) составили I-ю группу исследования и были разделены на две подгруппы на основании срока давности появления первых симптомов заболевания: у пациентов I подгруппы ($n = 20$) заболевание манифестировало не позднее чем за 1,7 мес до обращения в клинику; во II подгруппу вошли больные ($n = 20$) со сроком давности заболевания 1,5 года. Пациентам обеих подгрупп ($n = 40$) проведено также иммуногистохимическое (IL-2, IL-4, CD4, CD8, виментин, TLR7) и иммунологическое исследование крови с определением аутоантител. С целью улучшения дифференциальной диагностики ОС мы провели сравнительную оценку клинических проявлений и гистологических признаков у больных ОС ($n = 40$) и пациентов с клинически схожими дерматозами ($n = 37$): кольцевидной гранулёмой ($n = 12$, из них 7 женщин и 5 мужчин, средний возраст 44 ± 12 лет), мелкобляшечным ($n = 15$, из них 6 женщин и 9 мужчин, средний возраст 42 ± 4 года) и крупнобляшечным ($n = 10$, из них 5 женщин и 5 мужчин, средний возраст 59 ± 8 лет) параспориозом. По результатам гистологического исследования, у пациентов со сроком манифестации ОС 1,7 мес от начала заболевания преобладали воспалительные изменения, в то время как у пациентов с длительным сроком (1,5 года) – фиброзные.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Экспрессия CD4, CD8, IL-2, TLR7 была более выраженной в тканях пациентов I подгруппы, тогда как у пациентов II подгруппы преобладала экспрессия IL-4, CD4, виментина. У всех пациентов с локализованной склеродермией аутоантитела в крови не определялись. Полученные результаты позволяют разделить патогенез ОС на две фазы – воспалительную и фиброзную. Дисрегуляция иммунитета и фиброз протекают параллельно, однако в зависимости от фазы преобладает тот или иной процесс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В перспективе детальное понимание патогенеза ОС поможет улучшить диагностический и терапевтический алгоритмы, снизить частоту рецидивов и осложнений заболевания.

Ключевые слова: ограниченная склеродермия; морфея; иммунопатогенез, иммуногистохимическое исследование.

Для цитирования: Заславский Д.В., Сыдилов А.А., Гарюткина Л.В., Садыков А.И., Чупров И.Н., Козлова Д.В. Новые аспекты патогенеза ограниченной склеродермии: практическое обоснование // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(4):227-37. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48907>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.09.2020

Принята к печати 12.10.2020

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

For correspondence:

Denis V. Zaslavsky, MD, PhD, DSc, Professor dermatovenereology department, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: 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>

Zaslavsky D.V.¹, Sidikov A.A.², Garyutkina L.V.¹, Sadykov A.I.³, Chuprov I.N.⁴, Kozlova D.V.¹

New aspects of localized scleroderma pathogenesis: practical basis

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

²Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan;

³LCC "Medical clinic XXI century", St. Petersburg, Russian Federation;

⁴North-Western State Medical University na II Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

BACKGROUND: Recently there has been an increase in the number of patients with scleroderma.

AIM: This study aimed to investigate the pathogenesis and course and present the immunopathogenesis of localized scleroderma (LS) or morphea.

MATERIALS AND METHODS: From 2010 to 2019, a prospective study of 77 patients with LS was conducted on the basis of the Leningrad regional center for specialized types of medical care. Based on histological examination, LS diagnosis was verified in 40 of 77 patients. Patients with LS ($n = 40$) were included in the first research group and were then divided into two subgroups based on the limitation period for the first symptoms of the disease: in subgroup I ($n = 20$), the disease manifested no later than 1.7 months before clinic visit; in subgroup II ($n = 20$), the limitation period was 1.5 years.

RESULTS: Patients of both subgroups ($n = 40$) underwent immunohistochemical (IL-2, IL-4, CD4, CD8, vimentin, Toll-like receptor – TLR7) tissue analysis and immunological blood tests to determine autoantibodies. To improve the differential diagnosis of LS, a comparative assessment of clinical manifestations and histological signs was performed in patients with LS ($n = 40$) and patients with clinically similar dermatoses ($n = 37$): annular granuloma ($n = 12$, 7 women and 5 men, average age 44 ± 12 years), small plaque ($n = 15$, 6 women and 9 men, average age 42 ± 4 years), and large plaque ($n = 10$, 5 women and 5 men, average age 59 ± 8 years) parapsoriasis. According to the results of the histological examination, inflammatory changes are dominant in patients with LS manifestation period of 1.7 months from the onset of the disease, while fibrotic changes are apparent in patients with a manifestation period of 1.5 years. The expressions of CD4, CD8, IL-2, and TLR7 were more pronounced in subgroup 1, while those of IL-4, CD4, and vimentin were high in subgroup 2. No autoantibodies were detected in the blood of patients with LS. The results allow us to divide the pathogenesis of LS into two phases: inflammatory and fibrotic. Immune dysregulation and fibrosis occur simultaneously, but with phase dependant predominance.

CONCLUSIONS: In the future, a detailed understanding of the pathogenesis of LS will help improve diagnostic and therapeutic algorithms and reduce the frequency of relapse and complications.

Key words: localized scleroderma; Morphea; immunopathogenesis; immunohistochemical assay.

For citation: Zaslavsky DV, Sidikov AA, Garyutkina LV, Sadykov AI, Chuprov IN, Kozlova DV. New aspects of localized scleroderma pathogenesis: practical basis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(4):227-37. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48907>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received 07 Sept 2020

Accepted 12 Oct 2020

Актуальность

Ограниченная склеродермия (ОС), или морфея, – хроническое заболевание соединительной ткани, клинически характеризуемое появлением на различных участках тела воспалительных очагов, в дальнейшем переходящих в фиброзные. ОС манифестирует преимущественно у пациентов молодого возраста с гендерным преобладанием женщин, а его общая инцидентность достигает 0,26% [1, 2]. В последнее время отмечается рост числа больных склеродермией. Заболевание встречается во всех возрастных группах (начиная с 1–2 лет жизни до пожилого возраста). За рубежом средняя годовая заболеваемость составляет 27 случаев на 1 млн населения. Самая высокая заболеваемость среди подростков отмечена в Великобритании и Ирландии – 34 случая на 1 млн населения. Половое соотношение среди пациентов составляет 2,6–6:1 с преобладанием женского населения [3]. Общемировая средняя продолжительность заболевания – 2,5 года, однако у пациентов нашего исследования она составила 1,5 года [4].

Этиология ОС до конца не изучена, однако результаты ранее проведенных исследований указывают

на генетически опосредованный аутоиммунный механизм патогенеза, характеризующийся снижением иммунологической толерантности, на что указывают семейный анамнез; наличие у родственников аутоиммунных заболеваний, связанных с патологиями системы тканевой совместимости человека (human leukocyte antigens, HLA); наличие провоспалительных хемокинов и цитокинов в тканях, а также циркулирующих аутоантител в крови [5, 6].

Классификации ОС отличаются разнообразием: в нашем исследовании использована градация по основным (ограниченной, линейной, распространённой, пансклеротической и смешанной) клиническим формам заболевания в зависимости от глубины и распространения очагов поражения [7, 8]. При распространении склероза вглубь наиболее часто поражаются мышцы, нервные окончания и волокна, реже – сухожилия и костные структуры [9, 10]. При прогрессировании ОС в системный вариант пациенты отмечают появление артралгий, миалгий; могут развиваться мышечная атрофия, суставные контрактуры, приводящие к инвалидизации.

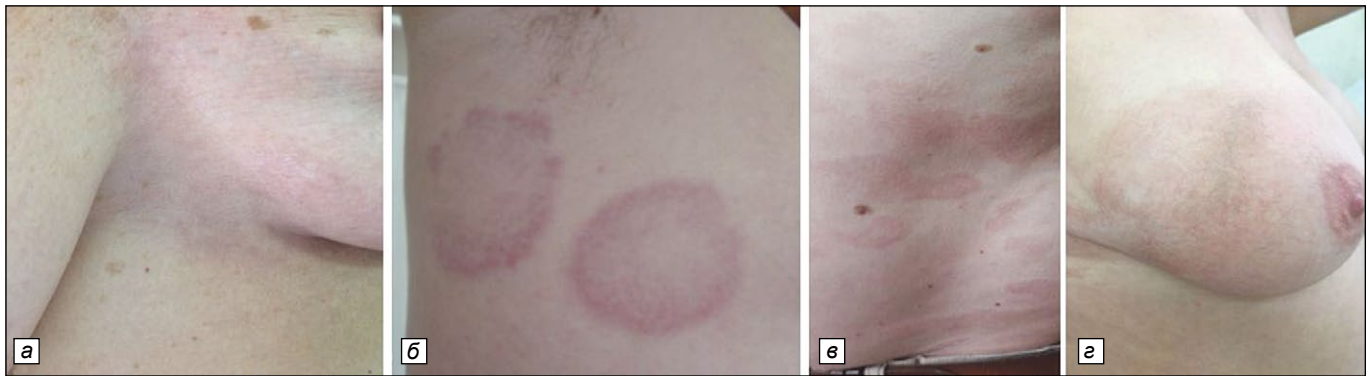


Рис. 1. Клинические формы ограниченной склеродермии и схожих с ней дерматозов.

а – ограниченная склеродермия у пациента 1-й группы: высыпания представлены эритематозными пятнами с лиловым оттенком, неправильной формы, в центре очага окраска элемента несколько светлее, чем в краевой области; *б* – кольцевидная гранулёма у пациента 2-й группы: высыпания представлены эритематозными пятнами с лиловым венчиком по периферии; *в* – мелкобляшечный параспориоз у пациента 3-й группы: высыпания представлены эритематозными пятнами различной формы, с чёткими границами, диаметром 5–10 см; отмечается более интенсивное окрашивание периферической части очагов поражения; *г* – крупнобляшечный параспориоз у пациента 4-й группы: высыпания представлены эритематозными пятнами на коже туловища и молочных желёз.

Ранняя диагностика ОС довольно сложна, поскольку в дебюте дерматоз проявляется единичными или множественными эритематозными пятнами, напоминающими воспалительные или лимфопролиферативные заболевания, в число которых входят кольцевидная гранулёма, мелкобляшечный и крупнобляшечный параспориоз. Учитывая незначительную специфичность ранних клинических проявлений заболевания, целесообразно применение новых и наиболее информативных методов диагностики. На сегодняшний день одним из диагностических мероприятий при ОС остаётся определение циркулирующих аутоантител в крови пациентов, хотя исследование не является специфичным и не ведёт к постановке диагноза.

Цель исследования – дальнейшее изучение иммунопатогенеза и клинической картины заболевания. вследствие недостатка информации о заболевании как среди врачей, так и среди пациентов.

Материалы и методы

С 2010 по 2019 г. на базе Ленинградского областного Центра специализированных видов медицинской помощи (далее ЛеноблЦентр) были обследованы 77 пациентов с клиническими проявлениями ОС. Диагноз всем пациентам ($n = 77$) был выставлен на основании сбора анамнеза, объективного осмотра, а также верифицирован с помощью гистологического исследования кожи. В первую исследовательскую группу вошли 40 пациентов, у которых была подтверждена ОС. Остальные 37 участников исследования сформировали группы сравнения с целью улучшения дифференциальной диагностики ОС: пациенты с кольцевидной гранулёмой ($n = 12$; 2-я группа), крупнобляшечным параспориозом ($n = 10$; 3-я группа), мелкобляшечным параспориозом ($n = 15$; 4-я группа).

В 1-ю группу исследования вошли 40 пациентов с ОС. Диагноз ОС был установлен пациентам на основании клинической картины (эритематозные пятна округлой формы с чёткими границами, размером от 2 до 10 см в диаметре, красно-коричневого цвета с лиловым оттенком по периферии или с фиброзными изменениями в центре, с преимущественной локализацией на туловище (рис. 1, *а*). Данные объективного осмотра были сопоставлены с результатами гистологического исследования с целью верификации диагноза, а также с клинической картиной у пациентов с кольцевидной гранулёмой, крупнобляшечным и мелкобляшечным параспориозом. В дальнейшем всем пациентам с ОС ($n = 40$) было проведено иммуногистохимическое исследование. Для проведения иммуногистохимического исследования биоптатов пациенты 1-й группы были разделены на две подгруппы на основании срока давности первичной манифестации клинических симптомов ОС: I подгруппу составили 18 женщин и 2 мужчин, средний возраст 26 ± 5 лет, срок появления первых клинических симптомов – 1,7 мес; II подгруппу – 17 женщин и 3 мужчин, средний возраст 29 ± 6 лет, высыпания у которых с учётом рецидивов существовали в среднем 1,5 года. Иммуногистохимическое исследование было выполнено на парафине с применением антител к CD4, CD8, TLR7, виментину, IL-2, IL-4 (табл. 1). У всех пациентов с ОС ($n = 40$) был проведён анализ венозной крови для определения спектра специфичных аутоантител – ANA (антиядерные антитела, IgG), Ss-DNA (к одноцепочечной ДНК), SS-B (к цитоплазматическому антигену), Sm (к ядерным антигенам), антигистоны, центромера B, RP11, RP155 (антитела к РНК-полимеразам), Dc-DNA (антитело к двухцепочечной ДНК), центромера A, Scl-70 (anti-topoisomerase I), anti-Th/T0, anti-RNase 3 (к двухцепочечной РНК), Jo-1 (антитела к гистидин-тРНК-синтетазе).

Результаты иммуногистохимического исследования у пациентов с ограниченной склеродермией

Локализованная склеродермия, группа	Антитело					
	CD4	CD8	Vimentin	IL-2	IL-4	TLR7
	клон*:					
	AF-379-SP	MAV1509	MAV3440-SP	202-IL-010	204-IL-010	4536/10 resiquimod
<i>Изменения в эпидермисе</i>						
I подгруппа	14/20 (+++) 6/20 (++)	20/20 (+++)	0/20 (–)	15/20 (++) 5/20 (++)	0/20 (–)	12/20 (++) 8/20 (++)
II подгруппа	0/20 (–)	0/20 (–)	0/20 (–)	12/20 (+) 8/20 (–)	10/20 (+) 10/20 (–)	9/20 (+)
<i>Изменения в дерме</i>						
I подгруппа	20/20 (+++)	20/20 (+++)	0/20 (–)	20/20 (+++)	0/20 (–)	15/20 (+++) 5/20 (++)
II подгруппа	20/20 (+++)	13/20 (++)	16/20 (+++) 4/20 (++)	14/20 (+) 6/20 (–)	10/20 (+) 10/20 (–)	5/20 (+)

Примечание. Оценку экспрессии маркеров проводили полуколичественным методом с подсчётом числа клеток в четырёх полях зрения при ув. 400. Экспрессию исследуемого маркера расценивали как слабую (+) при наличии окрашенных гранул в 1–50 клетках; умеренную (++) – в 51–100 клетках; резко выраженную (+++) – в 101 и более клетках. * – все клоны производства R&D systems (McKinley Place NE, США).

Во 2-ю анализируемую группу включили 12 пациентов (7 женщин и 5 мужчин), средний возраст которых составил 44 ± 12 лет, с диагнозом кольцевидной гранулёмы, установленным на основании клинической картины (единичные эритематозные пятна или бляшки тёмно-красного цвета, иногда с лиловым оттенком, более интенсивным по периферии элемента, до 5 см в диаметре, преимущественно округлой формы, с чёткими границами, локализацией преимущественно в области верхних конечностей; **рис. 1, б**). Всем пациентам 2-й группы ($n = 12$) было проведено патоморфологическое исследование кожи с целью верификации диагноза и детального сравнения результатов с гистологическими признаками пациентов 1-й исследовательской группы ($n = 40$).

В 3-ю группу вошли 15 пациентов (6 женщин, 9 мужчин), средний возраст которых составил 42 ± 4 года, с диагнозом мелкобляшечного параспориоза, установленным на основании клинической картины (симметрично расположенные бледные пятна желтовато-розового цвета, преимущественно полосовидной формы, с заострёнными концами, шириной до 6 см, без тенденции к слиянию; **рис. 1, в**).

В 4-ю группу включили 10 пациентов (5 женщин и 5 мужчин), средний возраст которых составил 59 ± 8 лет, с диагнозом крупнобляшечного параспориоза, установленного на основании клинической картины (распространённые эритематозные пятна красно-коричневого цвета с синюшным оттенком, неправильной формы, диаметром до 15 см, с преимущественной локализацией в области туловища; **рис. 1, г**), а также данных анамнеза заболевания (первые зарегистрированные клинические признаки,

положительный клинический ответ на применение топических стероидов).

У пациентов всех групп проанализировано наличие коморбидных заболеваний и вредных привычек (**табл. 2**). Всем участникам исследования ($n = 77$) врачом-дерматовенерологом проведены сбор анамнеза, объективный осмотр и диагностическая инцизионная биопсия кожи из очага поражения.

У всех пациентов биопсийный материал взят из периферической части очагов поражения с последующей фиксацией в 40% растворе формалина сроком на 24 ч, затем срезы толщиной 4–5 мкм, сделанные из парафиновых блоков, окрашивали гематоксилином и эозином. Анализ результатов гистологического исследования проводили на кафедре патологической анатомии с курсом судебной медицины Санкт-Петербургского ГПМУ.

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

Ранние клинические проявления у всех пациентов, принимавших участие в исследовании ($n = 77$), были малоспецифичны и схожи. Так, высыпания на коже характеризовались преимущественно единичными или множественными эритематозными пятнами, красно-коричневого цвета, иногда с лиловым оттенком, размерами от 2 до 15 см в диаметре. Отличительным клиническим признаком, вызывающим трудности при дифференциальном диагнозе, было

Таблица 2

Исходные характеристики пациентов анализируемых групп

Характеристика	1-я группа, $n = 40$		2-я группа, $n = 12$		3-я группа, $n = 15$		4-я группа, $n = 10$	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Возраст, лет ($M \pm \sigma$)	28 ± 7		44 ± 12		42 ± 4		59 ± 8	
Пол:								
женщины	35	87,5	7	58	6	40	5	50
мужчины	5	12,5	5	42	9	60	5	50
Курение:								
> 1 пачки в день	3	7,5	1	8,3	2	13	3	30
< 1 пачки в день	6	15	3	25	2	13	2	20
нерегулярное курение	1	2,5	2	16,7	3	20	1	10
не курят	30	75	6	50	8	54	4	40
Масса тела (индекс):								
нормальная (18,5–25)	24	60	8	67	10	67	5	50
повышенная (25–30)	12	30	3	25	4	27	3	30
ожирение (более 30)	4	10	1	8	3	20	6	60
Получают регулярную медикаментозную терапию	2	5	1	8	3	20	6	60
Сопутствующие заболевания:								
сердечно-сосудистые	2	5	4	33	3	20	4	40
сахарный диабет	3	7,5	0	0	1	6	3	30
болезни печени	1	2,5	0	0	1	6	1	10
болезни почек	1	2,5	1	8	0	0	0	0
вирус иммунодефицита человека	0	0	0	0	0	0	0	0
другие аутоиммунные заболевания	1	2,5	1	8	0	0	0	0

более интенсивное окрашивание очагов поражения по периферии, подобное так называемому венчику гиперемии, характерному для ОС (табл. 3).

При анализе 77 гистологических препаратов пациентов с ОС ($n = 40$), кольцевидной гранулёмой ($n = 12$), мелкобляшечным ($n = 15$) и крупнобляшечным ($n = 10$) парапсориазом нами было выделено два гистологических паттерна воспаления – поверхностный и глубокий периваскулярный дерматит и

склерозирующий/фиброзирующий дерматит. Первый определялся у пациентов 3-й (мелкобляшечный парапсориаз) и 4-й (крупнобляшечный парапсориаз) групп. У пациентов 1-й группы с ОС и 2-й группы с кольцевидной гранулёмой во всех гистологических препаратах ($n = 52$) определялся второй гистологический паттерн – склерозирующий/фиброзирующий дерматит, поэтому гистологические препараты пациентов этих групп были проанализированы более

Таблица 3

Клинические характеристики пациентов анализируемых групп

Анамнез заболевания и клинический симптом	Ограниченная склеродермия, $n = 40$		Кольцевидная гранулёма, $n = 12$		Крупнобляшечный парапсориаз, $n = 10$		Мелкобляшечный парапсориаз, $n = 15$	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Генетическая предрасположенность	40	100	12	100	0	0	0	0
Ранние эпизоды	7	17,5	4	33	0	0	3	20
Зуд кожи	3	7,5	0	0	10	100	3	20
Наличие волосяных фолликулов в очаге поражения	15	37,5	12	100	10	100	15	100
Уплотнение кожи	22	55	4	33	0	0	0	0
Шелушение кожи	0	0	0	0	4	40	2	13,3
Пигментация кожи	0	0	0	0	10	100	6	40
Прогрессирование заболевания вне зависимости от терапии	13	32,5	0	0	3	30	2	13,3
Повышение температуры тела	0	0	0	0	1	10	0	0
Локализация высыпаний:								
туловище	36	90	0	0	10	100	15	100
верхняя конечность	4	10	8	67	0	0	1	6,7
нижняя конечность	0	0	4	33	0	0	1	6,7

Гистопатологические признаки у пациентов с ограниченной склеродермией и кольцевидной гранулёмой

Гистологический признак	Ограниченная склеродермия, $n = 40$		Кольцевидная гранулёма, $n = 12$	
	абс.	%	абс.	%
<i>Изменения в эпидермисе</i>				
Атрофия	5	12,5	0	0
Гипоплазия	8	20	0	0
Сглаженность дермо-эпидермального сочленения	21	52,5	0	0
<i>Изменения в дерме</i>				
Экстравазаты эритроцитов в дерме	5	12,5	0	0
Расширенные сосуды в сосочковом слое дермы	25	62,5	0	0
Фибриноидная дегенерация	5	12,5	0	0
Гомогенизация коллагена в сосочковой дерме	15	37,5	0	0
Утолщенные волокна коллагена в сосочковом и сетчатом слоях дермы	25	62,5	11	91,6
Отложение муцина	0	0	5	41
Склероз сосочкового слоя	5	12,5	0	0
Септальный фиброз или склероз	1	2,5	0	0
Диффузный интерстициальный инфильтрат:	40	25	12	100
из лимфоцитов	40 (> 100 кл. в п/зр.)	100	12 (> 100 кл. в п/зр.)	100
из гистиоцитов	40 (25–50 кл. в п/зр.)	100	12 (> 100 кл. в п/зр.)	100
из эозинофилов	2 (до 25 кл. в п/зр.)	5	0	0
из меланофагов	10 (до 25 кл. в п/зр.)	25	0	0
из плазмочитов	40 (50–100 кл. в п/зр.)	100	0	0
Отсутствие придатков	16	40	0	0
Гипоплазия эккринных и апокриновых желёз	18	45	0	0
Гиперпигментация	35	87,5	0	0

детально: изменения в эпидермисе, выявленные у всех пациентов, носили неспецифический характер и были представлены сглаженностью дермо-эпидермального сочленения в 21 (52,5%) из 40 случаев, атрофией у 5/40 (12,5%) и гипоплазией у 8/40 (20%). В сетчатом слое дермы у большинства пациентов был обнаружен периваскулярный и интерстициальный инфильтрат из лимфоцитов с примесью плазмочитов и фибробластов. В сосочковом слое дермы

у 2/40 (5%) пациентов обнаружены эозинофилы, у 10/40 (25%) (препараты пациентов с длительным течением заболевания) – меланофаги. Наблюдалось утолщение коллагеновых волокон у 25/40 (62,5%) и их гомогенизация у 15/40 (37,5%) пациентов. Придатки кожи отсутствовали в 16/40 (40%) случаях ОС. Кроме того, в 18/40 (45%) случаях отмечалась гипоплазия эккринных и апокриновых потовых желёз (табл. 4; рис. 2, а).

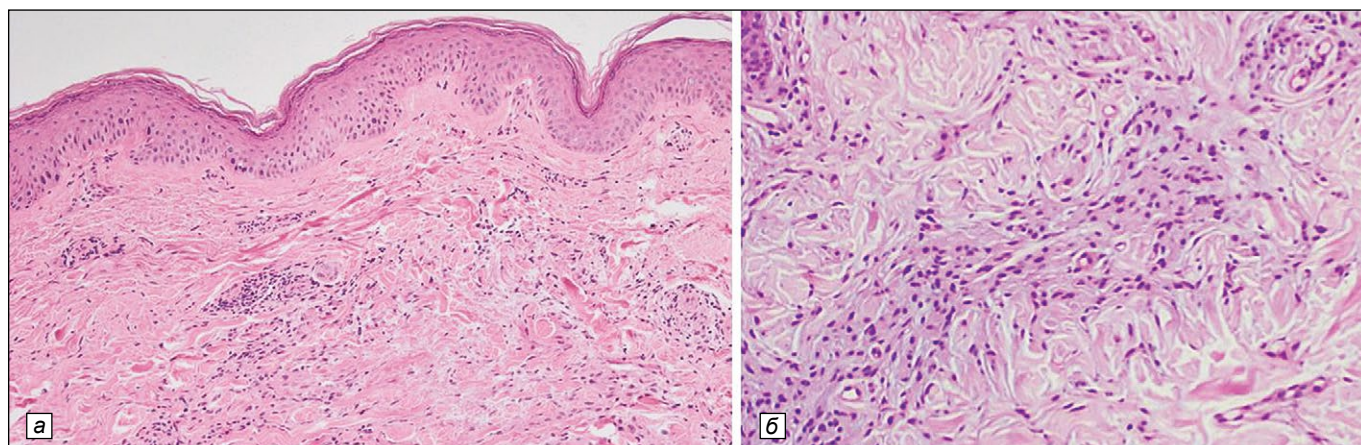


Рис. 2. Гистологическая картина пациентов с ограниченной склеродермией (а) и кольцевидной гранулёмой (б).

а – ограниченная склеродермия: в гистологическом препарате отмечаются сглаженность дермо-эпидермального сочленения, гомогенизация коллагеновых волокон в сосочковой дерме, диффузный и периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат с примесью плазмочитов в ретикулярной дерме. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; б – кольцевидная гранулёма: на микрофотографии гистологические изменения в ретикулярной дерме представлены утолщёнными коллагеновыми волокнами, скудным лимфогистиоцитарным инфильтратом; изменения в эпидермисе отсутствуют. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400.

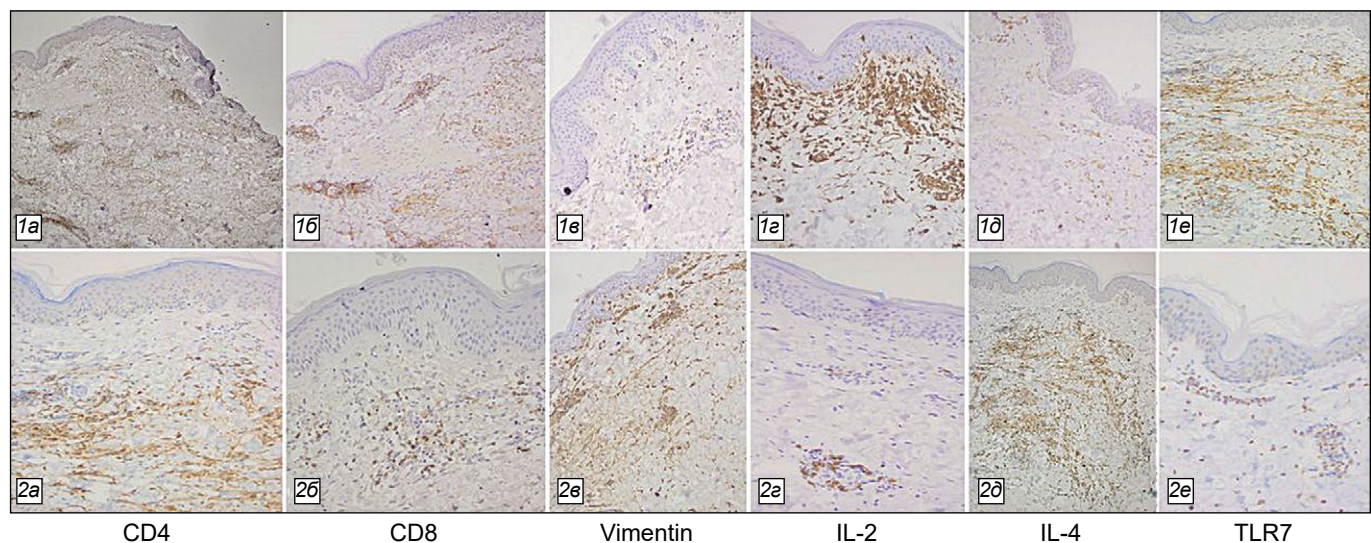


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование у пациентов с ограниченной склеродермией I и II подгрупп.

1а, 2а – резко выраженная положительная реакция в дерме пациентов I и II подгрупп. Иммуногистохимическая реакция с использованием антител к CD4⁺-лимфоцитам. Окрашивание ядерное. 1а – ув. 40, 2а – ув. 100; 1б – резко выраженная положительная реакция в дерме пациентов I подгруппы; 2б – умеренно выраженная положительная реакция в дерме пациентов II подгруппы. Иммуногистохимическая реакция с использованием антител к CD8⁺-лимфоцитам. Окрашивание ядерное и цитоплазматическое. 1б, 2б – ув. 100; 1с – слабая экспрессия виментина в дерме пациентов I подгруппы; 2с – сильно выраженная экспрессия виментина в дерме пациентов II подгруппы. Иммуногистохимическая реакция с использованием антител к виментину. Окрашивание цитоплазматическое. 1с, 2с – ув. 40; 1д – сильно выраженная экспрессия IL-2 в дерме пациентов I подгруппы; 2д – слабая экспрессия IL-2 в дерме пациентов II подгруппы. Иммуногистохимическая реакция с использованием антител к IL-2. Окрашивание цитоплазматическое. 1д, 2д – ув. 100; 1е – слабая экспрессия IL-4 в дерме пациентов I подгруппы; 2е – сильно выраженная экспрессия IL-4 в дерме пациентов II подгруппы. Иммуногистохимическая реакция с использованием антител к IL-4. Окрашивание цитоплазматическое. 1е, 2е – ув. 40; 1ф – сильно выраженная экспрессия TLR7 в дерме пациентов I подгруппы; 2е – слабая экспрессия TLR7 в дерме пациентов II подгруппы. Иммуногистохимическая реакция с использованием антител к TLR7. Окрашивание ядерное и цитоплазматическое. 1е – ув. 40; 2е – ув. 100.

При анализе гистологических срезов от пациентов с кольцевидной гранулёмой ($n = 12$) изменения в эпидермисе не наблюдались. Главным гистологическим признаком, наблюдаемым во всех 12 (100%) случаях кольцевидной гранулёмы, был интерстициальный лимфогистиоцитарный инфильтрат. В структурах дермы в 11 (91,6%) случаях отмечалась дезорганизация коллагена, т.е. хаотичное расположение коллагеновых волокон с их локальным утолщением и разрушением (см. табл. 3; рис. 2, б).

Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов показывают, что IL-2, TLR7, CD4, CD8 более интенсивно экспрессированы в дерме пациентов I подгруппы, в эпидермисе отмечается умеренная экспрессия данных маркеров (см. табл. 1). Во II подгруппе отмечалась более выраженная экспрессия IL-4, чем в I, при неизменно выраженной экспрессии CD4, что интерпретируется как смена преобладания Th1 (клеточной иммунной реакции) на Th2 (гуморальной реакции). Снижение экспрессии маркера CD8 с переходом ОС из эритематозной стадии (I подгруппа) в фиброзную (II подгруппа) подтверждает полученные нами результаты в отношении IL-2, активирующего и поддерживающего клеточные иммунные реакции, и IL-4, который опосредует гуморальный ответ. Примечательно также, что у пациентов II подгруппы отмечалась более

выраженная экспрессия экстрацеллюлярного белка виментина, а также IL-4 (рис. 3, а–е).

При проведении пациентам с ОС ($n = 40$) иммунологического исследования крови с определением спектра специфических аутоантител, характерных для ОС (ANA, SS-DNA, антигистоны, центромеры А, центромеры В, RP11, RP155), а также для системной дезорганизации соединительной ткани (Scl-70, anti-Sm (Smith), anti-Jo-1), нами получен отрицательный результат по каждому исследуемому антителу для всех пациентов.

Обсуждение

В нашем исследовании клиническая картина пациентов с недавним сроком заболевания характеризовалась наличием единичных эритематозных пятен с лиловым венчиком по периферии; у пациентов с более длительным анамнезом высыпаний наблюдалась атрофия в центре очага поражения с уплотнением тканей. У пациентов 2–4-й групп клиническая картина была схожа с проявлениями ОС, поэтому всем участникам исследования ($n = 77$) было проведено гистологическое исследование кожи. Так как при проведении гистологического исследования изменения коллагена в дерме были зарегистрированы только у пациентов 1-й и 2-й групп, они были обследованы более детально (см. табл. 4).

На основании сопоставления данных клинической картины пациентов с ОС и результатов патоморфологического исследования биоптатов кожи, взятых у больных из очагов поражения, можно сделать вывод, что локализация патоморфологических изменений, степень воспаления и фиброза зависят от стадии заболевания.

Согласно данным К. Тогок и соавт. [11], в качестве гистологических паттернов выделяют поверхностный, средней глубины и глубокий фиброзы, которые соответствуют ограниченной, генерализованной и линейной формам заболевания. В нашем исследовании не зарегистрировано пациентов с поражением тканей, располагающихся глубже гиподермы. Сравнительный анализ гистологических препаратов от пациентов с ОС и кольцевидной гранулёмой показал, что среди пациентов с ОС воспалительный инфильтрат содержит преимущественно гистиоциты, лимфоциты и плазмоциты, в то время как при кольцевидной гранулёме характеризуется полным отсутствием плазмоцитов. При сопоставлении данных гистологического исследования с анамнезом и клинической картиной пациентов с ОС обнаружено, что с прогрессией заболевания снижается соотношение лимфоцитов и гистиоцитов с плазмócитами, дезорганизация коллагеновых волокон распространяется от сосочкового слоя дермы к гиподерме, поражение более глубоких тканей чаще сопровождается субъективными ощущениями. При сравнении гистологических изменений в 1-й и 2-й группах отмечено, что для кольцевидной гранулёмы нехарактерны изменения эпидермиса, придатков и пигментация. В целом, дермальный инфильтрат более скудный при локализованной склеродермии, а изменения коллагена, наоборот, преобладают. С прогрессированием ОС у пациентов 1-й группы увеличивался очаг фиброза. Стоит отметить, что изменения коллагена возникали на месте, где располагался воспалительный клеточный инфильтрат, что подтверждает связь между иммунокомпетентными клетками и активацией фибробластов в окружающей дерме и подкожно-жировой клетчатке [12]. Однако гипотеза об ОС как аутоиммунном заболевании была выдвинута на основании наличия у пациентов аутоантител в крови [13], что свидетельствует об обнаружении антигена среди собственных органов и тканей. Так, в ходе проводимых за рубежом исследований была обнаружена повышенная экспрессия TLR4 – внутриклеточного рецептора, в норме ответственного за распознавание бактериальной стенки [14]. Экстрацеллюлярный матрикс, вырабатываемый активированными фибробластами, вероятнее всего, распознается TLR4 в качестве чужеродного белка, так как имеет структурное и молекулярное сходство с бактериальной клеточной стенкой. В нашем исследовании не было

пациентов, которые имели бы аутоантитела в крови, однако, по статистике, у 30–50% пациентов они определяются [15]. Стоит отметить, что выработка аутоантител положительно коррелирует с глубиной поражения тканей при ОС, потому наиболее часто аутоантитела выявляются у пациентов с линейной и пансклеротической формами заболевания [16]. Таким образом, тесты на определение аутоантител не имеют диагностической ценности, однако могут быть предвестниками поражения глуболежащих тканей, появления мышечных и суставных контрактур, и, соответственно, ограничения функции конечности/органа.

Наиболее часто (30–70%) ANA и до 50% anti-ssDNA вырабатываются у пациентов с линейной формой склеродермии. Антитела, характерные для системного склероза (anti-centromere, anti-topoisomerase), можно обнаружить в 3–18% случаев, у 12% пациентов определяются anti-RNA-polymerase III. К сожалению, на данный момент времени не выявлено связи между определённым антителом и формой заболевания, однако некоторые авторы считают, что по наличию в крови аутоантител можно судить об активности заболевания и глубине поражения тканей. Некоторые авторы предлагают определение уровня креатинфосфокиназы (КФК-ММ) и альдолазы в крови у пациентов с линейной склеродермией в качестве маркеров степени мышечной деструкции, однако тестирование на антитела имеет преимущество, так как может являться прогностическим признаком, тогда как ферменты в крови появляются уже после распада мышечного волокна [17].

Долгое время состав клеток, играющих роль в патогенезе ОС, оставался предметом дискуссии. На сегодняшний день выявлены основные задействованные виды клеток – лимфоциты, гистиоциты, плазмоциты и фибробласты. По данным С. Harrington и I. Dunsmore [18], у пациентов с ОС в крови и в тканях преобладает популяция CD4⁺, в то время как количество Т-регуляторных клеток резко снижено. Т-регуляторные клетки ответственны за иммунологическую толерантность, именно они сдерживают провоспалительную активность Т-хелперов (CD4⁺) и цитотоксических клеток (CD8). Отсутствие достаточного количества Т-регуляторных клеток, а также распознавание аутоантигенов у пациентов с ОС свидетельствует о генетической предрасположенности к заболеванию, а именно о мутациях в генах HLA. Наряду с потерей толерантности к собственным тканям мутации в генах HLA также проявляются повышенной активностью системы гамма-интерферона (gamma interferon, INF γ), который в свою очередь поддерживает активность ответственных за клеточный иммунный ответ Th1 [19].

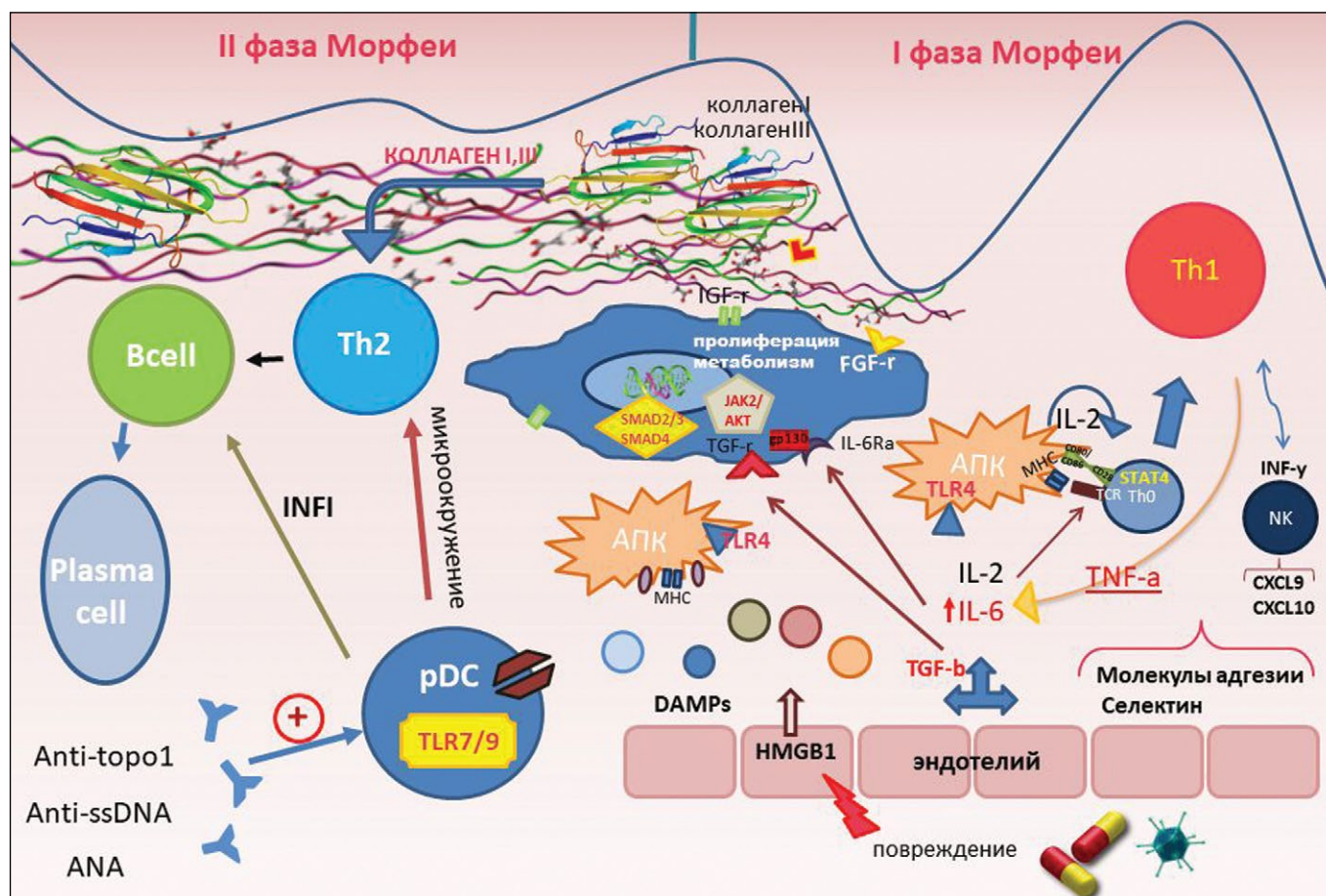


Рис. 4. Патогенез ограниченной склеродермии.

В нашем исследовании мы изучали экспрессию маркеров, характерных для клеточного (CD8, CD4, IL-2) и гуморального (IL-4) иммунного ответа, процессов распознавания антигенов (TLR7), а также нарушений продукции межклеточного вещества (виментин). Примечательно, что у пациентов с эритематозной стадией ОС экспрессия маркеров CD4, CD8, IL-2, TLR7 была более выраженной, в то время как у пациентов с более давним сроком заболеваемости преобладала экспрессия IL-4, CD4 и виментина.

В нашем исследовании прослеживалась смена преобладания экспрессии IL-2 (Th1) на IL-4 (Th2) при неизменном количестве CD4, что свидетельствует о переключении типа иммунного ответа с клеточного на гуморальный.

Мы провели оценку выраженности экспрессии Toll-подобного рецептора 7 (Toll-like receptor 7, TLR7) – мембранного белка, входящего в группу TLR, обеспечивающих функционирование врожденного иммунитета. По данным T. Kawai и S. Akira [20], экспрессия TLR4 очень выражена у больных ОС, что может указывать на бактериальное повреждение сосудистой стенки, которое в дальнейшем ведёт к возникновению очага склероза. Так, TLR7 локализуется в эндосомах и распознаёт одноцепочечные молекулы РНК, являясь, наряду с TLR3 и TLR9, компонентом

противовирусной системы защиты организма, однако, по данным исследований, экспрессия TLR3 и TLR9 не выходила за пределы нормы у пациентов с ОС.

У пациентов 1-й группы с недавним сроком появления высыпаний была зарегистрирована более выраженная экспрессия TLR7 (в сосочковой и ретикулярной дерме периваскулярно), что может указывать на вирусное повреждение сосудистой стенки.

На основании полученных нами данных и анализа зарубежных и отечественных литературных источников мы предполагаем следующий патогенетический механизм ОС (рис. 4). Иницирующим событием в патогенезе ОС является травма сосудистой стенки. Повреждённые клетки эндотелия начинают продуцировать стрессорные молекулы амфотеринов (HMGB1) и молекулы группы DAMPs, воспринимаемые антигенпрезентирующими клетками (АПК). АПК участвуют в поляризации иммунного ответа: при распознавании собственных белков посредством контакта молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) и антигенраспознающих рецепторов Т-клеток (T-cell receptors, TCR) обычно происходит превращение Th0 в Treg, однако у пациентов с ОС взаимодействие АПК и Th0 осуществляется с участием активатор-

ных костимулирующих молекул, ввиду чего Th0 превращаются в Th1. В то же время в области травматизации сосудистой стенки вследствие выработки эндотелием сосудов молекул адгезии, селектинов и хемокинов наблюдается миграция Th1 в ткани. Стоит отметить, что Th1 продуцируют факторы некроза опухоли альфа (TNF α) и INF γ , которые угнетающе воздействуют на Т-регуляторные клетки, а следовательно, оказывают дополнительное провоспалительное воздействие. Под влиянием TNF α эндотелиоциты продуцируют IL-6 и трансформирующий ростовой фактор бета (TGF β), которые, присоединяясь к рецепторам фибробластов, активируют их метаболизм и пролиферацию через сигнальные пути JAK2/AKT (для IL-6) и молекулы SMAD2/3-SMAD4 (для TGF β). Известно, что в тканях пациентов с линейной склеродермией может находиться растворимый рецептор к IL-6, который, активизируясь, на мембране фибробластов задействует белки gp130, также передающие пролиферативные сигналы по пути JAK2/STAT3 [21]. TGF β также осуществляет индукцию позитивной регуляции транскрипции ДНК фибробласта, что ведёт к повышению скорости его метаболизма и усиленной продукции экстрацеллюлярного матрикса (коллагена 1-го и 3-го типов).

Активированные эндотелиоциты могут длительно продуцировать HMGB1 и хемокины, которые привлекают к очагу поражения плазмоцитоподобные дендритные клетки. Последние способствуют поляризации Th0 в Th2, в то время как уже достаточно выраженные очаги фиброза способствуют миграции Th2 в очаг поражения. Однако механизм поляризации в данном случае не до конца изучен: вероятно, иммунологическое микроокружение способно направлять эти процессы по различным путям (плазмоцитоподобные дендритные клетки могут направлять поляризацию иммунного ответа также по 1-му и 17-му путям). В свою очередь, Th2 потенцируют процессы фиброза и поликлональную активность В-лимфоцитов, которые в дальнейшем дифференцируются в плазмциты и продуцируют антитела.

Заключение

Наши результаты показывают, что при подозрении на ОС необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику, не ограничивающуюся объективным осмотром, гистологическим исследованием и обнаружением аутоантител в периферической крови. Солитарные или множественные эритематозные пятна, располагающиеся преимущественно на коже туловища и иногда конечностей, могут указывать не только на ОС, но и на раздражённую форму мелкобляшечного параспориоза, кольцевидную гранулему, а также на уже латентную форму грибовидного микоза – крупнобляшечный параспориоз. В нашем исследовании обнаружение аутоан-

тител, гистологическое и иммуногистохимическое исследование были направлены на изучение патогенеза локализованной склеродермии, а также на обоснование исключения системности заболевания.

Перспективным и значимым представляется детальное изучение факторов, ведущих к появлению ОС, с целью дальнейшего усовершенствования терапевтических методик (проведения патогенетической терапии) и снижения частоты рецидивов у пациентов, а также внедрение новых диагностических тестов (иммуногистохимическое исследование кожи, ультразвуковое исследование кожи на средней несущей частоте 70 МГц, определение тканевой кислородной перфузии в очаге поражения) с целью раннего обнаружения локализованной склеродермии и предотвращения осложнений у пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьева Л.П. *Лечение системной склеродермии с учетом национальных рекомендаций и рекомендаций Европейской лиги по борьбе с ревматизмом* (eular). М.: Бионика медиа; 2014:79-86.
2. Родионов А.Н., Насыров Р.А., Заславский Д.В. и др. *Диффузные болезни соединительной ткани: клиника и морфология кожных поражений*. СПб.: Навои; 2015.
3. Dharamsi J.W., Victor S., Aguwa N., Ahn C., Arnett F., Mayes M.D., Jacobe H. Morphea in adults and children cohort III: nested case-control study – the clinical significance of autoantibodies in morphea. *JAMA Dermatol.* 2013;149(10):1159-65.
4. Mayes M.D. Classification and epidemiology of scleroderma. *Semin Cutan Med Surg.* 1998;17(1):22-6.
5. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Сыдинов А.А., Чупров И.Н., Агаев Р.А., Скрек С.В. и др. *Иллюстрированное руководство клинической диагностики по профессору Родионову А.Н.* М.: Издательский дом Граница; 2018.
6. Олисова О.Ю., ред. *Кожные и венерические болезни*. М.: Практическая медицина; 2015.
7. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Сыдинов А.А. *Клиническая дерматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
8. Дубенский В.В., Некрасова Е.Г., Дубенский В.В., Александрова О.А., Муравьева Е.С., Иванова А.С. Клинические разновидности локализованной склеродермии // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2019;22(1):46-50.
9. Zulian F., Vallongo C., Woo P., Russo R., Ruperto N., Harper J., et al.; Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES). Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2873-81. doi: 10.1002/art.21264
10. Kister I., Inglese M., Laxer R.M., Herbert J. Neurologic manifestations of localized scleroderma: a case report and literature review. *Neurology.* 2008;71(19):1538-45. doi: 10.1212/01.wnl.0000334474.88923.e3
11. Torok K.S., Li S.C., Jacobe H.M., Taber S.F., Stevens A.M., Zulian F., Lu T.T. Immunopathogenesis of pediatric localized scleroderma. *Front Immunol.* 2019;10:908. doi: 10.3389/fimmu.2019.00908
12. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Чупров И.Н., Насыров Р.А., Зайцев В.С., Ибрагимов К.У. и др. *Дерматопатология воспалительных заболеваний кожи*. Ташкент: Baktria Press; 2014.
13. Odonwodo A., Badri T., Hariz A. Scleroderma (Systemic Sclerosis). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
14. Chia J.J., Lu T.T. Update on macrophages and innate immunity in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(6):530-6.

15. Arisi M., Cavazzana I., Cerutti M.E., Ferrari F., Carabellese N., Rossi M.T., et al. Antibodies against antigens related to scleroderma in a cohort of patients with morphea. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153(4):451-8.
16. Khatri S., Torok K.S., Mirizio E., Liu C., Astakhova K. Autoantibodies in morphea: An update. *Front Immunol.* 2019;10:1487. doi: 10.3389/fimmu.2019.01487
17. Wu E.Y., Li S.C., Torok K.S., Virkud Y., Fuhlbrigge R.C., Rabinovich C.E. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Legacy Registry Investigators. Baseline description of the juvenile localized scleroderma subgroup from the childhood arthritis and rheumatology research alliance legacy registry. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1(2):119-24. doi: 10.1002/acr2.1019
18. Harrington C.I., Dunsmore I.R. An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with localized morphea. *Br J Dermatol.* 1989;120(5):645-8.
19. Jacobe H., Ahn C., Arnett F.C., Reveille J.D. Major histocompatibility complex class I and class II alleles may confer susceptibility to or protection against morphea: findings from the morphea in adults and children cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(11):3170-7.
20. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2010;11(5):373-84.
21. Kurzinski K., Torok K.S. Cytokine profiles in localized scleroderma and relationship to clinical features. *Cytokine.* 2011;55(2):157-64. doi: 10.1016/j.cyto.2011.04.001
8. Dubensky VV, Nekrasova EG, Dubensky VI V, Aleksandrova OA, Muraveva ES, Ivanova AS. Rare forms of localized scleroderma. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2019;22(1):46-50. (in Russian)
9. Zulian F, Vallongo C, Woo P, Russo R, Ruperto N, Harper J, et al.; Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES). Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2873-81. doi: 10.1002/art.21264
10. Kister I, Inglese M, Laxer RM, Herbert J. Neurologic manifestations of localized scleroderma: a case report and literature review. *Neurology.* 2008;71(19):1538-45. doi: 10.1212/01.wnl.0000334474.88923.e3
11. Torok KS, Li SC, Jacobe HM, Taber SF, Stevens AM, Zulian F, Lu TT. Immunopathogenesis of pediatric localized scleroderma. *Front Immunol.* 2019;10:908. doi: 10.3389/fimmu.2019.00908
12. Rodionov AN, Zaslavsky DV, Chuprov IN, Nasyrov RA, Zaitsev VS, Ibragimov KU, et al. *Dermatopathology of Inflammatory Skin Diseases.* Tashkent: Baktaria Press; 2014. (in Russian)
13. Odonwodo A, Badri T, Hariz A. Scleroderma (Systemic Sclerosis). In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
14. Chia JJ, Lu TT. Update on macrophages and innate immunity in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(6):530-6.
15. Arisi M, Cavazzana I, Cerutti ME, Ferrari F, Carabellese N, Rossi MT, et al. Antibodies against antigens related to scleroderma in a cohort of patients with morphea. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153(4):451-8.
16. Khatri S, Torok KS, Mirizio E, Liu C, Astakhova K. Autoantibodies in morphea: An update. *Front Immunol.* 2019;10:1487. doi: 10.3389/fimmu.2019.01487
17. Wu EY, Li SC, Torok KS, Virkud Y, Fuhlbrigge RC, Rabinovich CE. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Legacy Registry Investigators. Baseline description of the juvenile localized scleroderma subgroup from the childhood arthritis and rheumatology research alliance legacy registry. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1(2):119-24. doi: 10.1002/acr2.1019
18. Harrington CI, Dunsmore IR. An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with localized morphea. *Br J Dermatol.* 1989;120(5):645-8.
19. Jacobe H, Ahn C, Arnett FC, Reveille JD. Major histocompatibility complex class I and class II alleles may confer susceptibility to or protection against morphea: findings from the morphea in adults and children cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(11):3170-7.
20. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2010;11(5):373-84.
21. Kurzinski K, Torok KS. Cytokine profiles in localized scleroderma and relationship to clinical features. *Cytokine.* 2011;55(2):157-64. doi: 10.1016/j.cyto.2011.04.001

REFERENCES

1. Ananieva LP. Treatment of systemic scleroderma based on national recommendations and recommendations of the European League against rheumatism (eular). Moscow: Bionica Media; 2018:79-86. (in Russian)
2. Rodionov AN, Nasyrov RA, Zaslavsky DV, et al. *Diffuse connective tissue disease: clinical features and morphology of the skin lesions.* St.Petersburg: Navoi; 2015. (in Russian)
3. Dharamsi JW, Victor S, Aguwa N, Ahn C, Arnett F, Mayes MD, Jacobe H. Morphea in adults and children cohort III: nested case-control study—the clinical significance of autoantibodies in morphea. *JAMA Dermatol.* 2013;149(10):1159-65.
4. Mayes MD. Classification and epidemiology of scleroderma. *Semin Cutan Med Surg.* 1998;17(1):22-6.
5. Rodionov AN, Zaslavsky DV, Sidikow AA, Chuprov IN, Agaev RA, Skrek SV, et al. *Illustrated handbook of clinical diagnosis by professor Rodionov AN.* Moscow: Publishing House “Granitsa”; 2018. (in Russian)
6. Olisova OYu, ed. *Skin and Venereal Diseases.* Moscow: Praktical Medicina; 2015. (in Russian)
7. Rodionov AN, Zaslavsky DV, Sidikov AA. *Clinical dermatology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (in Russian)

Теплюк Н.П.¹, Шимановский Н.Л.², Рувинова П.М.¹

Болезнь Девержи: что нового? Обзор литературы

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

В статье проанализированы научные публикации по этиологии и патогенезу красного отрубевидного волосяного лишая – болезни Девержи. Также представлена актуальная классификация и систематизированы современные методы фармакотерапии. Обозначены проблемные вопросы и обоснована необходимость проведения клинических исследований болезни Девержи.

Ключевые слова: болезнь Девержи; патогенез; диагностика; лечение; обзор литературы.

Для цитирования: Теплюк Н.П., Шимановский Н.Л., Рувинова П.М. Болезнь Девержи: что нового? Обзор литературы // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020;23(4):238-45. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48921>

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.09.2020

Принята к печати 12.10.2020

Tepluk N.P.¹, Shimanovskiy N.L.², Ruvina P.M.¹

Devergie's disease: what's new? Review article

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

²N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, Russian Federation

This literature review analyzed published articles that provide information about the etiology and pathogenesis of Devergie's disease. This paper also presents the current classification and systematization of modern methods of pharmacotherapy. In this review, treatment issues were identified, which highlights the need for further clinical studies of Devergie's disease.

Key words: Devergie's disease; pathogenesis; diagnostics, treatment.

For citation: Tepluk NP, Shimanovskiy NL, Ruvina PM. Devergie's disease: what's new? Review article. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(4):238-45. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48921>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received 25 Sept 2020

Accepted 12 Oct 2020

Болезнь Девержи (БД) (син.: красный отрубевидный волосяной лишай, pityriasis rubra pilaris) – редкий многофакторный воспалительный дерматоз, характеризующийся фолликулярными папулами и/или эритродермией с резко ограниченными островками видимо здоровой кожи, а также ладонно-подошвенным гиперкератозом.

Впервые пациентов с симптомами, напоминающими болезнь Девержи, описал француз-

ский учёный К. Таррал (Claudius Tarral) в 1835 г., классифицировав заболевание как разновидность псориаза [1]. В 1857 г. на основании анализа клинических случаев К. Таррала французский дерматолог А. Девержи (Marie-Guillaume-Alphonse Devergie) выделил патологию в новую нозологическую форму. Учёный отметил, что клинический случай К. Таррала был примером красного волосяного отрубевидного лишая. Заболевание получило

Для корреспонденции:

Рувинова Пурим Мишеевна, аспирант кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: purim91@mail.ru

For correspondence:

Purim M. Ruvina, postgraduate of Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. E-mail: purim91@mail.ru

Information about the authors:

Tepluk N.P., <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>; Shimanovsky N.L., <https://orcid.org/0000-0001-6927-7727>;

Ruvina P.M., <https://orcid.org/0000-0002-3910-5710>

Классификация болезни Девержи, предложенная W. Griffiths в 1980 г. [3]

Тип	Частота встречаемости, %	Распространённость высыпаний	Клиническая характеристика	Течение и прогноз
I Классический взрослый	55	Генерализованные	Фолликулярные папулы, эритродермия с «островками видимо здоровой кожи», ладонно-подошвенный гиперкератоз, ониходистрофия (изменения ногтей); распространяется краникаудально	В большинстве случаев разрешается в течение 3 лет
II Взрослый атипичный	5	Генерализованные	Ихтиозиформные изменения на нижних конечностях, экземоподобные высыпания и появление диффузной нерубцовой алопеции	Хроническое
III Ювенильный классический	10	Генерализованные	Схож с типом I, развивается у детей в 1–2-й год жизни или в подростковом возрасте	В большинстве случаев разрешается в течение 3 лет
IV Ювенильный очерченный	25	Локализованные	Хорошо очерченные бляшки с гиперемией, участки фолликулярного кератоза с чёткими границами, локализованные на коже локтей и стоп; развивается в раннем детстве	Разрешается в позднем подростковом возрасте
V Ювенильный атипичный	5	Генерализованные	Фолликулярный гиперкератоз в сочетании со склероподобными изменениями кистей и стоп; развивается в раннем детстве	Хроническое
VI ВИЧ-ассоциированный	< 5	Генерализованные	Типичные фолликулярные папулы с узловато-кистозными и пустулёзными акнеформными элементами, ассоциирован с ВИЧ-инфекцией. Отмечается регресс элементов при антивирусном лечении	Хроническое, прогноз неблагоприятный

название «pityriasis rubra pilaris». Термин «болезнь Девержи» был введён в 1889 г. французским дерматологом Э. Бенье (Ernest Henri Besnier) [2]. По данным литературы, в Европе и Азии частота заболеваемости БД различна: так, в Великобритании она составляет 1 к 5000 [3], а в Индии – 1 к 50 000 среди всех дерматологических пациентов [4]. Болезнь развивается одинаково часто у мужчин и женщин старше 50 лет или в первое десятилетие жизни.

Классификация

В настоящее время сохраняет актуальность классификация, предложенная в 1980 г. W. Griffiths, который выделяет пять типов БД (см. **таблицу**) [3]. Определяющими являются возраст, распространённость заболевания, частота, прогноз и клиническое течение. В практике дерматолога более 50% всех случаев БД представлены классическим взрослым типом (I тип по W. Griffiths) [3]. Отдельно необходимо выделить VI тип, который был добавлен в классификацию в связи с ассоциацией с ВИЧ-инфекцией и имеет свои клинические особенности.

T. Piamphongsant и R. Akaraphant [5] на основании обследования 168 пациентов с БД (64 взрослых и 104 ребёнка) предложили новый вариант классификации и выделили четыре типа БД:

- тип I – ладонно-подошвенная кератодермия, без фолликулярных папул;

- тип II (соответствует IV типу по W. Griffiths) – ладонно-подошвенная кератодермия, эритема на локтях и коленях;
- тип III (соответствует II типу по W. Griffiths) – ладонно-подошвенная кератодермия, эритема с выраженным шелушением на лице, туловище, конечностях; фолликулярные папулы;
- тип IV (соответствует I и III типам по W. Griffiths) – ладонно-подошвенная кератодермия, эритродермия с «островками» нормальной кожи, генерализованные фолликулярные папулы.

Предложенная классификация имеет ряд недостатков, объединяя детей и взрослых в одну группу, так как течение заболевания и прогноз у данных возрастных групп часто различается. Кроме того, диагноз БД у пациентов, объединённых в тип I, не был подтверждён гистологически [5]. В связи с перечисленными недостатками классификация T. Piamphongsant и R. Akaraphant [5] не получила широкого распространения, а классификация W. Griffiths [3] сохраняет свою актуальность до сих пор.

Этиопатогенез

До настоящего времени этиопатогенез БД неясен. Существуют различные теории развития заболевания. Более ранние теории основаны на возможной роли дефицита витамина А. Вместе с тем исследования, построенные на соблюдении питания с дефицитом витамина А в течение 2 лет, не продемонстриро-

вали развития БД. Не совпадает также и клиническая картина БД при дефиците витамина А [6]. Таким образом, на сегодняшний день доказательства патогенетической связи БД и витамина А отсутствуют. Вместе с тем, изучая роль ретинола, в плазме крови больных БД было обнаружено изменение уровня ретинолсвязывающего белка (РСБ), участвующего в процессе переноса ретинола из плазмы в эпидермис [7, 8]. В своем исследовании А. Finzi и соавт. [9] анализировали содержание РСБ у 11 пациентов с БД. Диагноз гистологически был подтвержден у всех пациентов. Контрольная группа состояла из 50 здоровых человек, среди которых были и родственники пациентов, не имеющие проявлений БД. Снижение показателей РСБ выявлялось не только у всех пациентов с БД, но и у 12 здоровых родственников пациентов (общее число родственников, участвовавших в исследовании, не указано). При пероральном приёме ретиноида 2-го поколения (ацитретин) концентрации РСБ оставались неизменными, несмотря на высокие дозы препарата. Положительный эффект отмечался лишь при использовании местных ретиноидов на коже. Авторы также предположили, что в этих случаях РСБ не связывается с ретинолом, а соответственно, и ретиноидами в плазме крови, и выводится из организма почками, а поступление ретинола и ретиноидов в эпидермис уменьшается. Это в некоторой степени объясняет отсутствие положительной клинической динамики БД при лечении системными ретиноидами у некоторых пациентов. В заключении исследователи пришли к выводу, что РСБ можно назвать биохимическим маркером генетического дефекта при БД.

Л. Kanerva и соавт. [10] проводили исследование содержания сывороточного витамина А (ретинола) и РСБ до и во время лечения пациентов с БД ретиноидом 2-го поколения (этретинат). Показатели РСБ и ретинола были в пределах нормы у 3 из 5 анализируемых пациентов во время лечения этретинатом (в начальной дозе 75–100 мг/кг в сутки, далее 50–90 мг/кг). Нормальные значения РСБ у пациентов с БД свидетельствуют о том, что низкие показатели РСБ не являются специфическим маркером для всех пациентов с БД, т.е. проведенные в 1980-е годы исследования носят противоречивый характер.

В настоящее время считается, что патогенетической основой БД является генетическая предрасположенность.

D. Fuchs-Telem и соавт. [11] обнаружили экспрессию гена *CARD14* в коже как при БД, так и при псориазе, что послужило основанием для возникновения теории об аутосомно-доминантной форме БД как проявлении семейной формы псориаза.

К настоящему времени идентифицированы три гетерозиготные мутации *CARD14*, которые специфически экспрессируются в коже при БД. При сек-

венировании кодирующих областей *CARD14* у 22 пациентов с БД проведен корреляционный анализ мутаций с клиническими типами заболевания, который продемонстрировал их патогенетическую связь. В процессе исследования у 3 больных с семейной формой (V тип) БД были обнаружены две новые мутации *CARD14* (p.Cys127Ser и p.Gln136Leu) и одна ранее известная (p.Gly117Ser) [12].

J. Danis и соавт. [13] при изучении изменения значений ядерного фактора каппа В (NF-κB) у пациента с семейной формой (V тип) БД выявили четыре новых мутации миссенс-варианта (мутационные изменения в нуклеотидной последовательности ДНК) гена *CARD14*.

Мутация *CARD14* влияет на активацию передачи сигналов NF-κB. Семейство транскрипционных факторов NF-κB/Rel состоит из нескольких родственных белков, которые образуют гомодимеры и гетеродимеры и включают в себя p50/p105, p52/p100, RelA (p65) и c-Rel/NF-κB. Они ответственны за регуляцию генов-мишеней, экспрессию воспалительных цитокинов, иммунорецепторов и молекул клеточной адгезии. В процессе исследования J. Danis и соавт. [13] выявили в коже больных БД и псориазом активацию белка p65, приводящую к развитию воспалительной реакции в эпидермисе, что позволило авторам назвать NF-κB центральным медиатором иммунной системы человека. При других заболеваниях, а именно при истинной акантолитической пузырчатке, бронхиальной астме и лейкозе, ранее проведенные исследования выявили ассоциацию повышения значений NF-κB со стероидной резистентностью, что объясняет неэффективность терапии пациентов с БД системными глюкокортикостероидами [14–16].

В одном из исследований продемонстрировано повышение показателей мРНК фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNFα) в поражённой ткани по сравнению с непоражённой кожей у 2 пациентов с БД I и V типа [17]. Степень активации мРНК была сопоставима с таковой у 1 больного псориазом (контроль). Выявленные изменения позволили авторам предположить, что TNFα может быть одним из ключевых медиаторов в патофизиологическом механизме, как при псориазе, так и при БД. Однако в данном случае выборка пациентов по количеству была недостаточной для объективной оценки патогенетических факторов.

В последние годы были выявлены значительные иммунные нарушения при БД, в первую очередь речь идёт об активации Т-лимфоцитов [18].

А. Jha и соавт. [19] экспрессии провоспалительных цитокинов определяли с помощью мессенджерной РНК (мРНК) и сравнивали с образцами кожи больных псориазом и здоровых доноров. Образцы биоптатов поражённой кожи были взяты у 3 больных. В результате исследования было обнаружено

повышение значений экспрессии большинства провоспалительных цитокинов, таких как TNF α , IL-6, IL-12, IL-23, IL-1 β , IL-17A, IL-17F и IL-22. Выявление роли IL-23 и Th17 в патогенезе БД позволило выдвинуть предположение об общих звеньях в формировании воспаления при БД и псориазе, несмотря на клинические и гистопатологические различия при этих заболеваниях.

Представлено описание клинического случая БД [20] в сочетании с повышением содержания эозинофилов до $2,17 \times 10^9/\text{л}$ (при норме $0-0,7 \times 10^9/\text{л}$). После достижения ремиссии в результате проведённого лечения показатели эозинофилов снизились до нормы, что может свидетельствовать о возможной токсико-аллергической этиологии данного заболевания.

Дифференциальный диагноз

БД в зависимости от типа дифференцируют с такими заболеваниями, как псориаз, Т-клеточная лимфома, атопический дерматит, фолликулярный ихтиоз, болезнь Гровера [21].

Особенно много общего выявляется в этиопатогенезе и клинических проявлениях эритродермических форм БД и псориаза. При обоих заболеваниях можно отметить первичные морфологические элементы, представленные папулами и бляшками, имеющими схожие клинические признаки, что зачастую приводит к диагностическим ошибкам. Однако при БД будут наблюдаться очаги резко отграниченной здоровой кожи, «лососёвый» оттенок сыпи и фолликулярные папулы. Немаловажный фактор – ответ на терапию: к примеру, при псориазе чаще всего наблюдается положительный эффект на фототерапию, что несвойственно БД. Псориаз является хроническим заболеванием, в то время как при некоторых формах БД возможно спонтанное выздоровление.

Диагностика

Патогномоничных признаков БД не имеет, поэтому диагноз может быть подтверждён только на основании клинической картины и результатов гистологического исследования.

Гистологически выявляются неравномерный гиперкератоз, акантоз, наличие в устьях волосяных фолликулов ортокератотических роговых пробок, скрытый диффузный и очаговый паракератоз. Умеренный внутри- и межклеточный отёк отмечается в шиповатом слое, в дерме – лимфогистиоцитарный инфильтрат, отёк сосочковой зоны. При проведении электронной микроскопии выявлены расширение межклеточных промежутков, уменьшение количества тонофиламентов и десмосом [22].

А. Zaozouk и соавт. [23] при помощи автордиографического метода меченым НЗ-тимидином было установлено усиление клеточной пролиферации эпидермиса у больных БД по сравнению с нормой.

Системная терапия

Основной целью лечения БД является достижение стойкой ремиссии и предотвращение рецидивов, что является сложной задачей в связи с резистентностью к различным видам терапии. Согласно многочисленным клиническим наблюдениям, препаратами первой линии рассматриваются системные ретиноиды и метотрексат. Далее, по частоте применения в настоящее время, можно выделить биологические препараты. Системные глюкокортикостероиды как правило, не оказывают положительного эффекта, а иногда могут вызывать и обострение заболевания. Возможно, причиной резистентности является повышение содержания транскрипционного фактора NF- κ B, который блокирует их транспорт. Однако исследования, посвящённые этой проблеме, отсутствуют [14–16].

Другие методы терапии, такие как UV-терапия, топические стероиды, кальципотриол и кератолитики чаще всего применяются в качестве сопутствующей терапии. В доступной литературе представлено описание случаев достижения полной ремиссии при лечении БД биологическими препаратами, а именно инфликсимабом, устекинумабом и секукинумабом [24].

Системные ретиноиды

Ретиноиды являются классом химических соединений, которые относятся к структурным аналогам витамина А, имеют схожую биологическую активность и обладают антипролиферативным (уменьшение гиперкератоза и нормализация дифференцировки кератиноцитов), противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

В терапии БД используют системные ретиноиды 1-го и 2-го поколения. Такие препараты, как изотретиноин (ретиноид 1-го поколения по 1 мг/кг массы тела в сутки в течение 12–26 нед), этретинол и ацитретин (ретиноиды 2-го поколения по 0,5 мг/кг массы тела), в литературе упоминались чаще остальных и показали свою эффективность в исследованиях. Высокая терапевтическая активность изотретиноина была продемонстрирована у 43 из 45 пациентов, принимавших высокие дозы препарата (2,13 мг/кг в день) [25].

В другом исследовании у 4 из 5 пациентов с БД при применении изотретиноина в дозе от 1 до 1,5 мг/кг также была достигнута клиническая ремиссия [26]. Хороший ответ на терапию наблюдался также у 5 пациентов с БД типа I при применении ацитретина [27].

Алитретиноин показал свою эффективность при лечении БД в 4 из 5 случаев, что может служить в качестве одного из дополнительных эффективных вариантов системного лечения БД [28].

При отсутствии эффекта от применения ретиноидов в качестве 2-й линии терапии назначаются препараты из группы антиметаболитов, а именно метотрексат [29].

Метотрексат

С. Dicken [30] отмечал положительный результат у всех больных БП, получавших метотрексат. Метотрексат оказывает антипролиферативное действие, снижая митотическую скорость кератиноцитов посредством индукции апоптоза и окислительного стресса пролиферирующих кератиноцитов [31]. Несмотря на то, что время дифференцировки эпидермиса при БД выше, чем в нормальной коже, скорость деления клеток в сравнении с псориазом медленнее [32]. Возможно, поэтому при псориазе ответ на терапию метотрексатом быстрее, чем при БД [33]. Метотрексат также обладает противовоспалительными и иммунодепрессивными свойствами, снижая действие противовоспалительных цитокинов, таких как IL-1 и TNF α [34].

В литературе имеется публикация о способности метотрексата подавлять активацию транскрипционного фактора NF-kB посредством высвобождения аденозина, что является одним из ключевых моментов: если у некоторых пациентов фактор NF-kB повышен, то это может объяснить успешные случаи терапии метотрексатом, а соответственно, транскрипционный фактор NF-kB играет важную роль в патогенезе БД [35].

Азатиоприн

Иммунодепрессант из группы антиметаболитов, блокирует клеточное деление и пролиферацию тканей, подавляет реакцию тканевой несовместимости и оказывает миелодепрессивное действие. Существует несколько публикаций о положительном эффекте азатиоприна в лечении БД [36]. Однако в настоящий момент азатиоприн применяются не так часто, несмотря на оказываемый положительный эффект [37].

Циклоспорин

Иммунодепрессивный препарат, оказывающий избирательное действие на Т-лимфоциты, активацию лимфоцитов в фазах G0 или G1 клеточного цикла, синтез и высвобождение цитокинов, включая IL-2 (фактор роста Т-лимфоцитов), также ингибирующий пролиферацию кератиноцитов [38]. На сегодняшний день данные об эффективности циклоспорина при БД немногочисленны и противоречивы.

В исследовании К. Usuki и соавт. [39] достигнут устойчивый клинический ответ в течение 2–4 нед терапии при приёме 5 мг/кг в сутки, однако при снижении дозы циклоспорина до 1,2 мг/кг в сутки отмечалось ухудшение кожного процесса. А. Rosenbach и N. Lowe [40] применяли циклоспорин у больной БД, которая до этого получала ретиноиды, однако из-за быстро развивающихся побочных эффектов препарат был заменён на низкие дозы циклоспорина с хорошим терапевтическим эффектом. А. Ghazi и

F. Laso-Dosal [41] отмечали значительное улучшение при приёме циклоспорина, но Р. Mayer и Р. van Voorst Vader [42], наоборот, наблюдали отсутствие эффекта от проводимой терапии.

Биологические препараты

В последние годы стали появляться публикации о применении биологических препаратов при БД. Большое число научных работ посвящено терапии БД ингибиторами TNF α . Чаще всего в представленных клинических случаях применяли инфликсимаб, который является химерным мышино-человеческим моноклональным антителом (75% человеческого белка, 25% мышинового белка). В 2013 г. исследователи провели систематический обзор терапии БД ингибиторами TNF α , включающий в себя анализ различных клинических случаев. Было установлено, что у 12 из 15 пациентов на терапию ингибиторами TNF α отмечался регресс высыпаний на 80%, у 2 пациентов было достигнуто очищение кожных покровов от высыпаний на 50%, у 1 пациента лечение оказалось неэффективным. Следует отметить, что часто хорошие результаты в лечении БД достигались при комбинированной терапии инфликсимабом с ацитретином [43]. Имеются и другие исследования, подтверждающие положительный эффект инфликсимаба у пациентов с БД [43–45].

Проанализировав публикации по лечению БД инфликсимабом, можно сделать вывод, что применение ингибиторов TNF α оправдано, особенно у пациентов, резистентных к ретиноидам и другим системным препаратам. Но, несмотря на положительные результаты, в литературе также имеются публикации о рецидивах после инфликсимаба [46, 47]. Такие же результаты были получены при лечении БД другим биологическим препаратом – ингибитором TNF α адалимумабом (полностью идентичные человеческим моноклональные антитела): после достижения значительного улучшения или клинического излечения также отмечались рецидивы [48].

Успешно применяются и другие биологические препараты, в частности устекинумаб, секукинумаб и др. В 2017 г. было проведено исследование, основной целью которого являлось определение эффективности устекинумаба – ингибитора IL-12/IL-23 при лечении БД. Положительная динамика кожного процесса наблюдалась через 2 нед, а через 1 мес – почти полный регресс высыпаний [18].

Секукинумаб (ингибитор IL-17A) успешно применялся исследователями в 2016 г. у пациента с БД I типа, который получал подкожно секукинумаб 300 мг еженедельно в течение 5 нед, а затем ежемесячно. Улучшение клинической картины наблюдалось в течение 3 нед и почти полное разрешение через 6 мес [49].

На сегодняшний день в терапии БД биологические препараты являются наиболее перспективными.

UV-терапия

Ультрафиолетовая терапия используется достаточно часто при различных дерматозах, в том числе и при БД. UV-излучение имеет иммуносупрессивную функцию, влияет на изменение количества цитокинов и апоптоз Т-клеток. В ретроспективном исследовании отмечали отсутствие положительной динамики у 5 пациентов, получавших фотохимиотерапию (ПУВА) [50]. Вместе с тем в литературе имеются публикации других авторов [51, 52], успешно применявших ПУВА и РеПУВА (комбинированный метод – ПУВА + приём ретиноидов внутрь) терапию для лечения БД.

Важно отметить, что ответ на лечение с помощью Ре-ПУВА был намного медленнее у пациентов с БД, чем у больных псориазом [27].

Разрешение клинических проявлений до 90% отмечали авторы после курса комбинированной терапии изотретиноином и UVB 311 нм в течение 5 мес. Но, несмотря на положительные результаты некоторых исследований, эффективность фототерапии остаётся сомнительной и противоречивой, т.к. нередко после прекращения лечения наступали рецидивы, а в некоторых случаях – обострение на фоне лечения [51].

Местное лечение

Местная терапия включает глюкокортикостероиды, кальципотриол, кератолитики, смягчающие средства [53, 54], которые применяют обычно в сочетании с системной терапией с целью уменьшения побочных эффектов и увеличения эффективности терапии в целом. Отмечается хорошая динамика при использовании топического крема третиноина, однако при генерализованных эритродермических формах применения только местной терапии недостаточно.

Заключение

БД является редким дерматозом, поражающим в равной степени мужчин, женщин и детей. Диагностика заболевания до настоящего времени затруднена и неоднозначна, а патогенез остаётся неясным. Периодические спонтанные ремиссии позволяют предполагать присутствие токсического триггерного фактора в развитии заболевания у некоторых пациентов.

В источниках литературы не найдены двойные слепые плацебоконтролируемые рандомизированные исследования по терапии БД, а представленные описания методов лечения и их результаты у различных больных демонстрировали противоречивые данные.

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение вопросов этиопатогенеза БД для разработки алгоритма обследования и назначения пациентам адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tarral C. General psoriasis-desquamation from the parts covered by hair. In: Rayer P., ed. *A theoretical and practical treatise on the diseases of the skin*. London: Printed for J.B. Bailliere; 1835.
2. Besnier E. Observation pour servir a l'histoire clinique du pityriasis rubra pilaris. *Am Dermatol Syphil*. (Paris) 1889;10:253-87.
3. Griffiths W.A. Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol*. 1980;5(1):105-12.
4. Sehgal V.N., Jain M.K., Mathur R.P. Pityriasis rubra pilaris in Indians. *Br J Dermatol*. 1989;121(6):821-2.
5. Piamphongsant T., Akaraphant R. Pityriasis rubra pilaris: a new proposed classification. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(2):134-8.
6. Griffiths W.A. Vitamin A and pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7(4):555.
7. Wang D., Chong V., Chong W.S., Oon H.H. A review on pityriasis rubra pilaris. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):377-90.
8. Khalil S., Bardawil T., Stephan C., Darwiche N., Abbas O., Kibbi A., et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(8):684-96.
9. Finzi A.F., Altomare G., Bergamaschini L., Tucci A. Pityriasis rubra pilaris and retinol-binding protein. *Br J Dermatol*. 1981;104(3):253-6.
10. Kanerva L., Lauharanta J., Niemi K.M., Lassus A. Ultrastructure of pityriasis rubra pilaris with observations during retinoid (etretinate) treatment. *Br J Dermatol*. 1983;108(6):653-63.
11. Fuchs-Telem D., Sarig O., Van Steensel M., Isakov O., Israeli S., Noursbeck J., et al. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. *Am J Hum Genet*. 2012;91(1):163-70.
12. Takeichi T., Sugiura K., Nomura T., Sakamoto T., Ogawa Y., Oiso N., et al. Pityriasis rubra pilaris type V as an autoinflammatory disease by CARD14 mutations. *JAMA Dermatol*. 2017;153(1):66-70.
13. Danis J., Goblos A., Gal B., Sulak A., Farkas K., Torok D., et al. Nuclear factor κB activation in a type V pityriasis rubra pilaris patient harboring multiple CARD14 variants. *Front Immunol*. 2018;9:1564. doi: 10.3389/fimmu.2018.01564.
14. Лепехова А.А. *Стероидрезистентная форма истинной акантолитической пузырчатки, разработка и обоснование рациональной фармакотерапии*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2015. Доступно на: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_005559981/L. Дата обращения: 11.09.2020
15. Сергеев П.В., Духанин А.С., Кушлинский Н.Е. Сравнительный анализ влияния глюкокортикоидов на пуринергическую рецепторную систему в лимфоцитах периферической крови и лимфоцитах костного мозга // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 1997;8(4):18-24.
16. Духанин А.С. *Мембранные механизмы фармакологических эффектов глюкокортикоидов*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2001. Доступно на: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_296927/. Дата обращения: 11.09.2020
17. Zhang Y., Zhou Y., Ball N., Su M., Xu J., Zheng Z. Type I pityriasis rubra pilaris: upregulation of tumor necrosis factor alpha and response to adalimumab therapy. *J Cutan Med Surg*. 2010;14(4):185-8.
18. Feldmeyer L., Mylonas A., Demaria O., Mennella A., Yawalkar N., Laffitte E., et al. Interleukin 23-helper T cell 17 axis as a treatment target for pityriasis rubra pilaris. *JAMA Dermatol*. 2017;153(4):304-8. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.5384.
19. Jha A.K., Lallas A., Sonthalia S., Jhakar D., Udayan U.K., Chaudhary R. Differentiation of pityriasis rubra pilaris from plaque psoriasis by dermoscopy. *Dermatol Pract Concept*. 2018;8(4):299-302.
20. Price L., Lesesky E. Pityriasis rubra pilaris and severe hypereosinophilia. *Cutis*. 2017;100(3):E6-7.
21. Klein A., Landthaler M., Karrer S. Pityriasis rubra pilaris: a review of diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(3):157-70.

22. Заварина И.В. Клинико-морфологическая характеристика красной волосяного отрубевидного лишая Девержи у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003. Доступно на: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_499700/. Дата обращения: 11.09.2020
23. Zauouak A., Chamli A., Koubaa W., Hammami H., Fenniche S. Pityriasis rubra pilaris. *Presse Med.* 2019;48(6):730-1. doi: 10.1016/j.lpm.2019.05.009.
24. Kromer C., Sabat R., Celis D., Mössner R. Systemic therapies of pityriasis rubra pilaris: a systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(3):243-59.
25. Goldsmith L., Weinrich A., Shupack J. Pityriasis rubra pilaris response to 13-cis-retinoic acid (isotretinoin). *J Am Acad Dermatol.* 1982;6(4):710-5.
26. Dicken C. Isotretinoin treatment of pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(2):297-301.
27. Gemmeke A., Schonlebe J., Koch A., Wollina U. Pityriasis rubra pilaris – a retrospective single center analysis over eight years. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(6):439-44.
28. Amann P., Susic M., Gluder F., Berger H., Krapf W., Löffler H. Alitretinoin (9-cis retinoic acid) is effective against pityriasis rubra pilaris: a retrospective clinical study. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(3):329-31.
29. Moretta G., De Luca E., Di Stefani A. Management of refractory pityriasis rubra pilaris: challenges and solutions. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2017;10:451-7.
30. Dicken C.H. Treatment of classic pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(6):997-9.
31. Elango T., Dayalan H., Gnanaraj P., Malligarjunan H., Subramanian S. Impact of methotrexate on oxidative stress and apoptosis markers in psoriatic patients. *Clin Exp Med.* 2014;14(4):431-7.
32. Porter D., Shuster S. Epidermal renewal and amino acids in psoriasis and pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol.* 1968;98(4):339-43.
33. Brown J., Perry H.O. Pityriasis rubra pilaris. Treatment with folic acid antagonists. *Arch Dermatol.* 1966;94(5):636-38.
34. Cutolo M., Sulli A., Pizzorni C., Serio B., Straub R.H. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(8):729-35.
35. Koch L., Schoffl C., Aberer W., Massone C. Methotrexate treatment for pityriasis rubra pilaris: A case series and literature review. *Acta Dermatol Venereol.* 2018;98(5):501-5.
36. Hunter G.A., Forbes I.J. Treatment of pityriasis rubra pilaris with azathioprine. *Br J Dermatol.* 1972;87(1):42-5.
37. Schram M., Borgonjen R., Bik C., van der Schroeff J., van Everdingen J., Spuls P.; off-Label Working and Project Group of Dutch Society of Dermatology and Venereology. Off-label use of azathioprine in dermatology: a systematic review. *Arch Dermatol.* 2011;147(4):474-88. doi: 10.1001/archdermatol.2011.79.
38. Gupta A.K., Ellis C.N., Nickoloff B.J., Goldfarb M.T., Ho V.C., Rocher L.L., et al. Oral cyclosporin in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses: A clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol* 1990;126(3):339-50.
39. Usuki K., Sekiyama M., Shimada T., Shimada S., Kanzaki T. Three cases of pityriasis rubra pilaris successfully treated with cyclosporin A. *Dermatology.* 2000;200(4):324-7.
40. Rosenbach A., Lowe N. Pityriasis rubra pilaris and cyclosporine. *Arch Dermatol.* 1993;129(10):1346-8.
41. Ghazi A., Laso-Dosal F. Cyclosporin A and pityriasis rubra pilaris. *Acta Derm Venereol.* 1990;70(2):181.
42. Mayer P., van Voorst Vader P.C. Lack of effect of cyclosporin A in pityriasis rubra pilaris. *Acta Derm Venereol.* 1989;69(3):272.
43. Muller H., Gattringer C., Zelger B., Hopfl R., Eisendle K. Infliximab monotherapy as first-line treatment for adult-onset pityriasis rubra pilaris: case report and review of the literature on biologic therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(5):65-70.
44. Petrof G., Almaani N., Archer C., Griffiths W., Smith C. A systematic review of the literature on the treatment of pityriasis rubra pilaris type 1 with TNF-antagonists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(1):131-5.
45. Karadag A., Kavala M., Ozlu E., Ozkanlı S., Zindancı I., Turkoglu Z. Erythrodermic pityriasis rubra pilaris: Dramatic response to infliximab therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(1):112. doi: 10.4103/0378-6323.157457.
46. Garcovich S., Di Giampetruzzi A., Antonelli G., Garcovich A., Didona B. Treatment of refractory adult-onset pityriasis rubra pilaris with TNF-alpha antagonists: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(8):881-4.
47. Eastham A., Femia A., Qureshi A., Vleugels R. Treatment options for pityriasis rubra pilaris including biologic agents: a retrospective analysis from an academic medical center. *JAMA Dermatol.* 2014;150(1):92-4.
48. Schreml S., Zeller V., Babilas P., Karrer S., Landthaler M., Szeimies R. Pityriasis rubra pilaris successfully treated with adalimumab. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(7):792-3.
49. Schuster D., Pfister-Wartha A., Bruckner-Tuderman L., Schempp C.M. Successful treatment of refractory pityriasis rubra pilaris with Secukinumab. *JAMA Dermatol.* 2016;152(11):1278-80.
50. Chapalain V., Beylot-Barry M., Doutre M.S., Beylot C. Treatment of pityriasis rubra pilaris: a retrospective study of 14 patients. *J Dermatol Treat.* 1999;10:113-7.
51. Neess C., Hinrichs R., Dissemmond J., Herrmann G., Poswig A., Servera-Llanas M., et al. Treatment of pruritus by capsaicin in a patient with pityriasis rubra pilaris receiving RE-PUVA therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(3):209-11.
52. Iredale H., Meggitt S. Photosensitive pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(1):36-8.
53. Van de Kerkhof P.C., Steijlen P.M. Topical treatment of pityriasis rubra pilaris with calcipotriol. *Br J Dermatol.* 1994;130(5):675-8.
54. Fraiture A.L., Braham C., Pierard-Franchimont C., Pierard G.E. How I treat pityriasis rubra pilaris. *Rev Med Liege.* 2002;57(6):363-5.

REFERENCES

1. Tarral C. General psoriasis-desquamation from the parts covered by hair. In: Rayer P, ed. *A theoretical and practical treatise on the diseases of the skin*. London: Printed for JB Bailliere; 1835.
2. Besnier E. Observation pour servir a historique clinique du, pityriasis rubra pilaris. *Am Dermatol Syphil. (Paris)* 1889;10:253-87.
3. Griffiths WA. Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol.* 1980;5(1):105-12.
4. Sehgal VN, Jain MK, Mathur RP. Pityriasisrubra pilaris in Indians. *Br J Dermatol.* 1989;121(6):821-2.
5. Piamphongsant T, Akaraphant R. Pityriasis rubra pilaris: a new proposed classification. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(2):134-8.
6. Griffiths WA. Vitamin A and pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol.* 1982;7(4):555.
7. Wang D, Chong V, Chong WS, Oon HH. A review on pityriasis rubra pilaris. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):377-90.
8. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi A, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(8):684-96.
9. Finzi AF, Altomare G, Bergamaschini L, Tucci A. Pityriasis rubra pilaris and retinol-binding protein. *Br J Dermatol.* 1981;104(3):253-6.
10. Kanerva L, Lauharanta J, Niemi KM, Lassus A. Ultrastructure of pityriasis rubra pilaris with observations during retinoid (etretinate) treatment. *Br J Dermatol.* 1983;108(6):653-63.
11. Fuchs-Telem D, Sarig O, Van Steensel M, Isakov O, Israeli S, Nussbeck J, et al. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. *Am J Hum Genet.* 2012;91(1):163-70.
12. Takeichi T, Sugiura K, Nomura T, Sakamoto T, Ogawa Y, Oiso N, et al. Pityriasis rubra pilaris type V as an autoinflammatory disease by CARD14 mutations. *JAMA Dermatol.* 2017;153(1):66-70.
13. Danis J, Goblos A, Gal B, Sulak A, Farkas K, Torok D, et al. Nuclear factor κB activation in a type V pityriasis rubra pilaris patient harboring multiple CARD14 variants. *Front Immunol.* 2018;9:1564. doi: 10.3389/fimmu.2018.01564.

14. Lepekhova AA. *Steroid-resistant acantholytic pemphigus, development and justification of therapy*. Dis. Moscow; 2015. (in Russian). Available at: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_005559981/. Access 11 Sept 2020
15. Sergeev PV, Dukhanin AS, Kushlinsky NE. Comparative analysis of glucocorticoids effects on purinergic receptor in peripheral lymphocytes and bone marrow lymphoblasts. *Bulletin of the NN Blokhin Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences. Russian Journal*. 1997;8(4):18-24. (in Russian)
16. Dukhanin AS. *Membrane mechanisms of glucocorticosteroids' pharmacological effects*. Dis. Moscow; 2001. (in Russian). Available at: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_296927/. Access 11 Sept 2020
17. Zhang Y, Zhou Y, Ball N, Su M, Xu J, Zheng Z. Type I pityriasis rubra pilaris: upregulation of tumor necrosis factor alpha and response to adalimumab therapy. *J Cutan Med Surg*. 2010;14(4):185-8.
18. Feldmeyer L, Mylonas A, Demaria O, Mennella A, Yawalkar N, Laffitte E, et al. Interleukin 23-helper T cell 17 axis as a treatment target for pityriasis rubra pilaris. *JAMA Dermatol*. 2017;153(4):304-8. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.5384.
19. Jha AK, Lallas A, Sonthalia S, Jhakar D, Udayan UK, Chaudhary R. Differentiation of pityriasis rubra pilaris from plaque psoriasis by dermoscopy. *Dermatol Pract Concept*. 2018;8(4):299-302.
20. Price L, Lesesky E. Pityriasis rubra pilaris and severe hypereosinophilia. *Cutis*. 2017;100(3):E6-7.
21. Klein A, Landthaler M, Karrer S. Pityriasis rubra pilaris: a review of diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(3):157-70.
22. Zavarina IV. Clinical and morphological characteristics of pityriasis rubra pilaris in children. Dis. Moscow; 2003. (in Russian). Available at: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_499700/. Access 11 Sept 2020
23. Zaouak A, Chamli A, Koubaa W, Hammami H, Fenniche S. Pityriasis rubra pilaris. *Presse Med*. 2019;48(6):730-1. doi: 10.1016/j.lpm.2019.05.009.
24. Kromer C, Sabat R, Celis D, Mössner R. Systemic therapies of pityriasis rubra pilaris: a systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(3):243-59.
25. Goldsmith L, Weinrich A, Shupack J. Pityriasis rubra pilaris response to 13-cis-retinoic acid (isotretinoin). *J Am Acad Dermatol*. 1982;6(4):710-5.
26. Dicken C. Isotretinoin treatment of pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(2):297-301.
27. Gemmeke A, Schonlebe J, Koch A, Wollina U. Pityriasis rubra pilaris – a retrospective single center analysis over eight years. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(6):439-44.
28. Amann P, Susic M, Gluder F, Berger H, Krapf W, Löffler H. Alitretinoin (9-cis retinoic acid) is effective against pityriasis rubra pilaris: a retrospective clinical study. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(3):329-31.
29. Moretta G, De Luca E, Di Stefani A. Management of refractory pityriasis rubra pilaris: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:451-7.
30. Dicken CH. Treatment of classic pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(6):997-9.
31. Elango T, Dayalan H, Gnanaraj P, Malligarjunan H, Subramanian S. Impact of methotrexate on oxidative stress and apoptosis markers in psoriatic patients. *Clin Exp Med*. 2014;14(4):431-7.
32. Porter D, Shuster S. Epidermal renewal and amino acids in psoriasis and pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol*. 1968;98(4):339-43.
33. Brown J, Perry HO. Pityriasis rubra pilaris. Treatment with folic acid antagonists. *Arch Dermatol*. 1966;94(5):636-38.
34. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Serio B, Straub RH. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(8):729-35.
35. Koch L, Schoffl C, Aberer W, Massone C. Methotrexate treatment for pityriasis rubra pilaris: A case series and literature review. *Acta Dermatol Venereol*. 2018;98(5):501-5.
36. Hunter GA, Forbes IJ. Treatment of pityriasis rubra pilaris with azathioprine. *Br J Dermatol*. 1972;87(1):42-5.
37. Schram M, Borgonjen R, Bik C, van der Schroeff J, van Everdingen J, Spuls P; Off-Label Working and Project Group of Dutch Society of Dermatology and Venerology. Off-label use of azathioprine in dermatology: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2011;147(4):474-88. doi: 10.1001/archdermatol.2011.79.
38. Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, Goldfarb MT, Ho VC, Rocher LL, et al. Oral cyclosporin in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses: A clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol* 1990;126(3):339-50.
39. Usuki K, Sekiyama M, Shimada T, Shimada S, Kanzaki T. Three cases of pityriasis rubra pilaris successfully treated with cyclosporin A. *Dermatology*. 2000;200(4):324-7.
40. Rosenbach A, Lowe N. Pityriasis rubra pilaris and cyclosporine. *Arch Dermatol*. 1993;129(10):1346-8.
41. Ghazi A, Laso-Dosal F. Cyclosporin A and pityriasis rubra pilaris. *Acta Derm Venereol*. 1990;70(2):181.
42. Mayer P, van Voorst Vader PC. Lack of effect of cyclosporin A in pityriasis rubra pilaris. *Acta Derm Venereol*. 1989;69(3):272.
43. Muller H, Gattringer C, Zelger B, Hopfl R, Eisendle K. Infliximab monotherapy as first-line treatment for adult-onset pityriasis rubra pilaris: case report and review of the literature on biologic therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(5):65-70.
44. Petrof G, Almaani N, Archer C, Griffiths W, Smith C. A systematic review of the literature on the treatment of pityriasis rubra pilaris type 1 with TNF-antagonists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):131-5.
45. Karadag A, Kavala M, Ozlu E, Ozkanlı S, Zindancı İ, Turkoglu Z. Erythrodermic pityriasis rubra pilaris: Dramatic response to infliximab therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(1):112. doi: 10.4103/0378-6323.157457.
46. Garcovich S, Di Giampetruzzi A, Antonelli G, Garcovich A, Didona B. Treatment of refractory adult-onset pityriasis rubra pilaris with TNF-alpha antagonists: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(8):881-4.
47. Eastham A, Femia A, Qureshi A, Vleugels R. Treatment options for pityriasis rubra pilaris including biologic agents: a retrospective analysis from an academic medical center. *JAMA Dermatol*. 2014;150(1):92-4.
48. Schreml S, Zeller V, Babilas P, Karrer S, Landthaler M, Szeimies R. Pityriasis rubra pilaris successfully treated with adalimumab. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(7):792-3.
49. Schuster D, Pfister-Wartha A, Bruckner-Tuderman L, Schempp CM. Successful treatment of refractory pityriasis rubra pilaris with Secukinumab. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1278-80.
50. Chapalain V, Beylot-Barry M, Doutre MS, Beylot C. Treatment of pityriasis rubra pilaris: a retrospective study of 14 patients. *J Dermatol Treat*. 1999;10:113-7.
51. Neess C, Hinrichs R, Dissemond J, Herrmann G, Poswig A, Servera-Llanas M, et al. Treatment of pruritus by capsaicin in a patient with pityriasis rubra pilaris receiving RE-PUVA therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(3):209-11.
52. Iredale H, Meggitt S. Photosensitive pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(1):36-8.
53. Van de Kerkhof PC, Steijlen PM. Topical treatment of pityriasis rubra pilaris with calcipotriol. *Br J Dermatol*. 1994;130(5):675-8.
54. Fraiture AL, Braham C, Pierard-Franchimont C, Pierard GE. How I treat pityriasis rubra pilaris. *Rev Med Liege*. 2002;57(6):363-5.

Яковлев А.Б., Голанова О.А.

Клинические симптомы эффективности комбинированной терапии онихомикозов дерматомицетной этиологии

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

Онихомикозы широко распространены во всём мире. Выбор тактики лечения продолжает оставаться сложной задачей для врачей-дерматологов. Применение комбинированной терапии показало высокие клинические и микологические результаты излечения, а также позволило снизить риск развития рецидивов заболевания после прекращения терапии. Оценка эффективности этой терапии основана на знании обратного развития клинической симптоматики.

Ключевые слова: онихомикоз; дерматомицеты; комбинированная терапия; симптомы онихомикоза.

Для цитирования: Яковлев А.Б., Голанова О.А. Клинические симптомы эффективности комбинированной терапии онихомикозов дерматомицетной этиологии // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(4):246-51.
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv50898>

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.09.2020

Принята к печати 12.10.2020

Yakovlev A.B., Golanova O.A.

Clinical symptoms of the effectiveness of combination therapy for onychomycosis of dermatomycete etiology

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Onychomycosis is widespread all over the world. The choice of treatment tactics continues to be a difficult task for dermatologists. The use of combination therapy showed high clinical and mycological results of treatment, and also reduced the risk of relapses after discontinuation of therapy. Evaluation of the effectiveness of this therapy is based on knowledge of the reverse development of clinical symptoms.

Key words: onychomycosis; dermatomycetes; combined therapy; symptoms of onychomycosis.

For citation: Yakovlev AB, Golanova OA. Clinical symptoms of the effectiveness of combination therapy for onychomycosis of dermatomycete etiology. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(4):246-51. (in Russian).
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv50898>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received 30 Sept 2020

Accepted 12 Oct 2020

Проблема контроля эффективности лечения онихомикозов – одна из актуальных в практике врача-дерматолога. В настоящее время существует широкий спектр лекарственных препаратов как для наружной, так и системной терапии поражения ногтей грибковой этиологии. Сложность выбора метода терапии зависит отчасти от многообразия лекарственных препаратов и их форм, представленных на фармакологическом рынке, а также от частоты рецидивов заболевания.

Онихомикоз (греч.: *onyx*, *onychos* – ноготь, *mykes* – гриб) – инфекционное поражение ногтевой пластины грибковой этиологии. Основными возбудителями заболевания среди дерматомицетов являются *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, среди недерматофитных грибов – *Aspergillus*, *Alternaria*, *Fusarium*, *Acremonium*, *Scopulariopsis*, *Scytalidium*, среди дрожжей – *Candida albicans* [1].

Для корреспонденции:

Яковлев Алексей Борисович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, 121359, г. Москва, Россия. E-mail: aby@rinet.ru

For correspondence:

Alexey B. Yakovlev, MD, PhD, Docent of Department of Dermatovenereology and Cosmetology of Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, 121359, Russian Federation. E-mail: aby@rinet.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7073-9511>.

Дерматомицеты выявляются в 90% случаев онихомикоза стоп и в 50% случаев онихомикоза кистей [2], при этом до 76,9–91,3% случаев онихомикоза стоп приходится именно на долю дерматомицетов рода *Trichophyton* [3]. Из представителей рода *Trichophyton* spp. патогенное влияние по отношению к структурам ногтя оказывают *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*, *T. violaceum*, *T. tonsurans*, *T. schoenleinii*, *T. mentagrophytes* var. *gypseum*, *T. verrucosum* [4].

Дерматомицеты способны синтезировать несколько типов литических ферментов, оказывающих повреждающее действие на структуры ногтя, – это щелочные сериновые протеиназы, щелочные фосфатазы, эстеразы и лейциновая ариламидаза [5]. Установлено, что ферментативная активность дерматофитов в целом выше, чем у других грибов. Однако ногтевая пластина является довольно прочным барьером по отношению к патогенным грибам и не служит оптимальной средой для их обитания. Более подходящим местом для паразитирования грибов является область сочленения ногтевой пластины и ногтевого ложа [6]. Систематическое травмирование ногтя и окружающих его структур, например плохо подогнанной обувью, приводит к внедрению возбудителя в подногтевое пространство, и становится тем самым одним из предрасполагающих факторов к развитию заболевания. После попадания возбудителя в подногтевое пространство происходит его заражение и инициируется рост колонии гриба. На примере дерматомицетного онихомикоза отмечено прикрепление конидий к поверхности ногтевой пластины и их прорастание в течение первых 6 ч, образование мицелия и роста колонии через 48 ч и начало инвазии гриба после 72 ч [7, 8]. Рост инвазии гриба может идти как по направлению роста ногтя, так и против него.

На внедрение гриба ногтевое ложе отвечает ускоренной пролиферацией клеток, что клинически представляется утолщением ногтевой пластины, и, напротив, вовлечение в патологический процесс матрикса ногтя приводит к его дистрофическим изменениям.

Таким образом, на основании патогенеза заболевания были предложены классификации онихомикоза по П.Н. Кашкину, А.М. Ариевичу и Н.Д. Шеклакову (1952–1976) с выделением нормотрофического, гипертрофического и онихолитического типов поражения ногтевых пластин и по N. Zaias (1972) с выделением дистальной (дистально-латеральной), поверхностной, проксимальной и тотальной форм заболевания [8].

Понимание патогенеза онихомикоза является одним из важных составляющих в дальнейшем подходе к выбору терапии. На сегодняшний день существует множество методов, направленных на борьбу

с онихомикозами – это как системные и топические фармацевтические противогрибковые препараты, так и аппаратные процедуры.

С целью достижения удовлетворительного клинического эффекта и снижения рецидивов заболевания противогрибковые препараты должны обладать высокой проникающей способностью по отношению к тканям ногтя. Однако применение лишь топических средств не обеспечивает столь глубокого проникновения в структуры ногтя, а системные антимикотики недостаточно проникают в дерматофитомы, содержащие мицелий грибов [8, 9]. Помимо всего прочего, препараты для системной терапии онихомикоза обладают лишь фунгистатическим действием, тем самым не обеспечивают полноценной элиминации возбудителя.

В настоящее время основными пероральными противогрибковыми препаратами для лечения онихомикозов являются тербинафин и итраконазол. Тербинафин может применяться не только для эрадикации дерматомицетов, но и грибов недерматомицетной этиологии, и даже *Candida* [10]. Рекомендуемая доза тербинафина составляет 250 мг в день. Возможно также применение пульс-терапии, так как фармакологические свойства препарата сохраняются в течение нескольких недель после прекращения терапии. Установлено, что при использовании данного системного антимикотика достигаются показатели микологического и клинического излечения в 78 и 53% соответственно через 1 год непрерывного приёма в течение от 12 до 16 нед [11].

Итраконазол также эффективен в отношении как дерматомицетов, так и плесневых и, в особенности, недерматомицетных форм возбудителя онихомикозов. Может применяться непрерывно в дозировке 200 мг в день в течение 3 мес, или в режиме пульс-терапии, при этом показатели клинического и микологического излечения составляют 66 и 69% соответственно [12].

В настоящее время разработаны новые системные антимикотики, такие как равуконазол и позаконазол, но пока не существует убедительной доказательной базы по их применению [13].

Для местной терапии онихомикозов чаще применяются противогрибковые препараты в виде лака, так как обладают более высокой проникающей способностью в ногтевые пластины, тем самым обеспечивая должную фунгицидную активность.

Развитие аппаратных технологий также внесло свои коррективы в подходе к лечению поражения ногтевых пластин грибковой этиологии. С целью терапии онихомикоза среди физиотерапевтических методов наибольшую популярность получил лазер на иттрий-алюминиевом гранате (Nd:YAG), принцип действия которого основан на передаче теплового воздействия (43–51°C) мицелию гриба, что обеспе-

чивает фунгицидный эффект. При этом более низкие температуры, напротив, способны вызвать рост гриба [14]. Помимо Nd:YAG, использование таких лазерных технологий, как Ti:Sapphire и диодные лазеры, были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), Советом Европы и Министерством здравоохранения Канады при онихомикозах [15]. Тем не менее у данных методов нет чётких оптимизированных схем лечения. Некоторые авторы [16] считают, что применение лазерных методик в качестве монотерапии является достаточным для получения клинического эффекта, в то время как другие исследователи призывают к сочетанному лечению с противогрибковыми наружными препаратами.

Комбинированная терапия онихомикозов подразумевает назначение местной противогрибковой терапии в сочетании с системными антимикотиками. Большой вклад в разработку комбинированных методов лечения внесли отечественные дерматологи – А.Ф. Баранов и соавт. (1966), Н.В. Колоколова, Н.О. Фролова (1967) [17]. Применение комбинированной терапии с использованием как местных, так и системных антимикотических препаратов оправдано в следующих случаях: при неэффективности местной монотерапии, поражении более 1/3 поверхности ногтя, наличии гипертрофического типа поражения ногтевых пластин, длительном течении заболевания (более 1 года).

Комбинированная терапия даёт хорошие клинические результаты и является ведущим методом при лечении онихомикозов. В исследовании М. Lecha и соавт. [18] показатель клинического и микологического излечения достиг 95% при использовании комбинации итраконазола в дозе 200 мг в день в течение 3 мес с еженедельным нанесением 5% лака аморолфина.

Топические антимикотические средства можно назначать одновременно с системной противогрибковой терапией или по её окончании. В любом из вариантов комбинированного лечения необходимо назначение местного антимикотика до полного отрастания здоровой ногтевой пластины [17].

Хирургическое или химическое удаление ногтей, а также механическая чистка гипертрофических форм онихомикоза довольно часто сочетается с приёмом системных и местных антимикотических препаратов [19]. Более того, механическая чистка способствует сокращению сроков медикаментозной терапии и обеспечивает более выраженный клинический результат.

Отслеживание динамики обратного развития отдельных клинических симптомов онихомикоза составляет основу оценки клинической эффективности конкретной лечебной методики. Так, до начала терапии клиническая картина дерматомицетного



Рис. 1. Дистальный нормотрофический тип поражения ногтя: виден онихорексис. Начата местная терапия лаком аморолфина.

онихомикоза может быть описана следующим образом (пример описания): ногтевая пластинка поражена по нормотрофическому дистально-латеральному типу, подногтевой гиперкератоз не превышает 2 мм; цвет поражённой части ногтя серо-жёлтый, с неравномерными белесоватыми прожилками, онихолизис отсутствует.

Дерматомицеты в большинстве случаев поражают ноготь со свободного края [6, 8], и в первые 4–8 нед мы имеем дело с так называемыми краевыми поражениями, когда патологические изменения локализуются в 2-миллиметровой зоне, а грибок располагается в подногтевой борозде – свободной части гипонихия. Но уже в этой зоне ногтевая пластинка приобретает все черты поражённой структуры, о которых речь пойдет ниже.

Клиническая картина ногтя, поражённого дерматомицетом (*T. rubrum*), характеризуется набором основных симптомов [6, 20]:

- **изменение цвета:** чаще это грязно-коричневый или серо-жёлтый оттенки (**рис. 1**); наличие зеленоватых примесей говорит о том, что ноготь может быть поражён двумя грибами, один из которых не дерматомицет: в таких случаях колонии грибов могут соседствовать, но, тем не менее, имеют каждый свой изолированный участок из-за конкуренции за питательный материал;
- **изменение структуры аппарата ногтя:**
 - а) **белесоватые прожилки** в ногтевой пластине свидетельствуют об активном процессе, т.е. о прогрессировании заболевания (при отсутствии лечения);



Рис. 2. Нормотрофический дистально-латеральный тип поражения ногтя 1-го пальца правой стопы и комбинированный белый поверхностный и гипертрофический тип поражения ногтей 3, 4, 5-го пальцев.



Рис. 3. Гипертрофический тотальный тип поражения ногтей, «башенные ногти».

б) *подногтевой гиперкератоз ногтевого ложа* – характерное для грибкового поражения явление: толщина патологического гиперкератоза до 2 мм считается нормотрофическим типом поражения, позволяет предположить, что поражение существует не более 3 лет; толщина гиперкератоза свыше 2 мм указывает на длительное заболевание, т.е. свыше 3 лет (**рис. 2**); толщина патологического гиперкератоза до 6 мм свидетельствует о том, что заболевание длится более 6 лет;

- **изменение текстуры ногтя:** ногтевая пластинка выглядит «пересушенной», пациент жалуется, что не может нормально стричь ногти – получается крошка, ноготь теряет эластичность.

По мере прогрессирования заболевания увеличивается площадь поражения. При давности заболевания свыше 3 лет, как правило, имеется тотальный тип поражения ногтевой пластины [6].

Приблизительно в 15–20% случаев подногтевой гиперкератоз достигает толщины 10–14 мм – это так называемые башенные ногти (**рис. 3**), представляющие собой наиболее тяжёлую степень поражения.

Описанные выше клинические формы представляют собой ещё и стадии патологического процесса. Они описаны подробно в большинстве микологических руководств. Но, как правило, в медицинской дерматомикологической литературе отсутствует описание клинической картины обратного развития патологического процесса, которое является результатом проводимого лечения.

Рассмотреть следует два варианта развития событий в зависимости от того, проводилась ли механическая чистка с удалением поражённой части ногтя или нет!

Вариант с механической чисткой применяется во всех случаях гипертрофического поражения ногтей.

После удаления поражённой части ногтя (или всего ногтя при тотальном поражении) приступают к наружному лечению ногтевого ложа, и, как правило, используют для этого растворы антимикотиков – азолов или аллиламинов. Раствор антимикотика мы обычно назначаем на 2 мес, после чего надо произвести замену препарата.

По мере отрастания ногтевой пластинки проводят периодические чистки свободной части ногтевого ложа, поскольку в этот период гиперкератоз ногтевого ложа продолжает образовываться, и этот процесс прекратится лишь при условии полной санации ложа! Последнее возможно только с помощью комбинированной терапии, состоящей из наружной и системной.

С началом отрастания ногтя, помимо ногтевого ложа, осуществляют также смазывания самой растущей ногтевой пластинки одним из противогрибковых лаков (или гидролаков): используют лаки циклопироксоламин 8% или аморолфин 5%. На этом этапе возможно возникновение токсической ониходистрофии, и тогда лак следует отменить.

Клиническая ониходистрофия проявляется в виде онихорексиса, онихошизиса, точечными углублениями (которые, однако, отличаются дерматоскопически от таковых при псориазе – симптом Розенау), трахионихии (шелушение ногтя).

Если ногтевая пластинка была удалена более чем на 1/3, то увеличивается вероятность сжимания ногтевого ложа и врастания ногтя с травмированием боковых ногтевых валиков.

Вариант без механической чистки применяется исключительно при нормотрофическом типе поражения. Мы стараемся применять чистку как можно чаще, даже при нормотрофическом типе, так как это сокращает продолжительность системной терапии.



Рис. 4. Успешное лечение онихомикоза. Видна демаркационная зона в виде радужной полоски и остаточный подногтевой гиперкератоз.



Рис. 5. Начало формирования демаркационной зоны при нормотрофическом дистальном онихомикозе.

Однако и для процедуры механической чистки существуют свои противопоказания, при этом абсолютных не существует, но относительными могут быть сочетание онихомикоза с псориазом ногтей, декомпенсированный сахарный диабет и атеросклероз сосудов нижних конечностей (когда чистка ногтей возможна, но с особой осторожностью), нарушения чувствительности в области концевых фаланг пальцев (как при синингомиелии).

При отсутствии механической чистки, т.е. при использовании только комбинированной терапии, санации ногтей можно достичь в 70–85% случаев.

Скорость отрастания ногтя является определяющим моментом в прогнозировании продолжительности приёма системного антимикотика. Обычно при изолированном онихомикозе кистей продолжительность курса составляет до 60–80 дней, при онихомикозе стоп – 120–160 дней. Индивидуально можно увеличить продолжительность приёма даже до 1 года, но нет статистически значимого повышения эффективности при увеличении продолжительности системной терапии больше 160 дней.

С началом комбинированной терапии при тотальном нормотрофическом дерматомицетном поражении отрастание непоражённого ногтя становится клинически чётко определяемым на кисти через 3–4 нед, на стопе – через 6 нед. При давности заболевания свыше 5 лет скорость отрастания ногтя может быть замедлена, и сама ногтевая пластинка долго (если не навсегда) остается дистрофичной: сохраняются явления онихолизиса, онихорексия, трахионихии (шелушение ногтя), т.е. в первую очередь страдает структура ногтя, при этом текстура и цвет ногтя становятся эстетически и функционально приемлемыми. Современные топические антимикотики существенно не влияют на текстуру

ногтя, в то время как старые классические мажестерские прописи, в особенности с йодом и Димексидом, часто приводили к формированию склеронихии – чрезмерной плотности ногтя.

Через 1,5–2 мес от начала комбинированной терапии формируется симптом «демаркационной зоны» (рис. 4), когда между ещё пока поражённой частью ногтя и отрастающей непоражённой его частью возникает розоватая полоска шириной 1–3 мм. Наличие этой демаркации является хорошим прогностическим признаком – симптомом эффективной терапии. С появлением демаркационной зоны грибки в соскобах из-под свободного края ногтя обнаруживаются менее чем в 25% случаев.

Лечение онихомикоза без механической чистки (рис. 5) имеет свои положительные стороны. В первую очередь, исключается боковое сжатие ногтевого ложа и травмирование ногтём боковых валиков (врастание). Кроме этого, исключается травмирование окружающих тканей инструментами – фрезой, скальпелем или кусачками. О важности последнего момента мы уже упоминали выше.

При полностью консервативном ведении онихомикоза последним исчезает подногтевой гиперкератоз (который в начале лечения был, однако, не более 2 мм): это случится на стопах к концу 3-го мес комбинированной терапии. Особенность этого гиперкератоза в том, что он уже существенно не нарушает прикрепление ногтя к ногтевому ложу, при нём нет онихолизиса (см. рис. 3). В этот период мицелий патогенных грибов уже не обнаруживается в 80% случаев. Если мицелий патогенных грибов обнаруживается в соскобе из-под ногтя после 3 мес (12 нед) комбинированной терапии, то велика вероятность её неэффективности, и такого пациента следует готовить к повторному курсу.

Таким образом, оценка обратной динамики клинической картины онихомикоза является основой контроля эффективности терапии онихомикоза. При этом в клинической картине отмечается не только исчезновение ранее существовавшей патологической симптоматики (уменьшение площади поражения, исчезновение «прожилок» и т.п.), но и появление новых благоприятных симптомов, каким является симптом розовой «демаркационной зоны».

Комбинированная терапия, обладая высокой эффективностью, даёт выраженные клинические результаты лечения и снижает вероятность рецидива заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Kaur R., Kashyap B., Bhalla P. Onychomycosis – epidemiology, diagnosis and management. *Indian J Med Microbiol.* 2008;26(2):108-16. doi: 10.4103/0255-0857.40522.
- Bodman M.A., Krishnamurthy K. *Onychomycosis*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. 2020 Aug 8. PMID: 28722883.
- Касихина Е.И., Яковлев А.Б. Онихомикозы // *Лечащий врач*. 2012;(5):49-53.
- Салий Е.А. Онихомикозы (эпидемиология, этиопатогенез, лечение). *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2011;(1-4):110-4.
- Сергеев А.Ю. Современные представления о патогенезе онихомикоза // *Иммунопатология, Аллергология, Инфектология*. 2000;(1):100-9.
- Сергеев Ю.В., Мокина Е.В., Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н., Баранова М.О., Савченко Н.В., Сергеев В.Ю. *Местная и комбинированная терапия онихомикозов*. М.: Национальная академия микологии; 2015.
- Rashid A., Scott E., Richardson M.D. Early events in the invasion of the human nail plate by Trichophyton mentagrophytes. *Br J Dermatol.* 1995;133(6):932-40.
- Герасимчук Е.В. Роль современных наружных противогрибковых препаратов в лечении микотической инфекции кожи стоп и ногтей у геронтологических больных // *Клиническая геронтология*. 2016;(7-8):64-6.
- Потекаев Н.Н., Молочков В.А., Шнахова Л.М., Шишкова М.В. Комбинированная терапия онихомикоза: подходы и перспективы // *Успехи медицинской микологии*. 2004;(4):307-8.
- Ryder N.S. Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *Br J Dermatol.* 1992;126(Suppl.39):2-7.
- Sigurgeirsson B., Olafsson J.H., Steinsson J.B., Pau C., Billstein S., Evans G.V. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol.* 2002;138(3):353-7.
- Baran R., Hay R.J., Garduno J.I. Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: part I. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(2):72-81.
- Grover C., Khurana A. An update on treatment of onychomycosis. *Mycoses.* 2012;55(6):541-51. doi: 10.1111/j.1439-0507.2012.02199.x.
- Bhatta A.K., Keyal U., Wang X., Gellen E. A review of the mechanism of action of lasers and photodynamic therapy for onychomycosis. *Lasers Med Sci.* 2017;32(2):469-74.
- Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. *Лазеры в дерматологии и косметологии*. М.: Алькор Паблшерс; 2018.
- Kawa N., Lee K.C., Anderson R.R., Garibyan L. Onychomycosis: A review of new and emerging topical and device-based treatments. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(10):29-34.
- Сергеев Ю.В., Сергеев В.Ю. Что такое комбинированная терапия и как ее можно использовать при онихомикозах // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011;(5):125-30.
- Lecha M., Alsina M., Torres Rodriguez J.M., de Erenchun F.R., Mirada A., Rossi A.B. An open-label, multicenter study of the combination of amorolfine nail lacquer and oral itraconazole compared with oral itraconazole alone in the treatment of severe toenail onychomycosis. *Curr Ther Res.* 2002;63(6):366-79.
- Leelavathi M., Noorlaily M.N. Onychomycosis nailed. *Malays Fam Physician.* 2014;9(1):2-7.
- Рукавишникова В.М. *Микозы стоп*. М.: ЭликсКом; 2003.

REFERENCES

- Kaur R., Kashyap B., Bhalla P. Onychomycosis – epidemiology, diagnosis and management. *Indian J Med Microbiol.* 2008;26(2):108-16. doi: 10.4103/0255-0857.40522.
- Bodman MA, Krishnamurthy K. *Onychomycosis*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. 2020 Aug 8. PMID: 28722883.
- Kasikhina EI, Yakovlev AB. Onychomycosis. *Attending Physician. Russian Journal.* 2012;(5):49-53. (in Russian)
- Saliy EA. Onychomycosis. Epidemiology, etiopathogenesis, treatment *Dermatovenerology. Cosmetology. Sexual Pathology. Ukrainian Journal.* 2011;(1-4):110-4. (in Russian)
- Sergeev AYU. Update views on pathogenesis of onychomycosis. *International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology. Russian Journal.* 2000;(1):100-9. (in Russian)
- Sergeev YuV, Mokina EV, Sergeev AYU, Burtseva GN, Baranova MO, Savchenko NV, Sergeev VYu. *Local and combined therapy of onychomycosis*. Moscow: National Academy of Mycology; 2015. (in Russian)
- Rashid A, Scott E, Richardson MD. Early events in the invasion of the human nail plate by Trichophyton mentagrophytes. *Br J Dermatol.* 1995;133(6):932-40.
- Gerasimchuk EV. the role of Modern topical treatment to skin and nail fungal infections in older adults. *Clinical gerontology. Russian Journal.* 2016;(7-8):63-5. (in Russian)
- Potekaev NN, Molochkov VA, Shakhova LM, Shishkova MV. Combined therapy of onychomycosis: approaches and prospects. *Advances in Medical Mycology. Russian Journal.* 2004;(4):307-8. (in Russian)
- Ryder NS. Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *Br J Dermatol.* 1992;126(Suppl.39):2-7.
- Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JB, Pau C, Billstein S, Evans GV. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol.* 2002;138(3):353-7.
- Baran R, Hay RJ, Garduno JI. Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: part I. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(2):72-81.
- Grover C, Khurana A. An update on treatment of onychomycosis. *Mycoses.* 2012;55(6):541-51. doi: 10.1111/j.1439-0507.2012.02199.x.
- Bhatta AK, Keyal U, Wang X, Gellen E. A review of the mechanism of action of lasers and photodynamic therapy for onychomycosis. *Lasers Med Sci.* 2017;32(2):469-74.
- Potekaev NN, Kруглова LS. *Lasers in Dermatology and Cosmetology*. Moscow: Alkor Publishers; 2018. (in Russian)
- Kawa N, Lee KC, Anderson RR, Garibyan L. Onychomycosis: A review of new and emerging topical and device-based treatments. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(10):29-34.
- Sergeev YuV, Sergeev VYu. What is a combination the treatment and how it may be used in onychomycosis. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal.* 2011;(5):125-30. (in Russian)
- Lecha M, Alsina M, Torres Rodriguez JM, de Erenchun FR, Mirada A, Rossi AB. An open-label, multicenter study of the combination of amorolfine nail lacquer and oral itraconazole compared with oral itraconazole alone in the treatment of severe toenail onychomycosis. *Curr Ther Res.* 2002;63(6):366-79.
- Leelavathi M, Noorlaily MN. Onychomycosis nailed. *Malays Fam Physician.* 2014;9(1):2-7.
- Rukavishnikova VM. *Mycosis of the feet*. Moscow: AlexCom; 2003. (in Russian)

КОСМЕТОЛОГИЯ

© ЛЕПЕХОВА А.А., ПОТАПОВА М.Б., 2020

*Лепехова А.А., Потапова М.Б.***Оценка эффективности PRP-терапии
в лечении больных андрогенетической алопецией:
обзор литературы****ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия**

Андрогенетическая алопеция является генетически детерминированным заболеванием, характеризующимся постепенным истончением волос, приводящим к их последующему выпадению, что значительно влияет на качество жизни пациентов. Существующие методы лечения заболевания имеют ряд побочных эффектов и недостатков, в связи с чем продолжается поиск новых методов, сочетающих хорошую переносимость и эффективность. В данном обзоре представлен анализ эффективности однократного и двукратного методов центрифугирования обогащённой тромбоцитами плазмы в лечении больных андрогенетической алопецией.

Ключевые слова: алопеция; андрогенетическая алопеция; PRP-терапия; факторы роста.

Для цитирования: Лепехова А.А., Потапова М.Б. Оценка эффективности PRP-терапии в лечении больных андрогенетической алопецией: обзор литературы // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(4):252-7.
doi: <https://doi.org/10.17816/dv48918>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Поступила 21.07.2020
Принята к печати 23.07.2020

*Lepekhova A.A., Potapova M.B.***The efficacy of platelet-rich plasma therapy in the treatment of androgenetic alopecia:
a literature review****I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation**

Androgenetic alopecia is a genetically determined disease characterized by gradual thinning of hair, which subsequently leads to hair loss, and thereby significantly affects a patient's quality of life. The existing methods of disease management have a number of side effects and drawbacks. Thus, new treatment methods combining both high tolerance and efficacy are continuously determined. This current review presents an analysis of the effectiveness of single- and double-spin preparation methods of platelet-rich plasma for the management of patients with androgenetic alopecia.

Key words: alopecia; androgenetic alopecia; PRP therapy; growth factors.

For citation: Lepekhova AA, Potapova MB. The efficacy of platelet-rich plasma therapy in the treatment of androgenetic alopecia: a literature review. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(4):252-7. (in Russian).
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48918>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Received 21 July 2020
Accepted 23 July 2020

Для корреспонденции:

Потапова Мария Борисовна, клинический ординатор кафедры кожных венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва, Россия. E-mail: mpotapova1995@gmail.com

For correspondence:

Mariia B. Potapova, postgraduate of Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: mpotapova1995@gmail.com

Information about the authors:

Lepekhova A.A., <https://orcid.org/0000-0002-4365-3090>; Potapova M.B., <https://orcid.org/0000-0001-9647-1322>

Андрогенетическая алопеция (АГА) – мультифакториальное, генетически детерминированное заболевание, характеризующееся постепенным истончением терминальных волос под действием андрогенов и превращением их в тонкие – vellus-волосы, что в конечном итоге приводит к их выпадению [1]. Как правило, миниатюризация волосных фолликулов обусловлена превращением тестостерона в дигидротестостерон под действием 5- α -редуктазы или изменениями в гене андрогенового рецептора [2].

Существующие лекарственные средства для ведения больных АГА, такие как миноксидил и финастерид, имеют ряд побочных эффектов и недостатков, что в свою очередь оказывает влияние на комплаентность и удовлетворённость результатами лечения. В связи этим продолжается поиск новых методов терапии, сочетающих хорошую переносимость и эффективность [3].

Богатая тромбоцитами плазма (Platelet-Rich Plasma, PRP) – аутологичный концентрат тромбоцитов в плазме, обогащённый факторами роста, которые стимулируют регенерацию тканей, образование коллагена, реэпителизацию и ангиогенез [4–6]. Аутологическое происхождение минимизирует риск развития побочных эффектов и передачи инфекций трансфузионным путём, благодаря чему PRP-терапия считается оптимальным и безопасным методом лечения некоторых дерматологических заболеваний, в том числе АГА [7, 8].

Цель работы – оценить эффективность различных методик PRP-терапии, включая однократный и двукратный методы центрифугирования.

Выполнен систематический обзор статей, опубликованных в период с 2011 по 2019 г. по следующим базам данных: PubMed, Wiley Online Library, ScienceDirect, Cochrane Library.

Проведён анализ 16 исследований по оценке эффективности методики PRP в лечении АГА. Ввиду малой выборки пациентов пять исследований были исключены. Критериями включения были исследования с однократным и двукратным методом центрифугирования венозной крови.

Метод однократного центрифугирования

R. Alves и R. Grimalt [9] провели рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором участвовали 25 человек, ранее не получавших ни местного, ни системного лечения. Волосистую часть головы условно делили на две части, PRP-терапию осуществляли на одной половине, а введение плацебо – на другой. Курс лечения включал 3 процедуры, выполняемых с интервалом 1 мес. Через 6 мес при оценке фототрихограммы наблюдалось статистически значимое улучшение в виде увеличения плотности волос в области проведения PRP по сравнению с контрольной зоной. Таким образом,

авторы пришли к выводу о возможности применения PRP в качестве адъювантной терапии (см. **таблицу**).

В проспективном когортном исследовании M. Gkini и соавт. [3] приняли участие 20 добровольцев, не получавших лечения по поводу алопеции в последние 6 мес. Были проведены 3 процедуры PRP с 3-недельным интервалом и затем однократный сеанс через 6 мес от начала терапии. Методы оценки включали pull-тест, дерматоскопическую и макроскопическую фотографии, а также анкетирование пациентов. На фоне проводимой терапии у пациентов наблюдалось увеличение плотности волос через 3 мес от начала лечения. Однако стоит отметить, что показатели плотности волос у этих пациентов снижались через 6 и 12 мес, оставаясь при этом выше первоначального уровня (см. **таблицу**).

В исследовании A. Ayatollahi и соавт. [10] 13 мужчин получали 5 процедур PRP каждые 2 нед. Оценку результатов терапии проводили через 3 мес после последнего сеанса PRP с помощью трихограмм (показатели плотности и диаметра волос) и фотографий. При анализе полученных данных авторы пришли к заключению о неэффективности метода при лечении АГА у мужчин (см. **таблицу**).

G. Schiavone и соавт. [11] наблюдали 64 пациента с АГА, которым вводили неактивированную тромбоцитарно-лейкоцитарную аутоплазму (L-PRP) с добавлением белков плазмы крови. На первом этапе лечения применяли метод однократного центрифугирования. Исходя из предположения авторов о том, что эффективнее PRP с более высокой концентрацией тромбоцитов, при повторной процедуре через 3 мес центрифугирование проводили дважды. За 6-месячный период наблюдения почти все пациенты продемонстрировали незначительную степень клинического улучшения, оценку которого делали посредством измерения количества и плотности волос (см. **таблицу**).

Метод двукратного центрифугирования

В исследовании P. Singhal и соавт. [12] основная группа больных АГА получала 4 процедуры PRP каждые 2–3 нед, в то время как контрольная группа проходила стандартную для АГА терапию. Для анализа эффективности лечения проводился pull-тест, показатели которого в среднем уменьшились на 65% по сравнению с контрольной группой (см. **таблицу**).

M. Maraг и соавт. [13] представили проспективное рандомизированное исследование, в котором приняли участие 19 мужчин. На кожу головы каждого пациента стойким красителем были нанесены границы в виде двух квадратов размером $2,5 \pm 2,5$ см на расстоянии не менее 3 см друг от друга. В ходе процедуры в область квадратов в случайном порядке вводилась либо плазма, обогащённая тромбоцитами, либо физиологический раствор. Пациенты

Анализ эффективности PRP-терапии при лечении андрогенетической алопеции

Автор	Число пациентов	Метод измерения эффективности	Подготовка метода PRP	Активатор	Увеличение количества тромбоцитов по сравнению с цельной кровью	Протокол лечения	Период наблюдения	Положительный результат
Alves R., Grimalt R. [9]	25	Количество волос, плотность волос, анагеновые волосы, индекс анаген/телоген, плотность терминальных волос	Однократное центрифугирование	Хлорид кальция	—	3 процедуры 1 раз/мес	6 мес	Есть
Gkini M. и соавт. [3]	20	Плотность волос	Однократное центрифугирование с тиксотропным полимерным гелем и раствором цитрата натрия	Кальция глюконат	—	3 процедуры каждые 3 нед, с последующей одной инъекцией через 6 мес	12 мес	Есть
Ayatollahi A. и соавт. [10]	13	Плотность волос, диаметр волос	Однократное центрифугирование с тиксотропным полимерным гелем и раствором цитрата натрия	Нет	—	5 процедур каждые 2 нед	3 мес	Нет
Schiavone G. и соавт. [11]	64	Количество волос, плотность волос	GPS III система сепарации тромбоцитов, однократное центрифугирование, двукратное центрифугирование через 3 мес	Нет	В 6–7 раз	2 процедуры, с интервалом в 3 мес	6 мес	Есть
Singhal P. и соавт. [12]	10	Подсчёт волос (pull-test)	Метод двукратного центрифугирования	Хлорид кальция	—	4 процедуры каждые 2 нед	3 мес	Есть
Mapar M. и соавт. [13]	19	Подсчёт волос vellusных, терминальных	Метод двукратного центрифугирования	Глюконат кальция	В 5 раз	2 процедуры 1 раз/мес	6 мес	Нет
Gentile P. и соавт. [14]	23	Плотность волос, утолщение эпидермиса, количество Ki67; пролиферация базальных кератиноцитов, количество сосудов вокруг волосных фолликулов	Cascade-Selphyl-Esforax system	Глюконат кальция	—	3 процедуры 1 раз/мес	24 мес	Есть
Puig C. и соавт. [15]	26	Плотность волос	Angel PRP system	Нет	В 2,75–3,4 раза	1 процедура	26 нед	Нет
Verma K. и соавт. [16]	40	Плотность волос	Двукратное центрифугирование/миноксидил	Да	—	3 процедуры каждые 3 нед	6 мес	Есть
Takikawa M. и соавт. [17]	26	Плотность волос	Метод двукратного центрифугирования	Нет	—	5 процедур 1 раз в 2 нед	4 мес	Есть
Butt G. и соавт. [18]	11	Подсчёт волос (pull-test)	Двукратное центрифугирование	Нет	—	2 процедуры каждые 4 нед	3 мес	Есть

из основной группы получили по 2 процедуры PRP с интервалом 1 мес. Однако за 6 мес наблюдения исследователи не отметили какого-либо увеличения количества vellusных и терминальных волос, таким образом, авторы пришли к выводу, что данная методика была неэффективна в качестве лечения у пациентов с АГА (см. **таблицу**).

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании P. Gentile и соавт. [14] участвовали 23 пациента. Всего пациенты получили 3 сеанса PRP с 30-дневным интервалом. Кожа волосистой части головы была условно разделена на лобную, теменную, затылочную области и макушку. При наличии трихоскопически подтверждённой АГА в лобной и теменной областях инъекции PRP вводили только в лобные зоны, а в контрольную (теменную) – физиологический раствор. У другой группы

больных с подтверждённой трихоскопически АГА в теменной области и в зоне макушки PRP вводили исключительно в область темени, в то время как в кожу макушки вводили плацебо-раствор. В результате исследования авторы доказали возможность положительного влияния PRP (двукратное центрифугирование) для лечения мужчин с АГА (см. **таблицу**).

C. Puig и соавт. [15] провели двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование по оценке эффективности PRP-монотерапии у женщин. Основная группа состояла из 16 женщин, контрольная – из 11. В случайном порядке пациентки получили по 10 мл PRP или физиологического раствора. Тенденция к незначительному улучшению в обеих группах, по мнению авторов, была обусловлена травматизацией кожи при внутривнутрикожном введении PRP (см. **таблицу**).

В проспективном рандомизированном исследовании К. Verma и соавт. [16] приняли участие 40 пациентов. Основная группа больных АГА ($n = 20$) получила 3 процедуры PRP с 3-недельным интервалом, в то время как группа контроля ($n = 20$) применяла миноксидил. Период наблюдения составил 6 мес, в конце которого проводили заключительную оценку результатов посредством фотографий, анкетирования пациентов и pull-теста. У больных, получавших PRP, отмечалась положительная динамика, в связи с чем авторы пришли к выводу, что PRP-терапия может служить альтернативным вариантом местному лечению миноксидилом ввиду минимальных побочных эффектов, высокой комплаентности пациентов и терапевтической эффективности (см. **таблицу**).

Некоторые авторы успешно применяли PRP-терапию в комбинации с веществами, обеспечивающими выраженный положительный эффект, такими как стромально-васкулярная фракция жировой ткани и далтепарин (низкомолекулярный гепарин, относящийся к группе антикоагулянтов) в сочетании с протамином (коагулянт).

Целью исследования М. Takikawa и соавт. [17] было сравнение эффективности PRP и PRP в комбинации с далтепарином и протамином, которые, предположительно, замедляют высвобождение факторов роста в области введения. Каждая группа исследуемых включала 13 добровольцев, курс лечения состоял из 5 сеансов PRP каждые 2–3 нед. При контроле эффективности в обеих группах была отмечена положительная динамика, однако PRP с далтепарином и протамином обеспечивала статистически значимый дополнительный рост волос (см. **таблицу**).

Г. Butt и соавт. [18] сравнивали эффективность PRP и SVF-PRP-терапии (стромально-васкулярная фракция жировой ткани). Считается, что сочетание PRP и SVF усиливает регенеративные и противовоспалительные свойства, благодаря способности секретировать факторы роста и противовоспалительные цитокины в повреждённых тканях [19]. Обе группы состояли из 11 участников, которым был назначен курс из 2 процедур с 4-недельным интервалом. Анализируя полученные данные, авторы резюмировали, что оба варианта лечения являются эффективными, однако эффективность терапии была значительно выше именно после введения PRP в комбинации с SVF [18] (см. **таблицу**).

Несмотря на широкое применение PRP-терапии при АГА, разнообразие существующих протоколов и методов оценки эффективности затрудняет сравнение результатов и требует проведения дальнейших исследований по эффективности и стандартизации метода.

В среднем во всех исследованиях проводили по 3 сеанса PRP-терапии с интервалом от 2 нед до 3 мес со средним периодом наблюдения 6 мес.

Несмотря на то, что метод однократного и двукратного центрифугирования позволяет увеличить концентрацию тромбоцитов в 3–6 раз по сравнению с цельной кровью и снизить количество гранулоцитов, до сих пор нет единого мнения относительно оптимального режима центрифугирования для приготовления PRP. В исследовании J. Oh и соавт. [20] пришли к выводу, что метод двойного центрифугирования в целом позволяет получить более высокую концентрацию тромбоцитов по сравнению с однократным центрифугированием. Однако при двукратном центрифугировании происходит некоторая степень активации и агрегации тромбоцитов, что в свою очередь приводит к преждевременному высвобождению факторов роста [21].

Во всех наблюдениях, в которых в качестве активатора применяли хлорид кальция или глюконат кальция, за исключением работы М. Марат и соавт. [13], отмечался положительный эффект в ответ на введение PRP. В настоящий момент нет единого мнения относительно применения активаторов тромбоцитов при приготовлении PRP в клинической практике.

Центральную роль в предполагаемом механизме действия PRP играют факторы роста и цитокины, высвобождающиеся при дегрануляции активированных тромбоцитов [22]. Активация тромбоцитов происходит под действием тромбина, кальция и коллагена [23]. Сторонники использования активаторов считают, что добавление растворов хлорида кальция или глюконата кальция позволяет получить более высокую концентрацию высвобождения факторов роста [24, 25]. В то же время существует мнение, что естественная активация, происходящая при взаимодействии с собственным коллагеном, более благоприятна, так как факторы роста высвобождаются медленнее, в течение более длительного времени [23, 26].

Было отмечено увеличение эффективности терапии при введении PRP в комбинации с SVF или далтепарином и протамином. Получаемая из жировой ткани SVF повсеместно используется в медицине благодаря содержанию мультипотентных клеток, способных к дифференцировке в различные типы тканей, и экспрессии факторов роста и цитокинов [27, 28]. Кроме того, считается, что SVF обладает более высокой и пролонгированной противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью по сравнению с PRP [29].

Предположительно, увеличение эффективности при применении PRP с добавлением микрочастиц далтепарина и протамин обусловлено их способностью к стабилизации PRP, что в свою очередь обеспечивает постепенное и более длительное высвобождение факторов роста из тромбоцитов в ткани [17].

Подготовка, доза, количество и интервалы между процедурами, так же как и инъекционная техника, варьируют в исследованиях вследствие низкой стандартизации подготовки PRP, что приводит к сложности оценки клинической эффективности метода. Вероятно, поэтому для улучшения клинической эффективности некоторые авторы рекомендуют применять PRP в качестве адъювантной терапии АГА как метод с высоким уровнем доказательности, поскольку PRP не супрессирует гормональный компонент, лежащий в основе патогенеза заболевания [30].

Основываясь на результатах рассмотренных клинических исследований, PRP-терапия АГА является перспективным методом и одновременно с этим обладает минимальными побочными эффектами. Однако, несмотря на отчёты о позитивных результатах применения PRP, количество процедур и интервал между ними, способ и область введения, добавление активатора или других вспомогательных веществ значительно варьировали в протоколах проведения PRP. Таким образом, необходимо дальнейшее проведение рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с большой выборкой пациентов для стандартизации и оценки долгосрочной эффективности метода в качестве терапии АГА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaliyadan F., Nambiar A., Vijayaraghavan S. Androgenetic alopecia: an update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(5):613-25. doi:10.4103/0378-6323.116730
2. Gupta A.K., Mays R.R., Dotzert M.S., Versteeg S.G., Shear N.H., Piguet V. Efficacy of non-surgical treatments for androgenetic alopecia: a systematic review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(12):2112-25.
3. Gkini M.A., Kouskousis A.E., Tripsianis G., Rigopoulos D., Kouskousis K. Study of platelet-rich plasma injections in the treatment of androgenetic alopecia through an one-year period. *J Cutan Aesthet Surg* 2014;7(4):213-9.
4. Marx R.E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001;10(4):225-228.
5. Motosko C.C., Khouri K.S., Poudrier G., Sinno S., Hazen A. Evaluating Platelet-Rich Therapy for Facial Aesthetics and Alopecia: A Critical Review of the Literature. *Plast Reconstr Surg.* 2018;141(5):1115-23.
6. Карагядян А.Д. Применение аутологичной, богатой тромбоцитами плазмы в дерматологической и косметологической практике (обзор) // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017;20(6):368-72.
7. Merchan W.H., Gomez L.A., Chasoy M.E., Alfonso-Rodríguez C.A., Munoz A.L. Platelet-rich plasma, a powerful tool in dermatology. *J Tissue Eng Regen Med.* 2019;13(5):892-901.
8. Олисова О.Ю., Егорова К.Г. Богатая тромбоцитами плазма в терапии нерубцовых алопеций // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014;17(6):60-2.
9. Alves R., Grimalt R. Randomized placebo-controlled, double-blind, half-head Study to assess the efficacy of platelet-rich plasma on the treatment of androgenetic alopecia. *Dermatol Surg.* 2016;42(4):491-7.
10. Ayatollahi A., Hosseini H., Shahdi M., Nasrollahi S.A., Kashani M.N., Yadangi S., et al. Platelet-rich plasma by single spin process in male pattern androgenetic alopecia: is it an effective treatment? *Indian Dermatol Online J.* 2017;8(6):460-4. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_11_17
11. Schiavone G., Raskovic D., Greco J., Abeni D. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: a pilot study. *Dermatol Surg.* 2014;40(9):1010-9.
12. Singhal P., Agarwal S., Dhot P.S., Sayal S.K. Efficacy of platelet-rich plasma in treatment of androgenetic alopecia. *Asian J Transfus Sci.* 2015;9(2):159-62.
13. Mapar M.A., Shahriari S., Haghighizadeh M.H. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of androgenetic (male-patterned) alopecia: A pilot randomized controlled trial. *J Cosmet Laser Ther.* 2016;18(8):452-5.
14. Gentile P., Garcovich S., Bielli A., Scioli M.G., Orlandi A., Cervelli V. The effect of platelet-rich plasma in hair regrowth: A randomized placebo-controlled trial. *Stem Cells Transl Med.* 2015;4(11):1317-23. doi: 10.5966/sctm.2015-0107
15. Puig C.J., Reese R., Peters M. Double-blind, placebo-controlled pilot study on the use of platelet-rich plasma in women with female androgenetic alopecia. *Dermatol Surg.* 2016;42(11):1243-7.
16. Verma K., Tegta G.R., Verma G., Gupta M., Negi A., Sharma R. A study to compare the efficacy of platelet-rich plasma and minoxidil therapy for the treatment of androgenetic alopecia. *Int J Trichol.* 2019;11(2):68-79.
17. Takikawa M., Nakamura S., Nakamura Shingo, Ishirara M., Kishimoto S., Sasaki K., et al. Enhanced effect of platelet-rich plasma containing a new carrier on hair growth. *Dermatol Surg.* 2011;37(12):1721-9.
18. Butt G., Hussain I., Ahmad F.J., Choudhery M.S. Stromal vascular fraction-enriched platelet-rich plasma therapy reverses the effects of androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(5):1078-85.
19. Stefanis A.J., Groh T., Arenbergerova M., Arenberger P., Bauer P.O. Stromal vascular fraction and its role in the management of alopecia: A review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(11):35-44.
20. Oh J.H., Kim W., Park K.U., Roh Y.H. Comparison of the cellular composition and cytokine-release kinetics of various platelet-rich plasma preparations. *Am J Sports Med.* 2015;43(12):3062-70.
21. Seidel S.R., Vendruscolo C.P., Moreira J.J., Fülber J., Ottaviano T.F., Oliva M.L., et al. Does double centrifugation lead to premature platelet aggregation and decreased TGF- β 1 concentrations in equine platelet-rich plasma? *Vet Sci.* 2019;6(3):68. doi: 10.3390/vetsci6030068.
22. Giordano S., Romeo M., Lankinen P. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: Does it work? Evidence from meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2017;16(3):374-81.
23. Mautner K., Malanga G.A., Smith J., Shiple B., Ibrahim V., Sampson S., Bowen J.E. A call for a standard classification system for future biologic research: the rationale for new PRP nomenclature. *PMR.* 2015;7(4, Suppl):S53-9. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.02.005
24. Zhuang Y.W., Zeng Y.M., Chen Y.F., Zhang H.P., Chen X.Y., Yang D.Y., Wu W.J. The effects of different activators on the release curve of human platelet-rich plasma. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2018;41(11):868-72. doi: 10.3760/cma.j.isn.1001-0939.2018.11.008
25. Etulain J. Platelets in wound healing and regenerative medicine. *Platelets.* 2018;29(6):556-68.
26. Dhurat R., Sukesh M. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *Cutan Aesthet Surg.* 2014;7(4):189-97.
27. Bansal H., Comella K., Leon J., Verma P., Agrawal D., Koka P., Ichim T. Intra-articular injection in the knee of adipose derived stromal cells (stromal vascular fraction) and platelet rich plasma for osteoarthritis. *J Transl Med.* 2017;15(1):141.
28. Stevens H.P., Donners S., de Bruijn J. Introducing platelet-rich stroma: Platelet-Rich Plasma (PRP) and Stromal Vascular Fraction (SVF) combined for the treatment of androgenetic alopecia. *Aesthet Surg J.* 2018;38(8):811-22.
29. Usueli F.G., Grassi M., Maccario C., Vigano M., Lanfranchi L., Montrasio U.A., de Girolamo L. Intratendinous adipose-derived Stromal Vascular Fraction (SVF) injection provides a safe, efficacious treatment for Achilles tendinopathy: results of a randomized controlled clinical trial at a 6-month follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26(7):2000-10.
30. Lolli F., Pallotti F., Rossi A., Fortuna M.C., Caro G., Lenzi A., et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine.* 2017;57(1):9-17.

REFERENCES

- Kaliyadan F, Nambiar A, Vijayaraghavan S. Androgenetic alopecia: an update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(5):613-25. doi: 10.4103/0378-6323.116730
- Gupta AK, Mays RR, Dotzert MS, Versteeg SG, Shear NH, Piguet V. Efficacy of non-surgical treatments for androgenetic alopecia: a systematic review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(12):2112-25.
- Gkini MA, Kouskousis AE, Tripsianis G, Rigopoulos D, Kouskousis K. Study of platelet-rich plasma injections in the treatment of androgenetic alopecia through an one-year period. *J Cutan Aesthet Surg* 2014;7(4):213-9.
- Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP?. *Implant Dent.* 2001;10(4):225-8.
- Motosko CC, Khouri KS, Poudrier G, Sinno S, Hazen A. Evaluating Platelet-Rich Therapy for Facial Aesthetics and Alopecia: A Critical Review of the Literature. *Plast Reconstr Surg.* 2018;141(5):1115-23.
- Karagadyan AD. Use of autologous platelet-rich plasma in dermatocosmetology (review). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2017;20(6):368-72. (in Russian)
- Merchan WH, Gomez LA, Chasoy ME, Alfonso-Rodriguez CA, Munoz AL. Platelet-rich plasma, a powerful tool in dermatology. *J Tissue Eng Regen Med.* 2019;13(5):892-901.
- Olisova OYu, Egorova KG. Platelet-rich plasma in the treatment of non-scarring alopecia. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2014;17(6):60-2. (in Russian)
- Alves R, Grimalt R. Randomized placebo-controlled, double-blind, half-head Study to assess the efficacy of platelet-rich plasma on the treatment of androgenetic alopecia. *Dermatol Surg.* 2016;42(4):491-7.
- Ayatollahi A, Hosseini H, Shahdi M, Nasrollahi SA, Kashani MN, Yadangi S, et al. Platelet-rich plasma by single spin process in male pattern androgenetic alopecia: is it an effective treatment? *Indian Dermatol Online J.* 2017;8(6):460-4. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_11_17
- Schiavone G, Raskovic D, Greco J, Abeni D. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: a pilot study. *Dermatol Surg.* 2014;40(9):1010-9.
- Singhal P, Agarwal S, Dhot PS, Sayal SK. Efficacy of platelet-rich plasma in treatment of androgenic alopecia. *Asian J Transfus Sci.* 2015;9(2):159-62.
- Mapar MA, Shahriari S, Haghhighizadeh MH. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of androgenetic (male-patterned) alopecia: A pilot randomized controlled trial. *J Cosmet Laser Ther.* 2016;18(8):452-5.
- Gentile P, Garcovich S, Bielli A, Scioli MG, Orlandi A, Cervelli V. The effect of platelet-rich plasma in hair regrowth: A randomized placebo-controlled trial. *Stem Cells Transl Med.* 2015;4(11):1317-23. doi: 10.5966/sctm.2015-0107
- Puig CJ, Reese R, Peters M. Double-blind, placebo-controlled pilot study on the use of platelet-rich plasma in women with female androgenetic alopecia. *Dermatol Surg.* 2016;42(11):1243-7.
- Verma K, Tegta GR, Verma G, Gupta M, Negi A, Sharma R. A study to compare the efficacy of platelet-rich plasma and minoxidil therapy for the treatment of androgenetic alopecia. *Int J Trichol.* 2019;11(2):68-79.
- Takikawa M, Nakamura S, Nakamura Shingo, Ishirara M, Kishimoto S, Sasaki K, et al. Enhanced effect of platelet-rich plasma containing a new carrier on hair growth. *Dermatol Surg.* 2011;37(12):1721-9.
- Butt G, Hussain I, Ahmad FJ, Choudhery MS. Stromal vascular fraction-enriched platelet-rich plasma therapy reverses the effects of androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(5):1078-85.
- Stefanis AJ, Groh T, Arenbergerova M, Arenberger P, Bauer PO. Stromal vascular fraction and its role in the management of alopecia: A review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(11):35-44.
- Oh JH, Kim W, Park KU, Roh YH. Comparison of the cellular composition and cytokine-release kinetics of various platelet-rich plasma preparations. *Am J Sports Med.* 2015;43(12):3062-70.
- Seidel SR, Vendruscolo CP, Moreira JJ, Fülber J, Ottaiano TF, Oliva ML, et al. Does double centrifugation lead to premature platelet aggregation and decreased TGF- β 1 concentrations in equine platelet-rich plasma? *Vet Sci.* 2019;6(3):68. doi: 10.3390/vetsci6030068.
- Giordano S, Romeo M, Lankinen P. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: Does it work? Evidence from meta analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2017;16(3):374-81.
- Mautner K, Malanga GA, Smith J, Shiple B, Ibrahim V, Sampson S, Bowenet JE. A call for a standard classification system for future biologic research: the rationale for new PRP nomenclature. *PMR.* 2015;7(4, Suppl):S53-9. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.02.005
- Zhuang YW, Zeng YM, Chen YF, Zhang HP, Chen XY, Yang DY, Wu WJ. The effects of different activators on the release curve of human platelet-rich plasma. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2018;41(11):868-72. doi: 10.3760/cma.j.is sn.1001-0939.2018.11.008
- Etulain J. Platelets in wound healing and regenerative medicine. *Platelets.* 2018;29(6):556-68. doi: 10.1080/09537104.2018.1430357
- Dhurat R, Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014;7(4):189-97.
- Bansal H, Comella K, Leon J, Verma P, Agrawal D, Koka P, Ichim T. Intra-articular injection in the knee of adipose derived stromal cells (stromal vascular fraction) and platelet rich plasma for osteoarthritis. *J Transl Med.* 2017;15(1):141.
- Stevens HP, Donners S, de Bruijn J. Introducing platelet-rich stroma: Platelet-Rich Plasma (PRP) and Stromal Vascular Fraction (SVF) combined for the treatment of androgenetic alopecia. *Aesthet Surg J.* 2018;38(8):811-22.
- Usuelli FG, Grassi M, Maccario C, Vigano M, Lanfranchi L, Montrasio UA, de Girolamo L. Intratendinous adipose-derived Stromal Vascular Fraction (SVF) injection provides a safe, efficacious treatment for Achilles tendinopathy: results of a randomized controlled clinical trial at a 6-month follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26(7):2000-10.
- Lolli F, Pallotti F, Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Lenzi A, et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine.* 2017;57(1):9-17.

Теплюк Н.П., Лебедева С.В.

Возрастные изменения нижней трети лица с учётом анатомо-физиологических аспектов и морфотипов старения кожи

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

Возрастным изменениям подвержены все области и ткани лица, однако в зоне нижней трети старение происходит с большей скоростью, чем в других областях. В статье рассматриваются анатомо-физиологические аспекты возрастных изменений всех областей и тканей лица, преимущественно в области нижней трети – кожи, подкожно-жировой клетчатки, мышечной-аponeвротической системы, глубоких слоёв жировой ткани, костных структур лица. Дифференцированы типы инволюционных изменений с учётом конституциональных и архитектурных особенностей лица. Выделены гетерохронный и гетеротопный характеры возрастных изменений, кожный и рельефный компоненты старения лица. В таблицах представлены наиболее часто используемые визуальные шкалы и классификации, применяемые для оценки результатов косметологического воздействия и определения хронологического старения – Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS), шкала Глогау, классификация морщин по Фитцпатрику, визуальная 5-балльная шкала старения Мерц. Описана классификация возрастных изменений по И.И. Кольгуненко, по которой выделены пять морфотипов старения – усталый, морщинистый, деформационный, смешанный и мускульный.

Ключевые слова: морфотипы старения; возрастные изменения лица; классификация возрастных изменений; шкала старения.

Для цитирования: Теплюк Н.П., Лебедева С.В. Возрастные изменения нижней трети лица с учётом анатомо-физиологических аспектов и морфотипов старения кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020;23(4):258-64. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48920>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.09.2020

Принята к печати 12.10.2020

Tepluk N.P., Lebedeva S.V.

Age-related changes in the lower third of the face considering anatomical and physiological aspects and morphotypes of skin aging

IM Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

All areas and tissues of the face will go through age-related changes; however, aging occurs at a faster rate in the lower third of the face than in other areas. This study presents the anatomical and physiological aspects of age-related changes in all areas and tissues of the face, mainly in the lower third, such as the skin, subcutaneous fat, muscular-aponeurotic system, deep layers of adipose tissue, and bone structures of the face. Involutional changes were differentiated by taking into account the constitutional and architectonic features of the face. Heterochronous and heterotopic characteristics of age-related changes, cutaneous, and treatment components of facial aging were identified. The most commonly used visual scales to assess cosmetic effects and determine chronological aging included global aesthetic improvement scale, Glogau scale, Fitzpatrick wrinkle classification, and Merz visual 5-point aging scale. According to the classification of age-related changes proposed by Kolgunenko, five morphotypes of aging are distinguished: tired, wrinkled, deformation, mixed, and muscular. Understanding the pathogenesis of involutional changes in the lower third of the face in patients with different morphotypes of aging allows for an objective and individualized choice of optimal therapy methods.

Key words: morphotypes of aging; age-related changes in the face; classification of age-related changes; aging scale.

For citation: Tepluk NP, Lebedeva SV. Age-related changes in the lower third of the face considering anatomical and physiological aspects and morphotypes of skin aging. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(4):258-64. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48920>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received 01 Sept 2020

Accepted 12 Oct 2020

Для корреспонденции:

Лебедева Серафима Викторовна, врач-дерматовенеролог, кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия. E-mail: simona.n@mail.ru

For correspondence: Serafima V. Lebedeva, MD, postgraduate of Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. E-mail: simona.n@mail.ru

Information about the authors: Tepluk N.P., <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>; Lebedeva S.V., <https://orcid.org/0000-0002-2782-8102>

Коррекция возрастных изменений кожи является наиболее востребованной эстетической процедурой в структуре запросов пациентов в возрасте 35+ [1]. Процессы биологического старения кожи являются неотъемлемой частью старения организма в целом, при этом возрастные изменения внутренних органов не воспринимаются визуально, в то время как старение кожи всегда очевидно [2].

Инволюционные изменения кожи – мультифакторальный и неизбежный процесс, в основе которого лежат регрессивные структурно-функциональные и биомеханические изменения на всех уровнях организации кожи [3–7]. Женщины в возрасте от 35 до 60 лет наиболее заинтересованы в улучшении своей внешности, так как утрата физической привлекательности может приводить к снижению качества жизни и даже снижению самооценки [8].

Согласно международным статистическим данным, по мере старения населения, в геометрической прогрессии увеличивается число процедур, выполняемых дерматокосметологами [9, 10]. Широкий спектр методов коррекции в современной косметологии позволяют решать разнообразные задачи, связанные с возрастными изменениями кожи [11, 12].

Для подбора оптимальной терапии необходимо чётко дифференцировать тип и степень её старения, признаки инволюционных изменений с учётом конституциональных и архитектурных особенностей лица [11–18].

Старение лица носит гетерохронный и гетеротопный характер. Гетерохронный характер подразумевает смену периодов стремительных возрастных изменений и относительной стабильности. При гетеротопном характере наблюдается старение разных зон лица неодинаковыми темпами. Инволюционным изменениям подвержены все ткани лица – кожа, жировая, мышечная и костная [19].

С возрастом все обменные процессы замедляются, эпидермис истончается, при этом роговой слой утолщается. Старение морфологических структур дермы обусловлено прогрессирующими процессами атрофии, эласто́за, уменьшением количества гиалуроновой кислоты, ретикуляции коллагеновых волокон. Клиническая картина этих структурных изменений проявляется прогрессирующей потерей её тонуса, эластичности, кожа становится дряблой и легко растяжимой. В результате снижения синтеза коллагена и накопления ретикулярных форм кожа теряет способность удерживать мягкие ткани в нужном положении и противостоять силе гравитации, коллаген теряет свою функцию – каркаса кожи [12, 15, 19].

На лице выделяют два типа жировой ткани: гиподерма – подкожно жировая клетчатка, которая расположена между дермой и поверхностной фасцией – поверхностным мышечно-апоневротическим слоем (superficial muscle-aponeurotic system, SMAS), и

жировая ткань, расположенная глубоко под SMAS вокруг мышц и под ними. Глубокий слой жировой ткани разделён соединительно-ткаными перегородками (септы) на отдельные компартменты [16, 19].

В процессе инволюционных изменений подкожной жировой клетчатки возникают два взаимосвязанных процесса: атрофия и перераспределение жира. В зоне нижней трети лица наблюдаются более значительные возрастные изменения, чем в других областях лица. Интенсивное старение этой зоны связано с особенностями строения мышц и челюстно-лицевых структур [19]. При этом отмечается также уменьшение жировой клетчатки в области угла нижней челюсти и гипертрофия жировой ткани в центральной части нижней челюсти и в области подбородка. Гипертрофия возникает вследствие действия силы гравитации, растяжения надкостно-кожных связок и миграции жировой клетчатки из вышележащих областей лица [7].

Возрастные изменения происходят и в мышечно-апоневротической системе лица. Отмечается нарушение баланса между разными группами мимической мускулатуры. При этом в мышцах-леваторах развиваются явления атрофии и атонии, а в мышцах-депрессорах – гипертонус. С возрастом намечается преобладание векторного движения тканей лица вниз, что обусловлено прикреплением соединительно-тканной поверхностной фасции к коже. Жевательные мышцы лица изменяются незначительно [7, 17].

В течение жизни ремодуляция костной ткани происходит постепенно: к 15–25 годам накапливается максимальная масса, снижение костной массы отмечается к 65 годам. У мужчин ремодуляция костной ткани протекает более равномерно, в то время как у 37–50% женщин после наступления менопаузы отмечается ускоренная резорбция костной ткани. Однако бо́льшая часть черепа практически не подвергается остеопорозу и остеопении. Атрофия костной ткани наблюдается преимущественно в области нижней челюсти, скуловой дуги, орбиты, щёчно-скуловой области [7, 15, 16].

Уменьшение высоты нижней трети лица и нарушение пропорций лица в целом развивается при резорбции альвеолярного отростка нижней челюсти. Вследствие прогрессирующей атрофии тканей и резорбции центральных и латеральных участков нижней челюсти появляется предщёчная борозда. Наблюдается опущение мягких тканей ниже края челюсти. Уменьшение площади костной основы влечёт за собой компенсаторное сморщивание мягких тканей [16–18].

Таким образом, можно выделить два компонента старения лица. Кожный компонент, при котором наблюдаются дистрофические изменения в коже, её истончение и потеря эластичности. И рельефный, представленный гравитационным сдвигом мягких тканей и потерей объёма [19].

Таблица 1

Общая шкала эстетического улучшения Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) [22]

Балл	Оценка	Определение
3	Значительное улучшение	Оптимальный эстетический результат
2	Умеренно выраженное улучшение	Значительное улучшение внешнего вида по сравнению с исходным состоянием, но недостаточно для пациента
1	Улучшение	Значительное улучшение внешнего вида по сравнению с исходным состоянием
0	Без изменений	Внешний вид близок к исходному состоянию
-1	Ухудшение	Внешний вид хуже исходного состояния
-2	Умеренно выраженное ухудшение	Заметное ухудшение внешнего вида по сравнению с исходным состоянием
-3	Значительное ухудшение	Значительное ухудшение внешнего вида по сравнению с исходным состоянием

Таблица 2

Шкала Глогау [20, 24, 29, 33]

Тип I	Тип II	Тип III	Тип IV
Отсутствие морщин	Морщины «в движении»	Морщины «в устойчивом состоянии»	«Только морщины»
Обычно в возрасте от 20 до 30 лет	Обычно в возрасте от 30 до 40 лет	Обычно в возрасте 50 лет и старше	Обычно в возрасте 60 лет и старше
Раннее фотостарение	Раннее/умеренное фотостарение	Выраженное фотостарение	Значительно выраженное фотостарение
Умеренное изменение пигментации	Ранние сенильные лентигозные изменения	Отчётливые признаки дисхромии, телеангиэктазии	Жёлто-серый цвет кожи
Отсутствие очагов кератоза	Пальпируемые, но невидимые очаги кератоза	Видимые очаги кератоза	«Предзлокачественные» изменения кожи
Минимально выраженные морщины	При улыбке в области латеральных углов рта начинают появляться параллельные линии	Морщины видны постоянно	Отсутствие участков кожи без морщин

Для оценки результатов эстетических процедур и определения степени хронологического старения в дерматокосметологии широко используют *визуальные шкалы и классификации типов старения*. Наиболее часто используется шкала общего эстетического улучшения – Global Aesthetic Improvement Scale, GAIS (**табл. 1**), шкала Глогау для определения фото-

и хроностарение кожи (**табл. 2**), классификация морщин по Фитцпатрику (**табл. 3**), визуальная 5-балльная шкала старения Мерц (**рис. 1**) для оценки статических морщин и складок различных областей лица [20–33].

В России применяют классификацию возрастных изменений по И.И. Кольгуненко (1974 г.) [34], в основе которой лежат три признака старения –

Таблица 3

Классификация морщин и эластичности кожи по Фитцпатрику [30–33]

Класс	Морщины	Балл	Эластичность
I	Поверхностные морщины	1–3	Лёгкая степень: незначительные изменения текстуры кожи, при которой линии морщины тонкие
II	Поверхностные или умеренной глубины морщины; небольшое количество борозд	4–6	Умеренная степень: отчётливый папулёзный эластоз и дисхромия
III	Поверхностные и глубокие морщины; многочисленные борозды с нависанием или без нависания кожной складки	7–9	Тяжёлая степень: многопапульный и сливной эластоз приближается или согласуется с ромбовидной кожей



Рис. 1. Визуальная шкала старения Мерц: 0 – нет провисания нижней челюсти; 1 – небольшое провисание линии нижней челюсти; 2 – умеренное провисание линии нижней челюсти; 3 – выраженное провисание линии нижней челюсти; 4 – значительное провисание линии нижней челюсти [30, 33].



Рис. 2. Морфотипы старения.

а – усталый тип старения; *б* – мелкоморщинистый тип старения; *в* – деформационный тип старения; *г* – смешанный тип старения; *д* – мускульный тип старения.

понижение упругости мягких тканей, морщинистость и старческая деформация. По этим признакам выделяется пять морфотипов старения – усталый, морщинистый, деформационный, смешанный и мускульный (**рис. 2**) [9, 10, 13–16]. Патогенез возрастных изменений нижней трети лица у пациентов с разными морфотипами отличается [15].

Усталый тип старения

Этот морфотип характеризуется деформационными изменениями и гравитационным птозом в большей степени затрагивающими среднюю треть лица. Пациенты имеют нормальное или худощавое

телосложение, ромбовидную или овальную форму лица, которая в течение длительного времени сохраняется без изменений. В молодости кожа нормальная, а в зрелом возрасте умеренно сухая. Отмечается склонность к отёчности лица вследствие нарушения лимфооттока. Подкожно-жировой слой выражен умеренно. Контуры нижней челюсти становятся менее чёткими вследствие снижения тонуса, упругости кожи и атонии платизмы. Усталый морфотип считается наиболее благоприятным вариантом старения лица [15, 18]. Следует отметить, что астеничные лица заметно стареют «изнутри»: отмечается значительная потеря объёма в периорбитальной, височной

областях, в области бровей и надбровья, в результате развития атрофии подкожно-жировой клетчатки и костной ткани. Клиническую картину может дополнять дряблость и провисание кожи. Таким образом, усталый морфотип старения трансформируется в комбинированный тип (см. **рис. 2, а**) [16].

Мелкоморщинистый тип старения

Этот морфотип характеризуется дистрофическими изменениями дермы, эпидермиса и подкожно-жировой клетчатки. Доминирующим клиническим признаком данного типа является сеть множественных мелких морщин. У женщин с таким морфотипом часто астеническое телосложение, и они не склонны к полноте. В юности у них обычно овальная форма лица, которая с возрастом становится прямоугольной. Кожа тонкая, сухая, склонна к раздражению и куперозу за счёт уменьшения плотности капиллярной сети и деградации динамических параметров микроциркуляции крови [11]. В периорбитальной, щёчно-скуловой и лобной областях подкожно-жировой слой распределён равномерно и мышечный тонус снижен незначительно, благодаря чему отсутствуют различия деформации кожи. Возрастные изменения контуров лица и увеличение шейно-подбородочного угла возникают в связи с атонией кожи и платизмы. При мелкоморщинистом типе кожа шеи изменяется в значительной степени (см. **рис. 2, б**) [18].

Деформационный тип старения

Доминирующими признаками старения при деформационном морфотипе являются изменение конфигурации лица и шеи, деформация мягких тканей лица. Данный морфотип обычно формируется у женщин гиперстенического телосложения, склонных к полноте. Кожа плотная, подкожная жировая клетчатка хорошо развита, отмечается склонность к нарушению микроциркуляции и задержке жидкости, часто наблюдается одутловатость лица и купероз. Гравитационный птоз средней и особенно нижней трети лица является основным проявлением старения у данного морфотипа. Со временем под силой тяжести избыточный подкожный жировой слой на лице смещается в область нижней трети лица и шеи, кожа теряет эластичность и растягивается. Клинически возрастные изменения проявляются наличием ярко выраженных носогубных складок, деформацией контура лица, птозом подбородочной области и складками на шее, так называемыми кольцами Венеры [7, 10]. Лица с изначально выраженной подкожной жировой клетчаткой в основном стареют «снаружи» за счёт изменения качества кожи: появления морщин, складок, сосудистых мальформаций, пигментных пятен. Последствия атрофии костных структур и мягких тканей долгое время остаются невыраженными. Гравитационный птоз завершает формирование картины деформационного типа старения (см. **рис. 2, в**) [16].

Смешанный или комбинированный тип старения

Наиболее часто встречающийся вариант старения, включающий признаки трёх предыдущих типов (см. **рис. 2, г**).

Мышечный тип старения

Данный морфотип старения характерен для жителей азиатских стран, реже встречается среди европейцев, у которых хорошо развиты мимические мышцы и малое количество подкожно-жировой клетчатки. Кожа умеренно эластична и с трудом смещается относительно подлежащих тканей. Старение проявляется преимущественно нарушением пигментации, протекает по типу атрофии кожи и мышц. Клинически проявляется складчатостью верхнего и нижнего века, выраженными носогубными складками, опущением уголков рта. Контур лица остаются чёткими до глубокой старости (см. **рис. 2, д**) [10, 18].

Таким образом, можно сделать вывод, что возрастным изменениям подвержены все области и ткани лица, однако в зоне нижней трети лица старение происходит обычно значительнее, чем в других областях. Понимание инволюционных изменений с учётом конституциональных и архитектурных особенностей нижней трети лица у пациентов с различными морфотипами старения позволяет объективно и персонализированно подбирать оптимальные методы терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Имаева Н.А., Потекаев Н.Н., Ткаченко С.Б., Шугинина Е.А. Особенности нарушения микроциркуляции при различных типах старения кожи // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(3):107-10.
- Райцева С.С., Матусевич С.Л. Оценка эффективности биоревитализации при работе с кожным компонентом старения у пациентов с разными морфологическими типами инволютивных изменений мягких тканей лица // *Медицинский алфавит*. 2019;2(26):93-6.
- Силина Е.В., Мантурова Н.Е., Мамедов Э.В., Смирнова Г.О. Клинико-лабораторная оценка состояния кожи после хирургических вмешательств по устранению инволюционных изменений кожи лица // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012;6:46-50.
- Смирнова Г.О., Мантурова Н.Е., Топчиева Г.В., Ступин В.А. Прогнозирование хирургических вмешательств по поводу инволюционных изменений лица // *Современная медицинская наука*. 2012;2:96-103.
- Смирнова Г.О., Мантурова Н.Е., Топчиева Г.В., Ступин В.А. Прогнозирование результатов эстетических вмешательств по механизмам старения кожи и соотношению коллагена I/III типов // *Фундаментальные исследования*. 2012;7-1:190-4.
- Смолякова С.А., Олисова О.Ю. Коррекция возрастных изменений кожи у женщин с помощью аминокислотного кластера // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(2):50-7.
- Михайлова Н.П., Селянин М.А. Способ липотерапии. Патент на изобретение RU 2610006 С, 07.02.2017. Заявка № 2016110696 от 23.03.2016. (Электронный ресурс). URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2610006C1_20170207 (дата обращения 02.10.2020).

8. Озерская О.С., Щеголев В.В. Экспериментальные подходы к обоснованию применения клеточных композиций на основе фибробластов в дерматокосметологии // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2008;3(2):66-7.
9. Юсова Ж.Ю., Кливитская Н.А., Соколова-Меркурьева А.В. Инволюционные изменения кожи по морфологическому типу // *Вестник последипломного медицинского образования*. 2013;(4):31-4.
10. Юсова Ж.Ю. Инволюционные изменения кожи с учетом типа ее старения // *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. Серия: Медицина. Фармация. 2012;22-2(141):83-8.
11. Виссарионов В.А., Бурылина О.М., Виссарионова И.В. Утверждение специальностей: Косметология и Пластическая хирургия – путь к успеху и решению новых задач // *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2009;(5):3-6.
12. Соловьева Е.В., Юсова Ж.Ю., Иванова М.А. Инволюционные изменения кожи и микроциркуляторного русла // *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. Серия: Медицина. Фармация. 2012;22-2(141):97-100.
13. Алам М., Доувер Д.С., ред. *Нехирургические методы подтяжки кожи*. Пер. с англ. М.: Рид Элсивер; 2010.
14. Карагадян А.Д. Аутологичная богатая тромбоцитами плазма в коррекции инволюционных изменений кожи. (Электронный ресурс). URL: <https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/250/AVTOREFERAT-v-pechat.pdf> (дата обращения 02.10.2020).
15. Михайлова Н.П. Коррекция возрастных изменений лица у пациенток с избыточными жировыми отложениями в субмандибулярной зоне и птозом нижней трети лица // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011;(2):105-10.
16. Разумовская Е.А. Картирование верхней трети лица: возможность оптимизации результатов ботулинотерапии // *Инъекционные методы в косметологии*. 2015;(2):76-88.
17. Пейпл А.Д. *Пластическая и реконструктивная хирургия лица*: Справ. руководство. Хирургия. Пер. с англ. М.: Бином. Лаборатория знаний; 2007.
18. Шепитько В.И., Ерошенко Г.А., Лисаченко О.Д. Возрастные аспекты строения кожи лица человека // *Світ медицини та біології*. 2013;40(3-2):091-7.
19. Губанова Е.И. Инволюционные изменения кожи нижней трети лица у женщин (клинико-функциональное исследование). (Электронный ресурс). URL: <http://vak1.ed.gov.ru/common/img/uploaded/files/vak/2010/announcements/medicin/28-06/GubanovaEI.pdf> (дата обращения 02.10.2020).
20. Саромыцкая А.Н., Атаманов В.В. Мультифокальная диспорт-терапия в периорбитальной зоне // *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(4):39-44.
21. Glogau R.G. Aesthetic and anatomic analysis of the aging skin. *Semin Cutan Med Surg*. 1996;15(3):134-8.
22. Вавилова А.А. Дифференцированная терапия хроностарения и фотоповреждения кожи скинбустерами и ретиноидами. (Электронный ресурс). URL: <https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/dfc/DISSERTATSIYA-Vavilova.pdf> (дата обращения 02.10.2020).
23. Логина А.В., Супильников А.А., Антипов Е.В. Возможности метода компьютерной капилляроскопии для исследования структуры капилляров кожи кистей рук после воздействия гликолевой кислоты // *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье*. 2017;28(4):76-81.
24. Басалай В.М., Подгайский В.Н., Квачева З.Б., Петрова Д.Ю. и др. Аутологичные фибробласты слизистой оболочки десны в коррекции возрастных изменений кожи лица // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2018;(4):56.
25. Barrera J.E., Adame M.J., Lospinoso J.A., Beachkofsky T.M. Efficacy of laser resurfacing and facial plastic surgery using age, Glogau, and Fitzpatrick rating. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018;6(10):e1740.
26. Владимиров В.В., Карагедян А.Д., Санчес Е.А. Коррекция возрастных изменений кожи лица методом воздействия электромагнитного излучения полихроматического красного света в диапазоне 618–633 нм (промежуточные результаты) // *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(3):22-8.
27. Губанова Е.И., Закирова Г.Ш., Староватова П.А., Вавилова А.А. *Комбинированные методы косметологической коррекции. Классификации старения в доказательной косметологии*. Трендбук. Экспертная оценка развития индустрии. 2020;136-43. (Электронный ресурс). <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:TPpexDzHn7sJ:https://mgupp.ru/repo/downloadFile.php%3Fid%3D0x80F1000C299AE95F11EA90B1041B6238+&cd=1&hl=ru&ct=clnk&gl=ru> (дата обращения 07.10.2020).
28. Kerscher M., Agsten K., Kravtsov M., Prager W. Effectiveness evaluation of two volumizing hyaluronic acid dermal fillers in a controlled, randomized, double-blind, split-face clinical study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;29(10):239-47.
29. Carruthers A., Carruthers J., Hardas B., Kaur M., Goertelmeyer R., Jones D., et al. A validated lip fullness grading scale. *Dermatol. Surg*. 2008;34(Suppl. 2):S161-6.
30. Glogau R.G. Chemical peeling and aging skin. *J Geriatric Dermatol*. 1994;2(1):30-5.
31. Sadick N. Evaluation of safety and efficacy of using venus freeze® system for wrinkles and rhytides treatment a post marketing study. Health & Medicine. (Electronic resource). URL: <https://pdfslide.net/health-medicine/evaluation-of-safety-and-efficacy-using-venus-freeze-by-dr-neil-sadick.html> (accessed date: 12.08.2020)].
32. Shoshani D., Markovitz E., Monstrey S., Narins D. The modified Fitzpatrick wrinkle scale: a clinical validated measurement tool for nasolabial wrinkle severity assessment. *Dermatol Surg*. 2008;34(Suppl. 1):85-91.
33. Buranasirin P., Pongpirul K., Meeaphansan J. Development of a global subjective skin aging assessment score from the perspective of dermatologists. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):364.
34. Кольгуненко И.И. *Основы геронтокосметологии*. М.: Медицина; 1974.

REFERENCES

1. Imaeva NA, Potekaev NN, Tkachenko SB, Shuginina EA. Microcirculation disturbances in various skin ageing types. *Cardiovascular Therapy and Prevention. Russian Journal*. 2008;7(3):107-10. (in Russian)
2. Raytseva SS, Matusevich SL. Assessment of efficiency of biorevitalization during work with skin component of aging at patients with different morphological types of involute changes of soft facial tissues. *Medical Alphabe. Russian Journal*. 2019;2(26):93-6. (in Russian)
3. Silina EV, Manturova NE, Mamedov EV, Smirnova GO. Clinical and laboratory assessment of the skin condition after surgical interventions to eliminate involutational changes in the skin of the face. *NI Pirogov Journal of Surgery. Russian Journal*. 2012;(6):46-50. (in Russian)
4. Smirnova GO, Manturova NE, Topchieva GV, Stupin VA. Prediction of surgical interventions for involution changes of the face. *Modern Medical Science. Russian Journal*. 2012;(2):96-103. (in Russian)
5. Smirnova GO, Manturova NE, Topchieva GV, Stupin VA. Predicting the results of aesthetic interventions on the mechanisms of skin aging and the ratio of collagen types I/III. *Fundamental study. Russian Journal*. 2012;(7-1):190-4. (in Russian)
6. Smolyakova SA, Olisova OYu. Correction of age-related skin changes in women using an amino acid cluster. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(2):50-7. (in Russian)
7. Mikhailova NP, Selyanin MA. *Method of lipothrapy*. The patent for invention RU C 2610006, 07.02.2017. Application no. 2016110696 dated 23.03.2016(Electronic resource). URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2610006C1_20170207 (access date: 02.10.2020) (in Russian)

8. Ozerskaya OS, Shchegolev VV. Experimental approaches to substantiating the use of cellular compositions based on fibroblasts in dermatocosmetology. *Cell Transplantation and Tissue Engineering Russian Journal*. 2008;3(2):66-7. (in Russian)
9. Yusova ZhYu, Klivitskaya NA, Sokolova-Merkurieva AV. Involutional skin changes according to the morphological type. *Bulletin of Postgraduate Medical Education. Russian Journal*. 2013;(4):31-4. (in Russian).
10. Yusova ZhYu. Involution changes of the skin taking into account the type of its aging. *Scientific Bulletin of the Belgorod State University. Russian Journal. Series: Medicine. Pharmacy*. 2012;22-2(141):83-8. (in Russian)
11. Vissarionov VA, Burylina OM, Vissarionova IV. Approval of specialties cosmetology and plastic surgery – the way to success and solving new problems. *Experimental and Clinical Dermatoscosmetology. Russian Journal*. 2009;(5):3-6. (in Russian)
12. Solovieva EV, Yusova Zh Yu, Ivanova MA. Involution changes of the skin and microcirculatory bed. *Scientific Bulletin of the Belgorod state University. Russian Journal. Series: Medicine. Pharmacy*. 2012;22-2(141):97-100. (in Russian)
13. Alam M, Dover JS, eds. *Non-surgical skin tightening and lifting*. Elsevier Health Sciences; 2008.
14. Karagadyan AD. Autologous platelet-rich-plasma in correction of involutional skin changes. (Electronic resource). URL: <https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/250/AVTOREFER-AT-v-pechat.pdf> (access date: 02.10.2020) (in Russian)
15. Mikhailova NP. Correction of age-related facial changes in patients with excess fat deposits in the submandibular zone and ptosis of the lower third of the face. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal*. 2011;(2):105-10. (in Russian)
16. Razumovskaya EA. Mapping the upper third of the face: the possibility of optimizing the results of botulinum therapy. *Injection Methods in Cosmetology. Russian Journal*. 2015;(2):76-88. (in Russian)
17. Papel ID, ed. *Facial Plastic and Reconstructive Surgery*. Thieme; 2009.
18. Shepitko VI, Eroshenko GA, Lisachenko OD. Age-related aspects of human facial skin structure. *The World of Medicine and Biology*. 2013;40(3-2):091-7. (in Russian)
19. Gubanova EI. Involutional changes in the skin of the lower third of the face in women (clinical and functional study). (Electronic resource). URL: <http://vak1.ed.gov.ru/common/img/uploaded/files/vak/2010/announcements/medicin/28-06/GubanovaEI.pdf> (access date: 02.10.2020) (in Russian)
20. Saromytskaya AN, Atamanov VV. Multifocal Dysport therapy in the periorbital area. *Clinical Pharmacology and Therapy. Russian Journal*. 2017;26(4):39-44. (in Russian)
21. Glogau RG. Aesthetic and anatomic analysis of the aging skin. *Semin Cutan Med Surg*. 1996;15(3):134-8.
22. Vavilov AA. Differential therapy of premature ageing and photo-damage to the skin skybusters and retinoids: thesis. (Electronic resource). URL: <https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/dfc/dissertatsiya-Vavilova.pdf> (access date: 02.10.2020) (in Russian)
23. Logina AV, Supilnikov AA, Antipov EV. Possibilities of the method of computer capillaroscopy for studying the structure of capillaries of the skin of the hands after exposure to glycolic acid. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health. Russian Journal*. 2017;4(28):76-81. (in Russian)
24. Basalay VM, Podgaysky VN, Kvacheva ZB, Petrova DYU, et al. Autologous fibroblasts of the gingival mucosa in the correction of age-related changes in the skin of the face. *Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. Russian Journal*. 2018;(4):56. (in Russian)
25. Barrera JE, Adame MJ, Lospinoso JA, Beachkofsky TM. Efficacy of laser resurfacing and facial plastic surgery using age, Glogau, and Fitzpatrick rating. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018;6(10):e1740.
26. Vladimirov VV, Karagedyan AD, Sanchez EA. Correction of age-related changes in the facial skin by exposure to electromagnetic radiation of polychromatic red light in the range of 618-633 nm (interim results). *Clinical Dermatology and Venereology. Russian Journal*. 2015;14(3):22-8. (in Russian)
27. Gubanova EI, Zakirova GSh, Starovatova PA, Vavilova AA. *Combined methods of cosmetological correction. Classification of aging in evidence-based cosmetology*. Brand book. Expert assessment of industry development. 2020;136-143 (Electronic resource). URL: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:TPpexDzHn7sJ:https://mgupp.ru/repo/downloadFile.php%3Fid%3D0x80F1000C299AE95F11E-A90B1041B6238+&cd=1&hl=ru&ct=clnk&gl=ru> (access date: 07.10.2020) (in Russian)
28. Kerscher M, Agsten K, Kravtsov M, Prager W. Effectiveness evaluation of two volumizing hyaluronic acid dermal fillers in a controlled, randomized, double-blind, split-face clinical study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;29(10):239-47.
29. Carruthers A, Carruthers J, Hardas B, Kaur M, Goertelmeyer R, Jones D, et al. A validated lip fullness grading scale. *Dermatol. Surg*. 2008;34(Suppl. 2):S161-6.
30. Glogau RG. Chemical peeling and aging skin. *J Geriatric Dermatol*. 1994;2(1):30-5.
31. Sadick N. Evaluation of safety and efficacy of using venus freeze® system for wrinkles and rhytides treatment a post marketing study. Health & Medicine. (Electronic resource). URL: <https://pdfslide.net/health-medicine/evaluation-of-safety-and-efficacy-using-venus-freeze-by-dr-neil-sadick.html> (access date: 12.08.2020)].
32. Shoshani D, Markovitz E, Monstrey S, Narins D. The modified Fitzpatrick wrinkle scale: a clinical validated measurement tool for nasolabial wrinkle severity assessment. *Dermatol Surg*. 2008;34(Suppl. 1):85-91.
33. Buranasirin P, Pongpirul K, Meeaphansan J. Development of a global subjective skin aging assessment score from the perspective of dermatologists. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):364.
34. Kolgunenko II. *Fundamentals of Gerontotechnology*. Moscow: Medicina; 1974. (in Russian)

ХРОНИКА

Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов им. А.И. Пospelova (МОДВ основано 4 октября 1891 г.)

**Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Dermatovenereology and Cosmetology Society
(MDVS was founded on October 4, 1891)**

Бюллетень заседания Московского общества дерматовенерологов № 1139

15 сентября 2020 г. на базе Клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова состоялось очередное, 1139-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов им. А.И. Пospelova.

В очном формате настоящее заседание проводилось впервые за последние 6 мес (19 мая проведено заседание МОДВ № 1138 в онлайн-режиме).

На заседании присутствовало около 130 участников, в том числе 87 членов МОДВ.

В Президиуме конференции: член-корреспондент РАН проф. А.А. Кубанов, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова проф. О.Ю. Олисова, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ канд. мед. наук А.Б. Яковлев.

В Повестке дня заседания были следующие вопросы:

1. Выборы Председателя МОДВ.
2. Выборы Правления МОДВ.
3. Приём новых членов МОДВ.

Доклады

В номинации «Разбор клинических случаев» представлено клиническое наблюдение «Кератодермия Унны–Тоста», соавторы Колесова Ю.В. (докладчик), Грабовская О.В.

В номинации «Научные доклады» представлено 3 доклада:

- «Кожные высыпания при COVID-19»: докладчик – проф. Масюкова С.А., содокладчики проф. Гладыш В.В., Ильина И.В., МИНО МГУПП;
- «Малассезиозы»: докладчик – доцент Ольховская К.Б., МГМСУ им. Евдокимова;
- «Аногенитальная локализация склеродермий»: докладчик – проф. Снарская Е.С., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Выборы Председателя МОДВ

На должность Председателя МОДВ выдвинута кандидатура профессора О.Ю. Олисовой.

В соответствии с Уставом МОДВ проводится голосование среди действующих членов МОДВ прямым открытым голосованием: подано голосов «за» – 87, против нет, воздержавшихся нет.

Профессор О.Ю. Олисова утверждается в должности Председателя МОДВ *единогласно*.

Выборы Правления МОДВ

Председатель Правления – Олисова О.Ю.

Члены Правления МОДВ: Бурова С.А., Тамразова О.Б., Знаменская Л.Ф., Савенков В.В., Снарская Е.С., Новоселов А.В., учёный секретарь – Яковлев А.Б.

Проведено прямое открытое голосование: «за» – 87, против нет, воздержавшихся нет.

Состав Правления МОДВ утверждается *единогласно*.

Приём новых членов в ряды МОДВ

На 15 сентября 2020 г. на членство в МОДВ подано 44 заявления от ординаторов Московских дерматовенерологических кафедр (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, ГНИЦК, ЦГМА УД Президента РФ и др.), а также от врачей разных дерматологических учреждений г. Москвы.

В случае большого количества желающих вступить в МОДВ Устав организации позволяет проводить голосование единым списком. Учёный секретарь МОДВ А.Б. Яковлев зачитал список кандидатов в члены МОДВ с указанием фамилии, имени, отчества и места работы (учёбы) кандидата.

Проводится прямое открытое голосование среди действующих членов МОДВ: подано голосов «за» – 60, против нет, воздержавшихся нет.

Список новых членов МОДВ утверждается *единогласно*.

С этого момента на заседании МОДВ-1139 присутствует 131 член общества.

Клиническая часть заседания

Представлен клинический случай «Кератодермия Унны–Тоста», соавторы Колесова Ю.В. (докладчик), Грабовская О.В.

Кератодермия Унны–Тоста (*син.*: врождённый ихтиоз ладоней и подошв, врождённая ладонно-подошвенная кератома, синдром Унны–Тоста) – генодерматоз, наследуемый по аутосомно-доминантному типу и характеризующийся диффузным избыточным ороговением кожи ладоней и подошв, которое развивается на 1–2-м году жизни.

При кератодермии Унны–Тоста имеется дефект гена *KRT1*, кодирующий белок кератин 1.

Клиническая картина характеризуется массивными роговыми наслоениями (гладкие, жёлтого цвета, с резко очерченным краем и эритематозным венчиком по периферии) на ладонях и подошвах. У отдельных



больных наблюдается утолщение и деформация ногтевых пластинок, отмечается локальный гипергидроз, редко – множественные липомы, дистрофия роговицы; описаны случаи развития остеопороза и остеолита фаланг, деформирующего артроза межфаланговых суставов.

Представлен случай кератодермии Унты–Тоста у пациентки в возрасте 22 лет, страдающей данным заболеванием с 3-месячного возраста, которой проводилась локальная ПУВА-терапия из 7 сеансов с последующим назначением Неотигазона по 35 мг/сут. Получена выраженная положительная динамика.

Научные доклады

1. Кожные проявления при COVID-19

Гладько В.В., Масюкова С.А., Ильина И.В., Медицинский институт непрерывного образования, кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Первые сведения о новой коронавирусной инфекции появились в декабре 2019 г. В этот период времени клинические проявления данного заболевания были от-

мечены у населения Китайской Народной Республики (в частности, у жителей г. Ухань, провинция Хубей).

Наиболее распространённые клинические проявления инфекции COVID-19:

- острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей);
- пневмония без дыхательной недостаточности, без двустороннего поражения лёгких (двусторонняя вирусная или вирусно-бактериальная пневмония);
- острый респираторный дистресс-синдром развивается у 3–4% пациентов (пневмония с острой дыхательной недостаточностью);
- сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок;
- ДВС-синдром, тромбозы и тромбоэмболия.

Характер и распределение кожных проявлений COVID-19: пятнисто-папулёзные и папуло-везикулёзные высыпания, болезненные акральные красно-фиолетовые папулы, уртикарии, сетчатое ливедо.

Дерматологам и врачам других специальностей следует уделять особое внимание появлению пятнистой или пятнисто-папулёзной, везикулёзной, уртикарной или других полиморфных высыпаний на коже у взрослых и детей, чтобы не пропустить случаи инфекции COVID-19.





2. Малазезиозы

Ольховская К.Б., доцент кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Главным этиологическим фактором заболеваний считают грибы рода *Malassezia* – *M. globosa*, *M. sympodialis* и *M. restricta*. Дрожжевые и мицелиальные формы *Malassezia* spp. имеют общие антигены. Антигенные свойства неоспоримы, однако по сравнению с *Candida* spp. обладают меньшей способностью активировать Т-лимфоциты.

Нозологическое понятие современной медицинской микологии объединяет ряд патологических состояний кожи и её придатков, в патогенезе которых участвуют дрожжеподобные липофильные грибы рода *Malassezia*: отрубевидный лишай, себорейный дерматит, блефарит, наружный отит, папилломатоз папулезный сливной сетчатый Гужеро–Карто (эритрокератодермия папиллярная сетчатая Мишера).

Сравнительное изучение чувствительности грибов рода *Malassezia* к различным группам противогрибковых препаратов дало положительные результаты при использовании как производных азолов, так и тербинафина, однако достоверно значимые результаты были зарегистрированы в группах исследований, где применялся тербинафин.

3. Аногенитальная локализация склеродермии

Проф. Снарская Е.С., кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Доклад посвящён дерматозам аногенитальной локализации, которые носят характер «молчаливой» эпидемии – число больных с данной патологией неуклонно растёт. Дерматозы аногенитальной локализации нахо-

дятся на стыке специальностей дерматовенерологии, косметологии, гинекологии, урологии.

В мире, по данным Cochrane, частота дерматозов аногенитальной локализации ежегодно составляет 150–200 и 70–100 случаев на 1 млн населения для женщин и мужчин соответственно. Поражение аногенитальной зоны склероатрофическим лихеном гинекологами диагностируется в 69% случаев, косметологами – в 14%, дерматологами – в 12%, урологами – в 5%. Высокий риск озлокачествления заболевания (50%) делает эту проблему особо значимой.

Установлены основные гендерные клинко-типологические особенности поражений аногенитальной области при ограниченной склеродермии. Так, у женщин в 68,6% случаев наблюдалось обширное поражение тканей вульвы, в 21,6% – сочетанное поражение тканей вульвы и перианальной области, в 9,8% – поражение перианальной области. У мужчин поражение наружных половых органов наблюдалось в 72,7% случаев, сочетанное поражение с перианальной областью – в 27,3%.

Продемонстрирована ассоциация склероатрофических поражений аногенитальной зоны с хроническими бактериальными и вирусными инфекциями, передающимися половым путём. В 70,9% случаев выявляли бактериальный вагиноз, в 38,6% – хронический хламидиоз, хронический трихомониаз, хронический микоплазмоз.

С целью профилактики развития генитоуренального синдрома у пациентов с поражением аногенитальной локализации предложено оптимизировать стандартное лечение ограниченной склеродермии путём включения в терапевтический протокол антибиотиков, сосудистых и ферментных препаратов, эстрогенов для женщин, топических бактериофагов в сочетании с фототерапией длиной волны 660 нм. Эффективность разработанного метода лечения достигала 98%, что подтверждалось улучшением качества жизни пациентов.

Учёный секретарь МОДВ, кандидат медицинских наук
Яковлев А.Б.

ФОТОГАЛЕРЕЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Колесова Ю.В.

Ангииты кожи

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

*Представлены клинические проявления различных форм ангиитов с короткими комментариями к каждой фотографии.***Ключевые слова:** ангииты; клинические проявления.**Для цитирования:** Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Колесова Ю.В. Ангииты кожи // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(4):268-71. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48922>*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 01.10.2020

Принята к печати 12.10.2020

Teplyuk N.P., Grabovskaya O.V., Kolesova Yu.V.

Cutaneous angitis

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

*The clinical manifestations of various forms of vasculitis are presented with short comments to each photo.***Key words:** vasculitis; clinical manifestations.**For citation:** Teplyuk NP, Grabovskaya OV, Kolesova YuV. Cutaneous angitis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(4):268-71. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48922>*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.*Acknowledgments.* The study had no sponsorship.

Received 01 Oct 2020

Accepted 12 Oct 2020

I. Полиморфный дермальный ангиит

Рис. 1. Уртикарный тип; в отличие от крапивницы волдыри при уртикарном ангиите отличаются стойкостью, сохраняясь на протяжении 1–3 суток или более. Вместо выраженного зуда больные обычно испытывают жжение или чувство раздражения кожи.



Рис. 2. Пустулёзно-язвенный тип (гангренозная пиодермия). Начинается остро с фурункулоподобного элемента, который трансформируется в язвенный очаг с быстрым эксцентричным ростом за счёт распада отёчного, синюшно-красного, периферического валика. Относится к группе нейтрофильных дерматозов.

Для корреспонденции:

Колесова Юлия Владимировна, клинический ординатор 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: kolesovamsmu@gmail.com

For correspondence:

Yuliya V. Kolesova, clinical resident of the Department of Skin and Venereal Diseases n.a. V.A. Rakhmanov of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. E-mail: kolesovamsmu@gmail.com

Information about the authors:

Teplyuk N.P., <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>; Grabovskaya O.V., <https://orcid.org/0000-0002-1231-1717>; Kolesova Yu.V., <https://orcid.org/0000-0002-3617-2555>

PHOTOGALLERY

I. Полиморфный дермальный ангиит



Рис. 3. Геморрагический тип; самым типичным элементом сыпи является пальпируемая пурпура. Начинается остро, обычно после ангины, может сопровождаться лихорадкой, артралгиями, болями в животе.



Рис. 4. Папуло-нодулярный тип. Необходимо дифференцировать с папуло-некротическим туберкулёзом.



Рис. 5. Некротически-язвенный тип. Чаще всего начинается с геморрагических высыпаний, которые сопровождаются некрозами с формированием язвенных дефектов. Процесс симметричный.



Рис. 6. Гангренозная пиодермия (нетипичная локализация). Высыпания могут быть на любом участке кожного покрова (а, б), но чаще на нижних конечностях.



Рис. 7. Полиморфный тип. Сочетание геморрагического и некротически-язвенного типов.

II. Хроническая пигментная пурпура



Рис. 8. Петехиальный тип. Хронический дермальный капиллярит с исходом в стойкие буровато-жёлтые пятна гемосидероза.



Рис. 9. Экзематозный тип. Помимо петехий и гемосидероза присутствуют явления экзематизации (отёчность, разлитая гиперемия, папуловезикулы, корочки). Беспокоит зуд.

III. Ангиты дермо-гиподермальные



Рис. 10. Ливедо-ангиит. Утром окраска пятен едва заметна, а к вечеру резко усиливается. В патогенезе часто играют роль антифосфолипидные антитела, являясь факторами активации гемокоагуляции и образования тромбов.



Рис. 11. Ливедо-ангиит с изъязвлением. Часто выявляют гиперкоагуляцию, связанную с мутациями факторов свертывания крови (факторы коагуляции FII, FV, FXIII).

IV. Ангиты гиподермальные

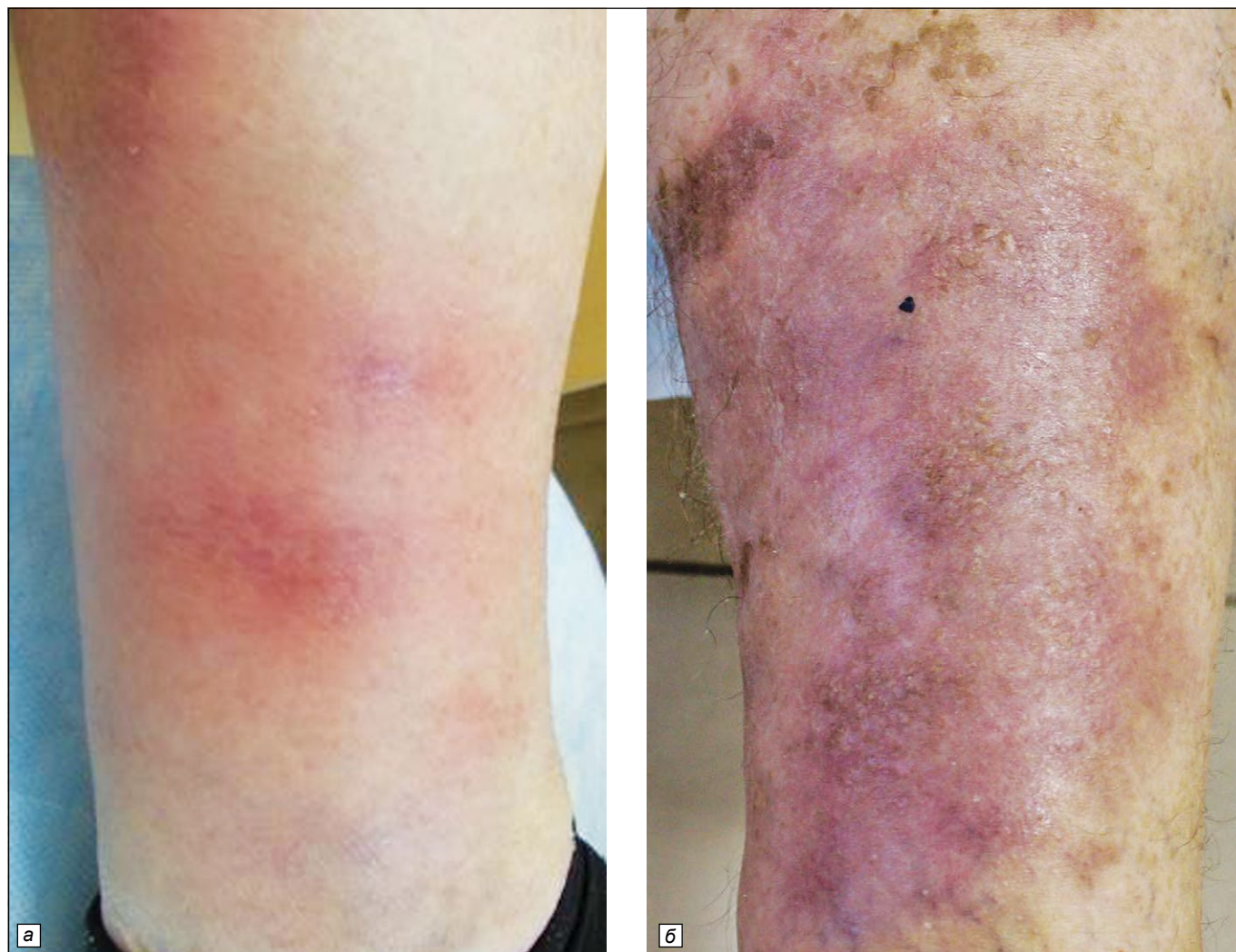


Рис. 12. Ангит узловатый (узловатая эритема).

а – острый; высыпания появляются остро на голених и сопровождаются выраженной болезненностью и фибриллитетом; *б* – хронический; отличается упорным рецидивирующим течением обычно у женщин зрелого возраста на фоне объёмных и хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.



Рис. 13. Ангит узловато-язвенный. Болеют чаще женщины зрелого возраста. Кожный процесс отличается торпидностью течения и возможными рецидивами.

ФОТОЗАДАЧА

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Каюмова Л.Н., Мишин С.А., Мак Д.В.

Множественные эритематозно-сквамозные очаги на открытых участках кожного покрова

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

Представлена фотозадача в виде множественных эритематозно-сквамозных очагов на открытых участках кожного покрова у больной 60 лет, где в качестве триггерного фактора выступает длительная инсоляция. Нозологический диагноз подтвержден гистологическим исследованием.

Для цитирования: Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Каюмова Л.Н., Мишин С.А., Мак Д.В. Множественные эритематозно-сквамозные очаги на открытых участках кожного покрова // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020;23(4):272-4. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48923>

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.10.2020

Принята к печати 12.10.2020

Teplyuk N.P., Grabovskaya O.V., Kayumova L.N., Mishin S.A., Mak D.V.

Multiple erythematous-squamous foci in visible skin areas

IM Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

The photo task in the form of multiple erythematous-squamous foci in open areas of the skin in a 60-year-old patient is described. The trigger factor for this disease was insolation. Diagnosis was verified histologically.

For citation: Teplyuk NP, Grabovskaya OV, Kayumova LN, Mishin SA, Mak DV. Multiple erythematous-squamous foci in visible skin areas. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(4):272-4. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48923>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received 04 Oct 2020

Accepted 12 Oct 2020

Больная Б., 60 лет, поступила с жалобами на высыпания на коже лица, шеи, плеч, верхней части груди и спины (рис. 1), которые возникли около года назад. Начало заболевания связывает с инсоляцией во

время отдыха. Субъективные ощущения отсутствуют, однако при снятии чешуек с поверхности высыпаний возникает болезненность. Картина гистологического исследования представлена на рис. 2.

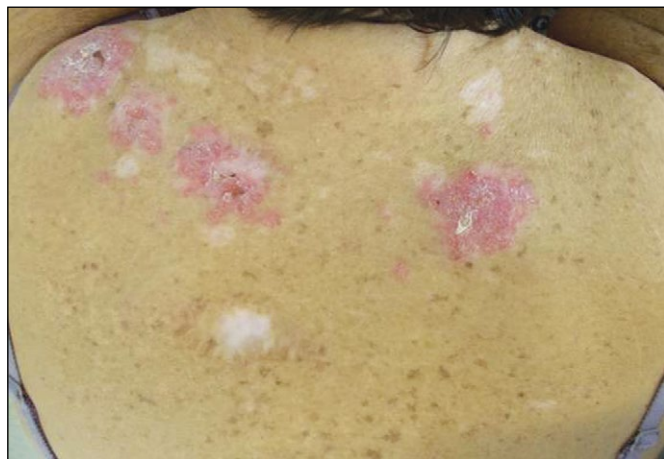


Рис. 1

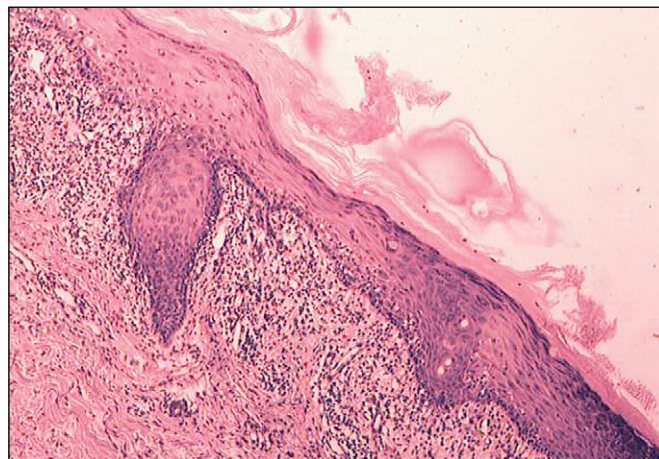


Рис. 2

Для корреспонденции:

Ляйля Наилевна Каюмова, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кожных и венерических болезней им В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: avestohka2005@inbox.ru

For correspondence:

Lyailya N. Kayumova, MD, PhD, assistant of Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: ysra1992@mail.ru

Information about the authors:

Teplyuk N.P., <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>; Grabovskaya O.V., <https://orcid.org/0000-0002-1231-1717>; Kayumova L.N. SPIN-код: 4391-9553, AuthorID: 924248

PHOTO TASK

Диагноз: дискоидная (хроническая распространённая) красная волчанка.

Гистологическое исследование. Гиперкератоз с роговой пробкой в углублении эпидермиса, вакуольная дегенерация базального слоя, отёк дермы, расширение кровеносных и лимфатических сосудов, образование лимфоцитарных инфильтратов вокруг сосудов и придатков кожи, явления васкулита.

Общие сведения. Красная волчанка (КВ) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением соединительной ткани, кожи и внутренних органов, в патогенезе которого определяющую роль играет образование аутоантител [1]. Заболеваемость кожными формами КВ составляет 4,3 случая на 100 тыс. населения [2]. Женщины страдают чаще мужчин. КВ регистрируют во всех возрастных группах, но чаще всего заболевание развивается в возрасте от 15 до 44 лет [3].

Этиопатогенетические механизмы КВ достаточно сложны и считаются многофакторными, включая аутоиммунный синдром с генетической предрасположенностью, вирусный генез болезни с участием ретровирусов, подавление клеточного иммунитета в виде дисбаланса Т- и В-лимфоцитов, формирование антиядерных антител, образование и осаждение иммунных комплексов на стенках сосудов органов и тканей с дальнейшим развитием воспалительной реакции. В качестве триггерных факторов выступают длительная инсоляция, повышенная фоточувствительность, переохлаждение, стресс, очаговая стрептококковая инфекция, вакцинация, нейроэндокринные нарушения, беременность, аборт. КВ может развиваться вследствие лекарственной терапии (гидралазин, сульфаниламиды, антибиотики, противозачаточные, противосудорожные, изониазид) [4, 5].

В рабочей классификации клинических форм КВ выделяют кожную (интегументную) и системную. К кожной (интегументной) форме относят дискоидную, диссеминированную, центробежную эритему Биетта, глубокую красную волчанку Капоши–Ирганга. Системная форма у больных различается по течению (острая, подострая, хроническая), по степени тяжести (лёгкая, среднетяжёлая, тяжёлая), по вариантам (кожно-суставной, почечный, лёгочный, неврологический). Однако в настоящее время предпочтение отдаётся классификации, представленной в Федеральных рекомендациях РОДVK-2020, в которой отсутствует понятие «диссеминированная» [6].

Клиническая картина дискоидной КВ характеризуется образованием на открытых участках кожного покрова множественных, чётко очерченных, розово-красного цвета с синюшным оттенком, неправильных очертаний плотно сидящих белых чешуек, с развитием в их зоне, начиная с центральной части в начале заболевания, фолликулярного гиперкерато-

за, а затем рубцовой атрофии. Характерны симптомы Бенъе–Мещерского (попытка снять чешуйку с поверхности бляшки сопровождается болезненностью), «дамского каблучка» (при снятии чешуек на их обратной стороне выявляются роговые шипики). При данной форме КВ вероятность её трансформации в системную КВ составляет до 10% [6].

Патогистология. Характерными для КВ гистологическими признаками являются гиперкератоз с роговыми пробками в устьях волосяных фолликулов, атрофия росткового слоя эпидермиса, вакуольная дегенерация базальных клеток, отёк и расширение сосудов сосочкового слоя дермы, лимфоцитарная инфильтрация вокруг сосудов и придатков кожи, базофильная дегенерация коллагена, отложение муцина [1, 6].

С диагностической целью проводят общий анализ крови (анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, повышение скорости оседания эритроцитов); исследуют кровь на наличие антиядерных антител, антител к двуспиральной нативной ДНК, ядерным и цитоплазматическим антигенам, фосфолипидам, компонентам системы комплемента, на антитела к гистонам. Метод прямой реакции иммунофлюоресценции биоптата кожи из очага поражения позволяет выявлять крупноглобулярные отложения иммуноглобулинов М/Г и комплемента в зоне базальной мембраны (положительный тест «волчаночной полоски») [1, 6].

Дифференциальную диагностику проводят с розацеа, себорейной экземой, фотодерматитом, псориазом, туберкулёзной волчанкой, ангиолюпоидом Брока–Потрие (телеангиэктатический вариант кожного саркоидоза), лимфоцитарной инфильтрацией Джесснера–Канофа, эритематозной (себорейной) пузырчаткой Сенира–Ашера [7].

Лечение. Терапия 1-й линии КВ с поражением кожи включает использование противомаларийных препаратов хинолинового ряда. После достижения клинического ответа больного переводят на лечение поддерживающей дозой препарата; приём препаратов может продолжаться до 2–3 лет в зависимости от активности заболевания и степени поражения внутренних органов. При распространённых высыпаниях и признаках системности назначают системные глюкокортикостероиды в комбинации с противомаларийными препаратами. В качестве местного лечения применяют глюкокортикостероидные фторсодержащие мази, при отсутствии эффекта – ингибиторы кальциневрина (такролимус 0,1%, пимекролимус 1%) [6].

Профилактика. Больные должны находиться под диспансерным наблюдением дерматолога и ревматолога. Один раз в полгода необходима консультация офтальмолога во избежание развития ретинопатии при приёме антималярийных препаратов.

В весенне-летний период показан профилактический приём хинолиновых препаратов. Рекомендуется проводить санацию очагов хронической инфекции; исключить воздействие УФ-облучения на кожу, т.к. возможна трансформация кожной формы в системную; использовать фотозащитные кремы с SPF50 за 30 мин до выхода на улицу, шляпу, одежду с длинными рукавами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трофимов П.Н., Антонова О.В., Швырев Д.Н., Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Кожные формы красной волчанки: патогенез, клиника, диагностика, терапия // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;(5):24-33.
2. Durosaro O., Davis M.D., Reed K.B., Rohlinger A.L. Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965–2005: a population-based study. *Arch Dermatol*. 2009;145(3):249-53.
3. Rees F., Doherty M., Grainge M.J., Lanyon P., Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology*. 2017;56(11):1945-61.
4. Werth V.P. Cutaneous lupus: insights into pathogenesis and disease classification. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(3):200-4.
5. Gronhagen C.M., Fored C.M., Linder M., Granath F., Nyberg F. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. *Br J Dermatol*. 2012;167(2):296-305.
6. Клинические рекомендации. *Красная волчанка*. М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2020.
7. Kuhn A., Sticherling M., Bonsmann G. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(12):1124-37.

REFERENCES

1. Trofimov PN, Antonova OV, Shvyrev DN, Khairutdinov VR, Belousova IE, Samtsov AV. Cutaneous lupus erythematosus: pathogenesis, clinical pattern, diagnostics, therapy. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal*. 2015;(5):24-33. (in Russian)
2. Durosaro O, Davis MD, Reed KB, Rohlinger AL. Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965–2005: a population-based study. *Arch Dermatol*. 2009;145(3):249-53.
3. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology*. 2017;56(11):1945-61.
4. Werth VP. Cutaneous lupus: insights into pathogenesis and disease classification. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(3):200-4.
5. Gronhagen CM, Fored CM, Linder M, Granath F, Nyberg F. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. *Br J Dermatol*. 2012;167(2):296-305.
6. Clinical recommendations. *Lupus erythematosus*. Moscow: Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists; 2020. (in Russian)
7. Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(12):1124-37.