

Научно-практический журнал

---

# РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Том 24

1.2021

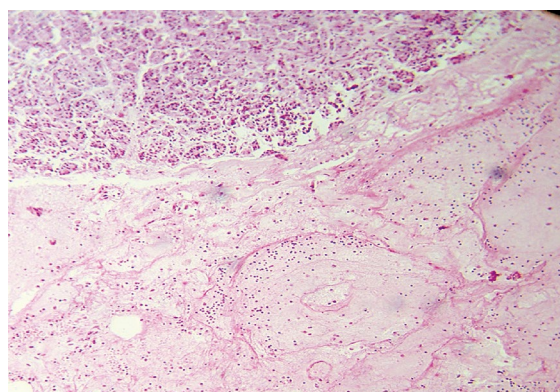
---

# RUSSIAN JOURNAL OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Vol. 24

1.2021

---



Синдром Лайелла (стр. 25)

Новое в молекулярно-генетической  
диагностике лимфом кожи

Патомимия: междисциплинарная  
проблема

Онихомикоз у больных псориазом

Лимфомы кожи (фотогалерея)

ISSN 1560-9588



9 771560 958001

[www.eco-vector.com](http://www.eco-vector.com)

  
ЭКО • ВЕКТОР

## УЧРЕДИТЕЛЬ

- ОАО «Издательство "Медицина"»

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

## ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н  
E-mail: info@eco-vector.com  
WEB: https://eco-vector.com

## РЕКЛАМА

Email: sapsay@eco-vector.com  
Тел.: +7 495 308 83 89

## РЕДАКЦИЯ

### Зав. редакцией

Игорь Александрович Скляник  
Email: rjdv@eco-vector.com  
Тел.: +7 495 409 8 309

## ПОДПИСКА

www.journals.eco-vector.com  
www.akc.ru  
www.pressa-rf.ru  
www.rjsvd.com

## ИНДЕКСАЦИЯ

- RSCI (Web of Science)
- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory

*Научно-практический рецензируемый медицинский журнал адресован дерматовенерологам, косметологам, урологам, гинекологам, педиатрам и другим специалистам. В журнале освещаются проблемы дерматологии, венерологии, дерматоонкологии, дерматокосметологии, урогенитальных инфекций.*

*Журнал входит в ПЕРЕЧЕНЬ ВАК рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук*

## Оригинал-макет

подготовлен в издательстве «Эко-Вектор Ай-Пи».

Литературный редактор: М.Н. Шошина  
Переводчик: А.А. Богачёв  
Корректор: М.Н. Шошина  
Вёрстка, обработка графического материала: С.М. Мешкорудникова

Сдано в набор 20.04.2021  
Подписано в печать 24.05.2021  
Опубликовано 01.06.2021  
Формат 60×88%. Печать офсетная.  
Печ. л. 13,25. Усл. печ. л. 13,32.  
Уч.-изд. л. 7,23. Тираж 500 экз.  
Заказ № 1-4308-lv.

© ООО «Эко-Вектор Ай-Пи», 2021

ISSN 1560-9588 (Print)  
ISSN 2412-9097 (Online)

# РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Том 24 | Выпуск 1 | 2021

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Выходит один раз в два месяца  
Основан в 1998 году

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Олисова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

## Заместитель главного редактора

Снарская Елена Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>

## Ответственный секретарь

Ломоносов Константин Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4580-6193>

## Научный редактор

Теплюк Наталия Павловна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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. ЛОТТИ Т. (Италия), проф. ЛЕПСЕЛТЕР Д. (Израиль), проф. МАЕВСКИЙ С. (Польша), проф. ОРЕНШТЕЙН А. (Израиль), проф. РУБИНС А. (Латвия), проф. РУЖИЧКА Т. (Германия), проф. ХАЧИКЯН Х.М. (Республика Армения)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://rjsvd.com/>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».



## FOUNDER

- Izdatel'stvo Meditsina

The journal is registered with the Press Committee of the Russian Federation. Certificate of registration No. 015912 of March 28, 1997.

## PUBLISHER

### Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky pereulok, Saint Petersburg, 191186, Russian Federation  
E-mail: [info@eco-vector.com](mailto:info@eco-vector.com)  
WEB: <https://eco-vector.com>

## ADVERTISE

Email: [sapsay@eco-vector.com](mailto:sapsay@eco-vector.com)  
Phone: +7 495 308 83 89

## EDITORIAL

### Executive editor

Igor A. Sklyanik  
Email: [rjdv@eco-vector.com](mailto:rjdv@eco-vector.com)  
Phone: +7 495 409 8 309

## SUBSCRIPTION

[www.journals.eco-vector.com](http://www.journals.eco-vector.com)  
[www.akc.ru](http://www.akc.ru)  
[www.pressa-rf.ru](http://www.pressa-rf.ru)  
[www.rjsvd.com](http://www.rjsvd.com)

## OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory for all published articles

## INDEXATION

- Russian Science Citation Index (WoS)
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory

*The peer-review medical journal is addressed to dermatovenerologists, cosmetologists, urologists, gynecologists, pediatricians and other specialists. The journal covers the problems of dermatology, venereology, dermatooncology, dermatocosmetology, and urogenital infections.*

## TYPESET

complete in Eco-Vector  
Copyeditor: *M.N. Shoshina*  
Translator: *A.A. Bogachev*  
Proofreader: *M.N. Shoshina*  
Layout editor: *S.M. Meshkorudnikova*

Put in a set: April 20, 2021  
Signed to the press: May 24, 2021  
Published: June 1, 2021  
Format 60×88 %. Offset printing.  
Printed sheet 13.25.  
Circulation of 500 copies. Free price.

ISSN 1560-9588 (Print)  
ISSN 2412-9097 (Online)

# RUSSIAN JOURNAL OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Volume 24 | Issue 1 | 2021

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

ISSN Key-title: Rossijskij žurnal kožnyh i veneričeskikh boleznej  
Founded in 1998

## EDITOR-IN-CHIEF

**Olga Yu. Olisova**, MD, PhD, DSc, prof. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

## DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

**Elena S. Snarskaya**, MD, PhD, DSc, prof. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>

## EXECUTIVE EDITOR

**Konstantin M. Lomonosov**, MD, PhD, DSc, prof. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4580-6193>

## SCIENTIFIC EDITOR

**Natalia P. Teplyuk**, MD, PhD, DSc, prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>

## 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)

## EDITORIAL 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 EDITORIAL COUNCIL

prof. **Vladimir P. Adaskevich** (Belarus), prof. **Ekaterina Burova** (UK), prof. **Andreas Wollenberg** (Germany), prof. **Pierre Wolkenstein** (France), prof. **Uwe Gielert** (Germany), prof. **Marius Anton Ionescu** (France), prof. **Torcello 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 editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://rjsvd.com/> Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.



# СОДЕРЖАНИЕ

---

## КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

*И.В. Звездина*

Первичные рубцовые алопеции: обзор литературы ..... 5

*Ю.А. Крахалева, А.В. Колерова, Е.Д. Сорокина, Д.А. Микаилова, Ю.М. Криницына, П.Н. Филимонов, И.Г. Сергеева*

Возможности ультразвукового исследования кожи в ведении пациентов с локализованной склеродермией ..... 17

*А.Б. Кривошеев, Т.В. Ермаченко, П.П. Хавин, И.А. Кривошеева, Д.В. Морозов*

Синдром Лайелла, спровоцированный наружным применением лекарственных средств ..... 25

*О.Ю. Олисова, Е.В. Грекова, Д.В. Залетаев, Е.А. Алексеева*

Оптимизация молекулярно-генетического метода диагностики ранних стадий грибовидного микоза. . . 35

*С.И. Суркичин, Л.С. Круглова, И.А. Аполихина, Р.Ю. Майоров, М. Avin*

Современные представления о склерозирующем лихене вульвы ..... 45

*Н.Г. Кочергин, И.С. Максимов*

Распространённость и этиология онихомикоза у больных псориазом: одноцентровое исследование . . . 53

*О.Ю. Олисова, Н.П. Теплюк, Л.Н. Каюмова, Л.М. Смирнова, Е.М. Анпилогова, А.С. Никулина*

Патомимия: диагностическая проблема на стыке двух специальностей ..... 61

*Н.П. Теплюк, А.С. Пирогова*

Инверсные акне: клиническое наблюдение ..... 71

*А.С. Быканов, Е.С. Снарская*

Микронидлинг в терапии симптомокомплекса постакне ..... 79

## КОСМЕТОЛОГИЯ

*Е.В. Иконникова, Н.Е. Мантурова, Л.С. Круглова*

Отсроченная воспалительная реакция на филлеры на основе гиалуроновой кислоты на фоне гриппоподобного заболевания ..... 93

## ФОТОГАЛЕРЕЯ

*О.Ю. Олисова, Е.В. Грекова, Н.Г. Чернова*

Лимфомы кожи ..... 101

# CONTENTS

---

## CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

*I.V. Zvezdina*

Primary cicatricial alopecia: a literature review ..... 5

*Yu.A. Krakhlyova, A.V. Kolerova, E.D. Sorokina, D.A. Mikailova, Yu.M. Krinitsyna, P.N. Filimonov, I.G. Sergeeva*

Possibilities of skin ultrasound examination in the management of patients with localized scleroderma ..... 17

*A.B. Krivosheev, T.V. Ermachenko, P.P. Khavin, I.A. Krivosheeva, D.V. Morozov*

Lyell's syndrome, triggered by topical use of drugs ..... 25

*O.Yu. Olisova, E.V. Grekova, E.A. Alekseeva, D.V. Zaletayev*

Optimization of the molecular genetics for the diagnosis of early mycosis fungoides ..... 35

*S.I. Surkichin, L.S. Kruglova, I.A. Apolikhina, R.Y. Mayorov, M. Avin*

Modern ideas about the sclerosing lichen of the vulva ..... 45

*N.G. Kochergin, I.S. Maximov*

Prevalence and etiology of onychomycosis in patients with psoriasis: a single-center study ..... 53

*O.Yu. Olisova, N.P. Teplyuk, L.N. Kayumova, L.M. Smirnova, E.M. Anpilogova, A.S. Nikulina*

Self-induced dermatosis: a diagnostic problem at the intersection of two specialties ..... 61

*N.P. Teplyuk, A.S. Pirogova*

Clinical case of acne inversa ..... 71

*A.S. Bykanov, E.S. Snarskaya*

Microneedling in the threatment of post-acne symptom complex ..... 79

## COSMETOLOGY

*E.V. Ikonnikova, N.E. Manturova, L.S. Kruglova*

Delayed inflammatory reaction of hyaluronic acid fillers against the background of flu-like illness. .... 93

## PHOTOGALLERY

*O.Yu. Olisova, E.V. Grekova, N.G. Chernova*

Skin lymphomas. .... 101

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv58729>

# Первичные рубцовые алопеции: обзор литературы

© И.В. Звездина

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Термин «рубцовая алопеция» используется для определения процесса необратимой утраты волос, обусловленной повреждением эпителиальных стволовых клеток области bulge и гибелью волосяных фолликулов с последующим рубцеванием. В зависимости от механизма деструкции волосяного фолликула рубцовые алопеции подразделяют на первичные и вторичные. Первичные рубцовые алопеции с учётом характера воспалительного инфильтрата подразделяют на четыре группы — лимфоцитарные, нейтрофильные, смешанные и группу с неспецифическим инфильтратом.

В обзоре литературы представлены основные клинические, гистологические и дерматоскопические признаки различных видов первичных рубцовых алопеций.

**Ключевые слова:** рубцовая алопеция; клинические проявления; гистологические признаки; дерматоскопические признаки; обзор литературы.

**Для цитирования:**

Звездина И.В. Первичные рубцовые алопеции: обзор литературы // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 1. С. 5–16.  
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv58729>

Рукопись получена: 30.12.2020

Рукопись одобрена: 03.03.2021

Опубликована: 01.06.2021

# Primary cicatricial alopecia: a literature review

© Irina V. Zvezdina

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

The term cicatricial alopecia results from irreversible damage to epithelial stem cells located in the bulge region of the hair follicle with subsequent scarring. Based on the mechanism involved in follicular destruction, cicatricial alopecia is divided into primary and secondary forms. Primary cicatricial alopecia are divided into four groups according to their prominent inflammatory infiltrate: with lymphocytic, neutrophilic, mixed or nonspecific cell inflammation pattern.

The review presents the main clinical, histological and dermatoscopic signs of various types of primary cicatricial alopecia.

**Keywords:** cicatricial alopecia; clinical manifestations; histological signs; dermatoscopic signs; literature review.

**For citation:**

Zvezdina IV. Primary cicatricial alopecia: a literature review. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(1):5–16.  
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv58729>

Received: 30.12.2020

Accepted: 03.03.2021

Published: 01.06.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Термин алопеция (от *греч.* alopeх — лиса) был впервые введён для обозначения диффузного выпадения волос. В последующем этот термин начали использовать для очагового и других видов облысения [1]. Выделяют две основные группы алопеций — рубцовые и нерубцовые.

Термин «рубцовая алопеция» используется для определения процесса необратимой утраты волос, обусловленной повреждением эпителиальных стволовых клеток области *bulge* и гибелью волосяных фолликулов в результате воспаления или другого патологического процесса, который завершается рубцеванием [2].

В зависимости от первичности вовлечения в патологический процесс волосяного фолликула можно рассматривать две большие гетерогенные группы расстройств, включающих первичные и вторичные состояния рубцовых алопеций.

Согласно классификации рубцовых алопеций, предложенной Североамериканской ассоциацией исследователей волос (North American Hair Research Society NAHRS; 2001), выделяют четыре группы *первичных* рубцовых алопеций с учётом характера воспалительного инфильтрата [3, 4]:

- I. Лимфоцитарные:
  - 1) дискоидная красная волчанка;
  - 2) фолликулярный красный плоский лишай:
    - а) классическая форма;
    - б) фронтальная фиброзная алопеция;
    - в) синдром Грехема—Литтла—Лассуэра;
  - 3) классическая псевдопелада (псевдопелада Брока);
  - 4) центральная центробежная рубцовая алопеция;
  - 5) фолликулярный декальвирующий шиповидный кератоз.
- II. Нейтрофильные:
  - 1) декальвирующий фолликулит;
  - 2) расслаивающий целлюлит/фолликулит (абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит головы).
- III. Смешанные:
  - 1) келоидный фолликулит;
  - 2) некротический фолликулит (*acne necrotica*);
  - 3) эрозивный пустулёзный дерматоз.
- IV. Группа рубцовых алопеций с неспецифическим инфильтратом.

## ПЕРВИЧНЫЕ РУБЦОВЫЕ АЛОПЕЦИИ С ЛИМФОЦИТАРНЫМ ИНФИЛЬТРАТОМ

### Дискоидная красная волчанка

Аутоиммунное заболевание неясной этиологии с выраженной фоточувствительностью. Чаще возникает у взрослых женщин, как правило, в период между 20 и 40 годами жизни. Более чем у половины пациентов

волосистая часть головы поражается в первую очередь и в 11–20% случаев остаётся единственной локализацией заболевания. Пациенты часто жалуются на усиленное выпадение волос, зуд, жжение, повышенную чувствительность кожи головы [5].

При дебюте типичной дискоидной красной волчанки волосистой части головы наблюдается чётко отграниченная эритематозная, слабо инфильтрированная, покрытая крепко прилегающими к поверхности гиперкератотическими чешуйками с неравномерно расположенными фолликулярными роговыми пробками бляшка. При поскабливании очага, которое сопровождается болезненностью (симптом Бенъе—Мещерского), чешуйки с трудом отделяются с поверхности. Со временем очаг приобретает синюшный оттенок, и в центральной части развивается атрофия кожи с алопецией. Кожа становится гладкой, блестящей, истончённой, без устьев волосяных фолликулов, с телеангиэктазиями и участками дисхромии [6].

### Гистологическая картина

При дискоидной красной волчанке в эпидермисе обнаруживают разлитой и фолликулярный гиперкератоз, вакуольную дистрофию клеток базального слоя (патогномоничный признак). Участки акантоза сменяются истончённым мальпигиевым слоем. В старых очагах отчётлива атрофия эпидермиса. Вокруг волосяных фолликулов, сальных желёз и сосудов имеются инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоцитов и небольшого количества плазматических клеток, гистиоцитов и макрофагов. В области инфильтратов коллагеновые и эластические волокна разрушены, на остальных участках дерма разрыхлена вследствие отёка [7].

Прямая реакция иммунофлюоресценции демонстрирует отложение иммуноглобулина G (IgG) и C3-комплемента вдоль базальной мембраны как кожного, так и фолликулярного эпителия: у 60–80% пациентов тест «волчаночной полоски» положительный, у 15–45% выявляются антиядерные антитела. При кожных формах красной волчанки могут вырабатываться аутоантитела. У больных дискоидной красной волчанкой наблюдается образование антител анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B и анти-*annexin-1* [8].

### Дерматоскопическая картина

Характерными дерматоскопическими признаками дискоидной красной волчанки на коже волосистой части головы в активной фазе чаще всего являются [9, 10]:

- толстые древовидные сосуды;
  - большие жёлтые точки (фолликулярные роговые пробки);
  - пятнистая коричневая пигментация.
- В неактивных очагах:
- белые зоны (участки атрофии);
  - склероз устьев волосяных фолликулов.

## Фолликулярный красный плоский лишай

В литературе описано три формы фолликулярного красного плоского лишая (КПЛ) — классический фолликулярный КПЛ, синдром Грехема–Литтла–Лассуэра, фронтальная фиброзная алопеция.

Классическая форма фолликулярного КПЛ чаще всего наблюдается в возрасте 40–60 лет у европейских женщин. Локализуется на коже волосистой части головы, чаще всего в области макушки. У 30% пациентов высыпания локализуются вне головы — на других участках кожи и слизистых оболочках [11].

*Фолликулярный, или острокопечный, КПЛ* (lichen planopilaris) характеризуется мелкими фолликулярными коническими, сгруппированными или расположенными точечно папулами, фиолетово-коричневого цвета с роговыми пробками в центре, перифолликулярной эритемой и шелушением, которые в острой фазе часто сопровождаются зудом, жжением, болезненностью и повышенной чувствительностью кожи. Заболевание прогрессирует медленно, сопровождается потерей волос и образованием участков атрофии и рубцовой алопеции мультифокального или диффузного характера. Типичные папулы КПЛ встречаются редко. Началом заболевания может быть ониходистрофия. Характерными для КПЛ являются дорсальный птеригиум и трахионихия [12].

*Синдром Грехема–Литтла–Лассуэра* сочетает в себе триаду признаков — рубцовую алопецию кожи волосистой части головы, нерубцовую алопецию подмышечных впадин и лобка и наличие на коже туловища и конечностей острокопечных фолликулярных папул с роговым шипиком в центре [13].

*Фронтальная фиброзная алопеция* представляет особую форму фолликулярного КПЛ, имея с ним не только клинические и гистологические сходства, но и некоторые отличия. Заболевание впервые было описано в 1994 г. S. Kossard [14] как новый тип рубцовой алопеции. Клинически проявляется рецессией лобно-теменной границы роста волос, углублением лобно-височных залысин, поредением волос в височной области с развитием рубцовой атрофии кожи в очагах поражения [15]. Кожа в зоне облысения глянцевая на вид, имеет равномерный бледный оттенок, атрофия кожи в очагах носит умеренный характер и клинически может быть малозаметной, что часто вызывает сложности при постановке диагноза. При осмотре пациенток обращает на себя внимание формирование залысин «по мужскому типу», однако не является тяжёлым вариантом андрогенетической алопеции (как предполагалось ранее) [16]. Характерным является также истончение и поредение бровей, преимущественно латеральной части. Потеря бровей наблюдается примерно у 80% больных; вместе с бровями могут выпадать ресницы [17, 18]. Фронтальной фиброзной алопеции свойственно медленное прогрессирующее течение.

Заболевание чаще выявляется у европеоидных женщин, реже встречается у чернокожих женщин и редко у азиатов [19]. В настоящее время появились сообщения о развитии фронтальной фиброзной алопеции не только у женщин в постменопаузальном, но и пременопаузальном периоде, а также у мужчин [20].

Фронтальная фиброзная алопеция рассматривается большинством исследователей как специфическое аутоиммунное заболевание, при котором Т-лимфоциты нацелены на фолликулярные антигены с последующим разрушением стволовых клеток волосяного фолликула, вовлечением медиаторов воспаления b-FGF и TGFβ, ответственных за активацию фибробластов. Не исключается роль рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPARγ), в разрушении пилосебацейного комплекса [21].

### Гистологическая картина

При гистологическом исследовании в активной фазе наблюдается полосовидный субэпидермальный лимфоцитарный инфильтрат, «охватывающий» верхнюю часть волосяного фолликула в области перешейка, в то время как давно существующие очаги в основном характеризуются гипотрофией/атрофией сальных желёз и мышц, поднимающих волос, перифолликулярным фиброзом и необратимым разрушением фолликула с перифолликулярной гиалинизацией [13].

В эпидермисе — ортогиперкератоз, клиновидный гипергранулёз, акантоз в виде «зубьев пилы», вакуолизация цитоплазмы и апоптоз клеток базального слоя [12].

### Дерматоскопическая картина

При дерматоскопическом исследовании наиболее часто выявляются перифолликулярное шелушение (гиперкератоз) и чешуйки, охватывающие волос в виде цилиндра. Реже встречается перифолликулярная эритема с лиловым оттенком, розово-молочные области с отсутствием устьев волосяных фолликулов, «белые точки», перекрученные (pili torti) или сгруппированные в один фолликул волосы (tufted hairs) [10].

### Идиопатическая псевдопелада Брока

Редкое заболевание, характеризующееся появлением очагов облысения с признаками атрофии кожи. Этиология дерматоза остаётся до сих пор неизвестной. Основная теория патогенеза фокусируется на теориях отсутствия стволовых клеток и деструкции сальных желёз. Однако некоторые авторы [22] считают, что приобретённый иммунитет, заражение инфекцией *Borrelia burgdorferi* и старение фолликулярных стволовых клеток также играют важную роль в развитии заболевания [23]. О генетической роли в развитии данной нозологии может говорить наличие семейных случаев заболевания.

Псевдопелада Брока чаще всего наблюдается у женщин старше 35 лет, хотя в литературе описаны случаи заболевания и в других возрастных группах [24]. Заболевание чаще отмечается у представителей европеоидной расы. Псевдопелада Брока может наблюдаться как самостоятельное заболевание, так и в качестве осложнения некоторых других заболеваний.

L. Amato и соавт. [25] утверждают, что данный процесс не может рассматриваться в качестве отдельной нозологической единицы, потому что у 66,6% пациентов это конечная стадия других хронических воспалительных заболеваний, таких как красный фолликулярный лишай и дискоидная красная волчанка. Идиопатические случаи составляют примерно 10% и имеют отличную гистологическую картину [22].

### **Гистологическая картина**

Гистологически при псевдопеладе Брока определяются перифолликулярный и периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат, прежде всего на уровне фолликулярной воронки, а также потеря эпителия сальной железы и фибротические тяжи в подкожно-жировой клетчатке без перехода границ или фолликулярных пробок. Красители для эластана помогают различить псевдопелладу (стойкие эластиновые волокна вокруг середины волоса в фолликуле) от фолликулярного КПЛ и красной волчанки (потеря эластиновых волокон в этой локализации) [26]. На ранних этапах в дерме определяются перифолликулярные инфильтраты из лимфоцитов, гистиоцитов, иногда с примесью плазматических клеток, тканевых базофилов; возможен фолликулярный кератоз. Позднее обнаруживают истончение эпидермиса, атрофию волосных фолликулов, отсутствие или уменьшение количества сальных желёз, периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов и плазматических клеток, фрагментирование коллагеновых и эластических волокон (склерозирование дермы) [7]. Прямая реакция иммунофлюоресценции отрицательная.

### **Дерматоскопическая картина**

При дерматоскопии отмечают очаги фиброза в виде участков цвета белой слоновой кости, отсутствие устьев волосных фолликулов и специфических признаков других дерматозов (роговых пробок, шелушения и т.д.), белые точки и единичные волосы в очаге поражения [27].

Дебют псевдопеллады Брока остаётся незамеченным из-за отсутствия субъективных ощущений. Неожиданно для больного появляются очаги облысения, чаще на темени или верхней части затылка. В начальном периоде заболевания они мелкие — от 5 до 10 мм, изолированные, круглые или овальные. Эти очаги могут увеличиваться, сливаться в более крупные, неправильной формы. Кожа в зоне облысения бледно-розового или восковидного цвета, гладкая, нежная, атрофичная. По периферии очагов волосы и кожа не изменены;

характерным клиническим признаком для псевдопеллады является рост нескольких волос из одного отверстия волосного фолликула. На поражённых участках волосы легко удаляются по периферии очагов, при этом их корневая часть окутана стекловидной муфтой. Волос при выдёргивании имеет вид обгорелой спички: отмечается атрофия корня волоса, волосная луковица окаймлена бороздой. Постепенно процесс прогрессирует, захватывает новые фолликулы. Вокруг вновь поражённых волос появляется розовая каёмка, а в устье обнаруживается кератоз. По мере развития процесса волосы выпадают, а образованные на их месте рубцы располагаются рассеянно или группами. На белых атрофических рубцах не бывает шелушения, корок. При боковом освещении наблюдаются сглаженность и блеск поверхности. Постепенно разрозненные очаги сливаются и образуют участки облысения причудливой формы с резкими границами. Зоны облысения при псевдопеладе, склонные к слиянию, имеют необычное асимметричное (что послужило поводом для их сравнения со следами на снегу, очагами пламени, листком клевера) расположение. Выпадение волос имеет длительное прогрессирующее необратимое течение, иногда на протяжении 2–3 лет может развиваться тотальная рубцовая алопеция. Интенсивность образования очагов рубцовой алопеции у больных различна, процесс со временем может самопроизвольно остановиться [6].

### **Центральная центробежная рубцовая алопеция**

Заболевание встречается преимущественно у афроамериканских женщин на втором или третьем десятилетии жизни, однако в литературе имеются немногочисленные сообщения о развитии данного заболевания у мужчин. По данным разных авторов, распространённость заболевания варьирует от 2,7 до 5,6% [28, 29].

Впервые центральная центробежная рубцовая алопеция была описана в 1968 г. [30] как «алопеция горячего гребня» у чернокожих женщин Соединённых Штатов, которые выпрямляли волосы с помощью горячей расчёски и вазелина. Авторы предположили, что нагретый вазелин, нанесённый на стержни волоса, вызывал хроническое воспаление с последующей дегенерацией наружной корневой оболочки с разрушением фолликула.

При дальнейших исследованиях патогенеза заболевания было высказано предположение, что инициирующим фактором болезни может быть первичный наследственный дефект гена *ВФ* [аутосомно-доминантный тип с мутацией гена, кодирующего пептидил-аргинин-деиминазу типа III (peptidyl-arginine-deiminase, PAD13)] — фермент, который посттрансляционно модифицирует другие белки, необходимые для формирования волосного стержня [31].

Клинически процесс начинается с истончения и поредения волос в центральном участке теменной области, на фоне визуально неизменной кожи, что может имитировать клинику андрогенетической алопеции. В редких случаях может наблюдаться эритема, которая гораздо менее выражена по сравнению с другими воспалительными алопециями. В дальнейшем очаг подвергается медленно прогрессирующему симметричному, округлому, центробежно распространяющемуся рубцеванию без видимого воспаления, в зоне которого кожа телесного цвета с гладкой и блестящей поверхностью. В пределах очагов могут сохраняться островки непораженных волос. Возможны также перифолликулярная гиперпигментация и политрихия. Субъективно процесс может сопровождаться такими необязательными признаками, как гиперчувствительность, зуд или жжение [32].

### **Гистологическая картина**

Основные гистологические диагностические признаки включают пониженную плотность фолликулов с измененной фолликулярной архитектурой (отсутствие фолликулов; остатки сальных желёз в виде нескольких долек, окружающих пушковые волосы); преждевременную потерю внутренней корневой оболочки; волосные фолликулы, окруженные перифолликулярным фиброзом и слабо выраженным воспалительным инфильтратом (структуры, подобные «очкам», которые возникают из-за слияния соседних фолликулов); гиперкератоз/паракератоз в волосном канале; фолликулярную миниатюризацию. Фолликулярное воспаление обычно слабое или отсутствует [33].

### **Дерматоскопическая картина**

Специфическим признаком дерматоскопической картины центральной центробежной рубцовой алопеции является наличие перипиллярного серо-белого ореола; характерны сетчатая гиперпигментация по типу медовых сот, белые межфолликулярные неравномерно распределённые точки, нарушение соотношения терминальных и пушковых волос, белые пятна на месте опустевших склерозированных фолликулов, перифолликулярная эритема, сломанные волоски в виде чёрных точек внутри фолликулярного отверстия [34].

### **Фолликулярный декальвирующий шиповидный кератоз**

Наследственное заболевание, которое сопровождается рубцовой алопецией и фолликулярными папулами, поражающими кожу головы и другие области тела. Заболевание, как правило, соответствует X-сцепленному типу наследования, но также могут наблюдаться спорадические случаи. Локус мутации локализован в Xp22.13–22.2 [35]. Будучи X-связанным, чаще встречается у мужчин,

редко диагностируется у женщин. Кроме того, заболевание у мужчин протекает значительно тяжелее, однако возможны улучшения и ремиссии в постпубертатный период. Начинается в грудном или раннем детском возрасте с появления кератотических мелких фолликулярных папул цвета здоровой кожи на лице, а затем на туловище и конечностях. Отмечаются фолликулярные пробки, окруженные эритемой, расширение устьев волосного фолликула. По мере прогрессирования заболевания возникает рубцовая алопеция на голове, бровях и ресницах; наблюдаются выпадение волос в подмышечной и лобковой областях, а также точечная атрофия, особенно заметная на лице. В клинической картине некоторых пациентов присутствуют пальмоплантарная кератодермия, различные аномалии глаз, наиболее типичными из которых являются светобоязнь, кератит, конъюнктивит, врожденная глаукома, лентиккулярная катаракта и дистрофия роговицы. Начало фотофобии обычно совпадает с появлением высыпаний на коже. Другие редко встречающиеся признаки — атопия, глухота, олигофрения, угри келоидные, кукольные волосы, аминокацидурия [36].

### **Гистологическая картина**

Гистопатологическое исследование обычно демонстрирует в эпидермисе гиперкератоз с фолликулярными роговыми пробками в расширенных устьях волосных фолликулов, незначительный акантоз. В дерме обнаруживается перифолликулярный лимфоцитарный инфильтрат с эксцентрической эпителиальной атрофией, политрихией и перифолликулярным фиброзом [37].

### **Дерматоскопическая картина**

Дерматоскопические признаки напоминают таковые при фолликулярной форме КПЛ, в частности снижение плотности волос с потерей фолликулярных отверстий, наличие гиперкератотических перифолликулярных белых чешуек, перифолликулярной эритемы и иногда перифолликулярных пустул [38].

## **ПЕРВИЧНЫЕ РУБЦОВЫЕ АЛОПЕЦИИ С НЕЙТРОФИЛЬНЫМ ИНФИЛЬТРАТОМ**

### **Декальвирующий фолликулит**

Редкий дерматоз, представляющий собой хронический бактериальный фолликулит кожи волосистой части головы с атрофическим облысением в завершающей стадии. Возбудителем считают *Staphylococcus aureus* при возможной колонизации волосных фолликулов грамотрицательной микрофлорой. Обычно образуется изолированно на волосистой части головы, преимущественно в теменной, лобной и височных областях. Вначале на фоне гиперемии на одном и том же участке возникают группирующиеся воспалительные фолликулярные узелки и пустулы, а также мелкие фолликулярно

расположенные светло-жёлтые корочки и сероватые чешуйки, которые легко снимаются при соскабливании. Размер элементов сыпи колеблется от булавочной головки до семени чечевицы. В центре папулёзные и пустулёзные элементы пронизаны неизменёнными или обломанными волосами, а в их окружности виден небольшой венчик гиперемии. Характерно крайне медленное развитие фолликулитов: они длительно существуют без заметной динамики и часто не завершаются формированием пустулы. Затем эти элементы сливаются и образуют чётко ограниченную круглую или овальную воспалительную бляшку диаметром  $\geq 2-3$  см, винно-красного цвета с плоским безболезненным инфильтратом в основании. Постепенно в её центральной части кожа бледнеет, истончается, становится гладкой, лишённой волос и слегка западает — развивается центральная атрофия. В её пределах могут ещё сохраняться единичные волосы или пучки волос, растущие из одного или нескольких фолликулов. В пограничной зоне продолжают появляться новые фолликулярные узелки и пустулы, чешуйки, корочки, обуславливая медленный периферический рост. Декальвирующий фолликулит приводит к формированию разных по величине и форме очагов атрофического облысения. Хроническое с периодами обострений и ремиссий течение дерматоза продолжается в течение многих лет и даже десятилетий [39].

### **Дерматоскопическая картина**

Дерматоскопическими признаками декальвирующего фолликулита является наличие множественных волосков, растущих из одного расширенного фолликулярного отверстия (политрихия). Как правило, эти пучки содержат до 5–20 волосяных стержней на фолликулярное отверстие. Можно также наблюдать перифолликулярную эритему в виде звездообразного узора, желтоватого цвета трубчатые чешуйки вокруг стержней волос, корочки и фолликулярные пустулы. При длительных поражениях на трихоскопических снимках преобладают молочно-красные участки без фолликулярных отверстий [10].

### **Гистологическая картина**

Гистопатологически при взятии биопсии с активной границы можно наблюдать расширение фолликулярной воронки, связанное с внутрифолликулярным и перифолликулярным нейтрофильным воспалительным инфильтратом. По мере прогрессирования инфильтрат захватывает весь фолликул и состоит в основном из лимфоцитов и гистиоцитов с присутствием плазматических и многоядерных гигантских клеток. Наличие плазматических клеток может являться ключевым фактором в диагностике декальвирующего фолликулита при его запущенном состоянии. Заключительные стадии характеризуются наличием соединительнотканых тяжей, которые замещают волосяные фолликулы [40].

## **Абсцедирующий и подрывающий фолликулит, или перифолликулит волосистой части головы Гоффмана**

Воспалительное рецидивирующее заболевание кожи волосистой части головы, характеризующееся образованием абсцессов с последующей рубцовой атрофией. Может развиваться самостоятельно или в тетраде фолликулярной окклюзии совместно с гидраденитом, конглобатными акне и пилонидальными кистами [41].

Заболевание поражает представителей обоих полов, преимущественно в возрасте 18–40 лет. Однако мужчины болеют примерно в 5 раз чаще женщин. Как правило, поражаются макушка и затылочная область, но может быть задействована любая область скальпа. Начинается процесс с фолликулярно расположенных папуло-пустул, но со временем образуются более глубокие абсцессы. В дальнейшем характерно образование плотных болезненных, располагающихся глубоко в дерме узлов размером 0,5 см, цвета кожи, образующих извилистые тяжи-валики. Затем кожа над ними приобретает воспалительную окраску, тяжи увеличиваются до 1–2 см, размягчаются и сливаются. Узлы абсцедируются, и гнойно-геморрагическое содержимое через фистулы под давлением извне выделяется на поверхность гиперемированной и отёчной кожи одновременно в нескольких местах. В конечном итоге, разрастается грубоволокнистая соединительная ткань, формируются атрофические или келоидоподобные рубцы, что приводит к необратимой рубцовой алопеции. Кроме воспалительных узлов, также образуются упруго-эластической консистенции невоспалительные шаровидные узлы (кисты). Течение заболевания длительное, но иногда процесс спонтанно разрешается с образованием рубцов, в том числе келоидных. Начало и острая фаза болезни могут сопровождаться увеличением шейных регионарных лимфатических узлов, субфебрильной температурой, повышением скорости оседания эритроцитов, лейкоцитозом, снижением уровня сывороточного альбумина, повышением содержания глобулинов, изменением клеточного иммунитета [42, 43].

### **Дерматоскопическая картина**

На более ранних стадиях заболевания трихоскопическая картина может имитировать симптомы очаговой алопеции. Наличие фолликулярных и перифолликулярных лимфоцитарных инфильтратов в нижних отделах терминальных фолликулов объясняет трихоскопическое сходство с очаговой алопецией. Вовлечение нижних частей фолликула может привести к телогену и последующему выпадению волос. Фолликул не может начать новую фазу анагена и остаётся пустым, накапливая кожное сало и кератин, образуя жёлтые точки. Альтернативно, воспаление может нарушить адекватное образование стержня волоса. Ослабленные волосы ломаются,

что приводит к образованию сломанных волосков и чёрных точек. На стадии абсцедирования, которая сопровождается выраженным воспалением и характеризуется наличием пустул, узелков и абсцессов, можно наблюдать трёхмерные жёлтые точки (эти жёлтые точки больше, чем те, которые наблюдаются на ранней стадии заболевания, и имеют вид «мыльного пузыря»). Дистрофические волосы, а также жёлтые бесструктурные участки — это «озёра гноя», легко обнаруживаются вокруг волосных фолликулов и являются типичным признаком подрывающего фолликулита. Могут наблюдаться точечные сосуды с беловатым ореолом, даже если они не являются редкостью при других заболеваниях кожи головы.

Фиброзная стадия имеет трихоскопические признаки, схожие с конечными фазами других рубцовых alopecий, таких как белые области без фолликулярных отверстий, которые представляют тканевый фиброз, клинически описанный как блестящие участки alopecии. Другая особенность, весьма характерная для этой стадии подрывающего фолликулита, — образование кожных расщелин (пазух). Из таких расщелин могут образовываться стержни волос, организованные в пучки разных размеров [44].

### Гистологическая картина

При гистологическом исследовании на ранних стадиях наблюдается расширение инфундибулума (от лат. *infundibulum* — воронка), закупоренного роговыми пробками; отмечаются нейтрофильный инфильтрат в области воронки волосного фолликула, а также разрушение стенок фолликула с образованием кожных и подкожных абсцессов, которые сообщаются друг с другом свищевыми ходами, покрытыми многослойным плоским эпителием. Собственно эпителий, происходящий из наружной корневой оболочки пролиферирующего фолликула, и составляет основную гистопатологическую находку. В наиболее запущенных стадиях инфильтрат имеет смешанный тип с наличием лимфоцитов, плазматических и гигантских клеток (гранулематозное воспаление). В этой стадии присутствует также обширный фиброз, окружающий абсцессы и свищевые ходы, с разрушением волосных фолликулов и последующей рубцовой alopecией.

Наличие свищевых ходов позволяет проводить дифференциальную диагностику этого заболевания с другими видами гнойного фолликулита волосистой части головы [40].

## ПЕРВИЧНЫЕ РУБЦОВЫЕ АЛОПЕЦИИ СО СМЕШАННЫМ ИНФИЛЬТРАТОМ

### Акне-келоид

Термин «акне-келоид» некорректен по сути, поскольку заболевание не является типичной формой угревой болезни, а образующиеся впоследствии рубцы не являются истинным келоидом.

Заболевание характерно для афроамериканских мужчин, реже встречается у латиноамериканцев и азиатов, совсем редко — у европейцев. Мужчины страдают акне-келоидом в 20 раз чаще женщин [45]. Пик заболеваемости приходится на возраст от 14 до 25 лет.

Этиопатогенез акне-келоида не изучен, однако значительное преобладание пациентов мужского пола и начало заболевания в пубертатном периоде наталкивают на мысль о роли андрогенов в развитии данного дерматоза. Высокая заболеваемость среди афроамериканцев может свидетельствовать о наличии генетической предрасположенности и связи заболевания с особенностями строения волосного фолликула и стержня волоса у лиц африканского происхождения. Существует предположение, что акне-келоид является формой механически индуцированного фолликулита, при которой вросшие стержни волос повреждают стенку волосного фолликула, вызывая гранулематозное воспаление с последующим развитием фиброза. Предрасполагающими к развитию хронического воспалительного процесса факторами могут быть различные виды травматизации волосного фолликула (бритьё, тесные воротники рубашек, трение от спортивного снаряжения), внутрифолликулярные антигены (кожное сало, кератиноциты, нормальная микрофлора и продукты её метаболизма), применение некоторых видов косметической продукции, лекарственных препаратов (циклоспорин, карбамазепин), присоединение вторичной инфекции [46].

«Излюбленной» локализацией процесса является затылочная область волосистой части головы и прилегающая к ней задняя поверхность шеи; редко вовлекается макушка и теменная область. Заболевание начинается через несколько часов или дней после стрижки или любого другого вида раздражения. Поражения первоначально проявляются в виде пустул, зудящих и болезненных фолликулярных папул красного или застойно-красного цвета, впоследствии сливающихся в бляшки.

В отличие от истинных обыкновенных угрей, комедоны не являются характерной чертой акне-келоида. Сильный зуд приводит к расчёсам, появлению геморрагических корочек и присоединению вторичной инфекции, что не только усугубляет процесс, но и способствует его распространению и латеральному росту очага с образованием линейных келоидных бляшек до 10 см в диаметре, расположенных в виде полосы по задней границе роста волоса, а также образованию абсцессов и пазух с гнойным зловонным отделяемым. По краю бляшек могут наблюдаться повреждённые стержни волос, скрученные и вросшие волосы, а также волосы, растущие пучками из одного фолликула, «кукольные волосы». Процесс склонен к хроническому рецидивирующему течению с развитием рубцовой alopecии [47].

### Гистологическая картина

При гистологическом исследовании обнаруживаются перифолликулярное хроническое воспаление с лимфоцитарными и плазмоцитарными клетками, которое наиболее интенсивно на уровне перешейка и нижней части воронки волоса фолликула; полное исчезновение или разрушение сальных желёз, связанных с воспалёнными или разрушенными фолликулами. На уровне перешейка можно увидеть истончение фолликулярного эпителия, иногда наблюдают несколько волосных стержней в одной расширенной воронке, тафтинговые, или «кукольные», волосы. Описаны случаи преждевременной десквамации внутреннего корневого слоя и разрушение фолликулярного эпителия с гранулематозным воспалением. Волосные фолликулы могут быть заменены соединительной тканью [48].

### Дерматоскопическая картина

Основной дерматоскопический признак акне-келоида — наличие нескольких стержней волос, пронизывающих центральную часть папулы, а также «кукольные» волосы. Пучки волос становятся особенно заметными, когда папулы сливаются в бляшки [46].

### Некротические угри (*acne necrotica varioliformis*), или некротический фолликулит

Чрезвычайно редкое хроническое рецидивирующее заболевание неизвестной этиологии, не являющееся разновидностью угревой болезни, а лишь имеющее с ней клиническое сходство. Проявляется повторными вспышками воспалительных болезненных и зудящих фолликулярных папулопустулёзных и узловатых элементов с последующим центральным некрозом и дальнейшим формированием струпа и осповидного (вариолиформного) рубца [49].

В развитии данного заболевания предполагалась связь с бактериальной, вирусной и микотической инфекцией, однако убедительных данных, подтверждающих предположения об инфекционном происхождении заболевания, на сегодняшний день нет, и поиски в этом направлении продолжаются. В литературе приводятся сообщения о развитии аномальной воспалительной реакции на патогенные микроорганизмы, такие как *Propionibacterium acnes*, *Malassezia* spp., *Demodex folliculorum* и *Staphylococcus aureus* в более тяжёлых случаях [50]. Механические факторы, такие как трение и расчёсывание, усугубляют болезнь, но не являются её причиной. Медикаментозная и пищевая аллергия также не играют роли в патогенезе некротического фолликулита.

Судя по ограниченным данным, заболевание поражает чаще женщин, чем мужчин, и обычно начинается в четвертом и пятом десятилетии жизни. Локализация процесса чаще отмечается в лобной и теменной области волосистой части головы (особенно по передней

линии роста волос), нередко поражаются и другие себорейные зоны, такие как лицо, межлопаточная область и область грудины. На ранних стадиях появляются папуло-везикулы, содержимое которых быстро приобретает гнойный характер, и они трансформируются в пустулы. Болезненные, от красного до красновато-коричневого цвета фолликулярные папулы размером 2–6 мм впоследствии некротизируются, оставляя после себя геморрагические корочки. Процесс заканчивается образованием глубоких рубцов. Клиническая картина имеет сходство с ветряной оспой, поэтому более раннее название дерматоза — *acne varioliformis*. Процесс носит хронический рецидивирующий характер и может длиться годами [51].

### Гистологическая картина

В гистологической картине исходные очаги поражения представлены спонгиозом, лимфоцитарным экзодерматозом, дискератозом, обильным перифолликулярным и периваскулярным лимфоцитарным инфильтратом. По мере прогрессирования поражения некротические кератиноциты объединяются, образуя общий некроз прилегающего фолликулярного эпителия, эпидермиса и адвентициальной дермы. В этой области некроза часто наблюдаются остаточные фрагменты волосных стержней [4, 49].

### Эрозивный пустулёзный дерматоз кожи волосистой части головы

Редкий хронический дерматоз неизвестной этиологии, встречающийся преимущественно в пожилом возрасте, чаще у женщин европеоидной расы в соотношении 2:1 к мужчинам; крайне редко наблюдается у молодых людей и детей [52].

Этиология заболевания до сих пор не выяснена, тем не менее высказаны предположения, что состояние может быть вызвано предшествующей травмой, ультрафиолетовым облучением, радиацией, опоясывающим герпесом, лечением топическим фторурацилом или имиквимодом, фотодинамической или криотерапией [53]. Предполагается также связь эрозивного пустулёза с некоторыми аутоиммунными заболеваниями, в частности ревматоидным артритом, аутоиммунным гепатитом, тиреоидитом Хашимото и др. Учитывая клинические и патологические особенности эрозивного пустулёзного дерматоза, выраженные аберрантной воспалительной реакцией на заживление ран, хроническим воспалением и предрасположенностью к инфекции у пожилых людей, выдвигаются предположения о связи состояния с иммунным старением.

Характерным признаком болезни является развитие стерильных пустул, склонных к сливанию и образованию на эритематозном фоне длительно существующих, частично или полностью покрытых серозно-гнойными

корками эрозий. Эрозии чаще всего поверхностные, неправильной формы, кожа вокруг них атрофична. Могут наблюдаться глубокие язвы. Системные симптомы, лихорадка, гиперемия, отёк, региональная лимфаденопатия отсутствуют. В большинстве случаев отмечаются невыраженные боль и зуд. Высыпания локализуются в области волосистой части головы, реже в области нижних конечностей и лица. Это состояние имеет медленно прогрессирующее и иногда рецидивирующее течение, со временем захватывающее обширные участки скальпа. Нередко присоединяется вторичная инфекция. Когда, в конечном итоге, происходит заживление, обычно возникает остаточная рубцовая алопеция на поражённых участках кожи головы. Описаны случаи возникновения в них базальноклеточного и плоскоклеточного рака [54].

### *Гистологическая картина*

Гистология выявляет неспецифические изменения в виде эпидермальных аномалий — атрофию, акантоз, паракератоз и субкорнеальные пустулы. В дерме обычно присутствует инфильтрат смешанного характера, состоящий из лимфоцитов, нейтрофилов, плазматических клеток и в некоторых случаях гигантских клеток типа инородного тела. На более поздних стадиях наблюдается массивный фиброз дермы со значительным уменьшением плотности волосяных фолликулов и отсутствием сальных желёз с нейтрофильным инфильтратом, присутствующим вокруг волосяных фолликулов на уровне перешейка [40, 55].

### *Дерматоскопическая картина*

Дерматоскопическое исследование наиболее часто выявляет атрофическую истончённую кожу головы, отсутствие устьев фолликулов, поверхностные кровеносные сосуды (телеангиэктазии), просвечивающиеся через истончённую кожу скальпа волосяные луковичи, что является наиболее специфичным трихоскопическим признаком эрозивного пустулёзного дерматоза волосистой части головы [56].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусаков Н.И. История отечественной дерматовенерологии. Москва : Авваллон, 2007. 461 с.
2. Harries M.J., Paus R. The pathogenesis of primary cicatricial alopecias // *Am J Pathol.* 2010. Vol. 177, N 5. P. 2152–2162. doi: 10.2353/ajpath.2010.100454
3. Olsen E., Stenn K., Bergfeld W., et al. Update on cicatricial alopecia // *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2003. Vol. 8, N 1. P. 18–19. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12166.x
4. Bolduc C., Sperling L.C., Shapiro J. Primary cicatricial alopecia: Other lymphocytic primary cicatricial alopecias and neutrophilic and mixed primary cicatricial alopecias // *J Am Acad Dermatol.* 2016. Vol. 75, N 6. P. 1101–1117. doi: 10.1016/j.jaad.2015.01.056
5. Загртдинова Р.М., Ляшенко Н.В., Загртдинова Р.Н., Бычкова Н.Ю. Алопеции: патогенетические и клинические характеристики, методы лечения. Ижевск : ИГМА, 2016. 79 с.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необратимые изменения кожи волосистой части головы, сопровождающие рубцовые алопеции, негативно влияют на психоэмоциональный статус пациентов и существенно снижают качество их жизни, обуславливая актуальность проблемы, несмотря на относительно невысокую распространённость заболеваний данной группы. Приведённый анализ литературных данных раскрывает особенности клинической картины, нюансы течения первичных рубцовых алопеций, а также демонстрирует основные гистологические и дерматоскопические признаки, помогая избежать возможных ошибок в диагностике.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка статьи, одобрение финальной версии перед публикацией).

## ADDITIONAL INFO

**Funding source.** This publication was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The author declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** The author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

6. Михнёва Е.Н., Гаврилюк А.В. Диагностика псевдопеллады Брока и дискоидной красной волчанки волосистой части головы при помощи дерматоскопии // *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология.* 2011. № 1–4. С. 212–214.
7. Жулимова Н.Л., Зильберберг Н.Л., Римар О.Г. Псевдопеллада Брока как самостоятельное заболевание, подтвержденное клиническими и гистологическими признаками // *Лечащий врач.* 2014. № 9. С. 81–83.
8. Kretz C.C., Norpo M., Abeler-Dorner L., et al. Anti-annexin 1 antibodies: a new diagnostic marker in the serum of patients with discoid lupus erythematosus // *Exp Dermatol.* 2010. Vol. 19, N 10. P. 919–921. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01145.x
9. Rakowska A., Slowinska M., Kowalska-Oledzka E., et al. Trichoscopy of cicatricial alopecia // *J Drugs Dermatol.* 2012. Vol. 11, N 6. P. 753–758.

10. Karadag Kose O., Guleç A.T. Evaluation of a handheld dermatoscope in clinical diagnosis of primary cicatricial alopecias // *Dermatol Ther* (Heidelb). 2019. Vol. 9, N 3. P. 525–535. doi: 10.1007/s13555-019-0304-3
11. Assouly P., Reygagne P. Lichen planopilaris: update on diagnosis and treatment // *Semin Cutan Med Surg*. 2009. Vol. 28, N 1. P. 3–10. doi: 10.1016/j.sder.2008.12.006
12. Федотова К.Ю., Жукова О.В., Круглова Л.С., Пташинский Р.И. Красный плоский лишай: этиология, патогенез, клинические формы, гистологическая картина и основные принципы лечения // *Клиническая дерматология и венерология*. 2014. Т. 12, № 6. С. 9–20.
13. Piguet V., Breathnach S.M., Le Cleach L. Lichen planus and lichenoid disorders. In: *Rook's Textbook of Dermatology*. Vol. 37. Oxford: Wiley-Blackwell; 2016. P. 6–7. doi: 10.1002/9781118441213.rtd0038
14. Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alopecia in a pattern distribution // *Arch Dermatol*. 1994. Vol. 130, N 6. P. 770–774.
15. Kanti V., Constantinou A., Reygagne P., et al. Frontal fibrosing alopecia: demographic and clinical characteristics of 490 cases // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019. Vol. 33, N 10. P. 1976–1983. doi: 10.1111/jdv.15735
16. Романова Ю.Ю., Гаджигороева А.Г., Львов А.Н. К вопросу систематики и дифференциальной диагностики фронтальной фиброзной алопеции // *Клиническая дерматология и венерология*. 2015. № 5. С. 130–134. doi: 10.17116/klinderma2015145130-134
17. Tan K.T., Messenger A.G. Frontal fibrosing alopecia: clinical presentations and prognosis // *Br J Dermatol*. 2009. Vol. 160, N 1. P. 75–79. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08861.x
18. Vano-Galvan S., Molina-Ruiz A.M., Serrano-Falcon C., et al. Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients // *J Am Acad Dermatol*. 2014. Vol. 70, N 4. P. 670–678. doi: 10.1016/j.jaad.2013.12.003
19. Dlova N.C., Jordaan H.F., Skenjane A., et al. Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 20 black patients from South Africa // *Br J Dermatol*. 2013. Vol. 169, N 4. P. 939–941. doi: 10.1111/bjd.12424
20. Tolkachjov S.N., Chaudhry H.M., Camilleri M.J., Torgerson R.R. Frontal fibrosing alopecia among men: A clinicopathologic study of 7 cases // *J Am Acad Dermatol*. 2017. Vol. 77, N 4. P. 683–690.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.045
21. Holmes S. Frontal fibrosing alopecia // *Skin Therapy Lett*. 2016. Vol. 21, N 4. P. 5–7.
22. Diwan N., Gohil S., Nair P.A. Primary idiopathic pseudopelade of brocq: five case reports // *Int J Trichology*. 2014. Vol. 6, N 1. P. 27–30. doi: 10.4103/0974-7753.136759
23. Корсунская И.М., Гусева С.Д., Невозинская З.А. К вопросу о псевдопелад Брока // *Клиническая дерматология и венерология*. 2015. Т. 14, № 3. С. 17–21. doi: 10.17116/klinderma201514317-21
24. Nair P.A., Singhal R., Pariath K. Primary idiopathic pseudopelade of Brocq in a young Child // *Int J Trichol*. 2017. Vol. 9, N 3. P. 113–115. doi: 10.4103/ijt.ijt\_24\_17
25. Amato L., Mei S., Massi D., et al. Cicatricial alopecia: a dermatopathologic and immunopathologic study of 33 patients (pseudopelade of Brocq is not a specific clinicopathologic entity) // *Int J Dermatol*. 2002. Vol. 41, N 1. P. 8–15. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01331.x
26. Elston D.M., McCollough M.L., Warschaw K.E., Bergfeld W.F. Elastic tissue in scars and alopecia // *J Cutan Pathol*. 2000. Vol. 27, N 3. P. 147–152. doi: 10.1034/j.1600-0560.2000.027003147.x
27. Rudnicka L., Olszewska M., Rakowska A. Atlas of Trichoscopy. *Dermoscopy in Hair and Scalp Disease*. Springer; 2012. P. 339–344.
28. Khumalo N.P., Jessop S., Gumedze F., Ehrlich R. Hairdressing and the prevalence of scalp disease in African adults // *Br J Dermatol*. 2007. Vol. 157, N 5. P. 981–988. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08146.x
29. Olsen E.A., Callender V., McMichael A., et al. Central hair loss in African American women: incidence and potential risk factors // *J Am Acad Dermatol*. 2011. Vol. 64, N 2. P. 245–252. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.693
30. LoPresti P., Papa C.M., Kligman A.M. Hot comb alopecia // *Arch Dermatol*. 1968. Vol. 98, N 3. P. 234–238.
31. Malki L., Sarig O., Romano M.T., et al. Variant PADI3 in central centrifugal cicatricial alopecia // *N Engl J Med*. 2019. Vol. 380, N 9. P. 833–841. doi: 10.1056/NEJMoa1816614
32. Herskovitz I., Miteva M. Central centrifugal cicatricial alopecia: challenges and solutions // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016. Vol. 9. P. 175–181. doi: 10.2147/CCID.S100816
33. Miteva M., Tosti A. Pathologic diagnosis of central centrifugal cicatricial alopecia on horizontal sections // *Am J Dermatopathol*. 2014. Vol. 36, N 11. P. 859–864; quiz 865–7. doi: 10.1097/DAD.0000000000000174
34. Miteva M., Tosti A. Dermatoscopic features of central centrifugal cicatricial alopecia // *J Am Acad Dermatol*. 2014. Vol. 71, N 3. P. 443–449. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.069
35. Porteous M.E., Strain L., Logie L.J., et al. Keratosis follicularis spinulosa decalvans: confirmation of linkage to Xp22.13-p22.2 // *J Med Genet*. 1998. Vol. 35, N 4. P. 336–337. doi: 10.1136/jmg.35.4.336
36. Sanke S., Mendiratta V., Singh A., Chander R. Keratosis follicularis spinulosa decalvans with associated mental retardation: response to isotretinoin // *Int J Trichol*. 2017. Vol. 9, N 3. P. 138–139. doi: 10.4103/ijt.ijt\_25\_17
37. Malvankar D.D., Sacchidanand S. Keratosis follicularis spinulosa decalvans: a report of three cases // *Int J Trichol*. 2015. Vol. 7, N 3. P. 125–128. doi: 10.4103/0974-7753.167461
38. Tosti A., Torres F. Dermoscopy in the diagnosis of hair and scalp disorders // *Actas Dermosifiliogr*. 2009. Vol. 100, Suppl 1. P. 114–119. doi: 10.1016/s0001-7310(09)73176-x
39. Охлопков В.А., Зубарева Е.Ю., Радул Е.В. Декальвирующий фолликулит Кэнко: клиническое наблюдение // *Клиническая дерматология и венерология*. 2018. Т. 17, № 1. С. 30–33. doi: 10.17116/klinderma201817130-33
40. Bernardez C., Molina-Ruiz A.M., Requena L. Histologic features of alopecias: part II: scarring alopecias // *Actas Dermosifiliogr*. 2015. Vol. 106, N 4. P. 260–270. doi: 10.1016/j.ad.2014.06.016
41. Мильдзихова Д.Р., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. Инверсные акне: абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана // *Клиническая дерматология и венерология*. 2018. Т. 17, № 4. С. 110–113.
42. Юцковская Я.А., Юцковский А.Д., Таран М.Г., Малова Т.А. Клинический случай абсцедирующего подрывающего перифолликулита Гоффмана // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2012. № 2. С. 33–39.
43. Lee C.N., Chen W., Hsu C.K., et al. Dissecting folliculitis (dissecting cellulitis) of the scalp: a 66-patient case series and proposal of classification // *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018. Vol. 16, N 10. P. 1219–1226. doi: 10.1111/ddg.13649
44. Melo D.F., Lemes L.R., Pirmez R., Duque-Estrada B. Trichoscopic stages of dissecting cellulitis: a potential complementary tool to clinical assessment // *An Bras Dermatol*. 2020. Vol. 95, N 4. P. 514–517. doi: 10.1016/j.abd.2019.10.008
45. Salami T., Omeife H., Samuel S. Prevalence of acne keloidalis nuchae in Nigerians // *Int J Dermatol*. 2007. Vol. 46, N 5. P. 482–484. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03069.x

46. Ogunbiyi A. Acne keloidalis nuchae: prevalence, impact, and management challenges // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016. N 9. P. 483–489. doi: 10.2147/CCID.S99225
47. Lozano Pena A.K., Flores M.G., Candiani J.O. Primary cicatricial alopecia, diagnosis and treatment updates // *Dermatologia CMQ*. 2017. Vol. 15, N 4. P. 255–264. [In Spain]
48. Sperling L.C., Homoky C., Pratt L., Sau P. Acne keloidalis is a form of primary scarring alopecia // *Arch Dermatol*. 2000. Vol. 136, N 4. P. 479–484. doi: 10.1001/archderm.136.4.479
49. Kossard S., Collins A., McCrossin I. Necrotizing lymphocytic folliculitis: the early lesion of acne necrotica (varioliformis) // *J Am Acad Dermatol*. 1987. Vol. 16, N 5, Pt 1. P. 1007–1014. doi: 10.1016/s0190-9622(87)80408-5
50. Nikolic M., Peric J., Skiljevic D. Acne necrotica (varioliformis) — case report // *Serbian J Dermatol Venereol*. 2019. Vol. 11, N 3. P. 94–97. doi: 10.2478/sjdv-2019-0014
51. Pitney L.K., O'Brien B., Pitney M.J. Acne necrotica (necrotizing lymphocytic folliculitis): An enigmatic and under-recognised dermatosis // *Australas J Dermatol*. 2018. Vol. 59, N 1. P. e53–58. doi: 10.1111/ajd.12592

## REFERENCES

1. Gusakov NI. History of Russian dermatovenerology. Moscow: Avvallon; 2007. 461 p. (In Russ).
2. Harries MJ, Paus R. The pathogenesis of primary cicatricial alopecias. *Am J Pathol*. 2010;177(5):2152–2162. doi: 10.2353/ajpath.2010.100454
3. Olsen E, Stenn K, Bergfeld W, et al. Update on cicatricial alopecia. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2003;8(1):18–19. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12166.x
4. Bolduc C, Sperling LC, Shapiro J. Primary cicatricial alopecia: Other lymphocytic primary cicatricial alopecias and neutrophilic and mixed primary cicatricial alopecias. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1101–1117. doi: 10.1016/j.jaad.2015.01.056
5. Zagrtidinova RM, Lyashenko NV, Zagrtidinova RN, Bychkova NYu. Alopecia: pathogenetic and clinical characteristics, treatment methods. Izhevsk : Izhevsk Statu Medicinae Academiae; 2016. 79 p. (In Russ).
6. Mikhneva EN, Gavriljuk AV. Diagnosis of Broca's pseudopelade and discoid lupus erythematosus of the scalp using dermatoscopy. *Dermatovenerology. Cosmetology. Sexopatologiya*. 2011;(1-4):212–214. (In Russ).
7. Zhulimova NL, Zilberberg NL, Rimar OG. Pseudopelade Brocq as a separate disease conformed by clinical and histological implications. *Lechaschi Vrach*. 2014;(9):81–83. (In Russ).
8. Kretz CC, Norpo M, Abeler-Dorner L, et al. Anti-annexin 1 antibodies: a new diagnostic marker in the serum of patients with discoid lupus erythematosus. *Exp Dermatol*. 2010;19(10):919–921. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01145.x
9. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, et al. Trichoscopy of cicatricial alopecia. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(6):753–758.
10. Karadag Kose O, Gulec AT. Evaluation of a handheld dermatoscope in clinical diagnosis of primary cicatricial alopecias. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;9(3):525–535. doi: 10.1007/s13555-019-0304-3
11. Assouly P, Reygagne P. Lichen planopilaris: update on diagnosis and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28(1):3–10. doi: 10.1016/j.sder.2008.12.006
12. Fedotova KYu, Zhukova OV, Kovalenko LS, Ptashinsky RI. Lichen ruber planus: etiology, pathogenesis, clinical entities, histological pattern and the main treatment principles. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2014;12(6):9–20. (In Russ).
13. Piguet V, Breathnach SM, Le Cleach L. Lichen planus and lichenoid disorders. In: Rook's Textbook of Dermatology. Vol. 37. Oxford: Wiley-Blackwell; 2016. P. 6–7. doi: 10.1002/9781118441213.rtd0038
14. Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alopecia in a pattern distribution. *Arch Dermatol*. 1994;130(6):770–774.
15. Kanti V, Constantinou A, Reygagne P, et al. Frontal fibrosing alopecia: demographic and clinical characteristics of 490 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(10):1976–1983. doi: 10.1111/jdv.15735
16. Romanova YuYu, Gadzhigorieva AG, Lvov AN. Classification and differential diagnosis of the frontal fibrosing alopecia. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2015;14(5):130–134. (In Russ).
17. Tan KT, Messenger AG. Frontal fibrosing alopecia: clinical presentations and prognosis. *Br J Dermatol*. 2009;160(1):75–79. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08861.x
18. Vano-Galvan S, Molina-Ruiz AM, Serrano-Falcon C, et al. Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(4):670–678. doi: 10.1016/j.jaad.2013.12.003
19. Dlova NC, Jordaan HF, Skenjane A, et al. Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 20 black patients from South Africa. *Br J Dermatol*. 2013;169(4):939–941. doi: 10.1111/bjd.12424
20. Tolkachjov SN, Chaudhry HM, Camilleri MJ, Torgerson RR. Frontal fibrosing alopecia among men: a clinicopathologic study of 7 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):683–690.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.045
21. Holmes S. Frontal fibrosing alopecia. *Skin Therapy Lett*. 2016;21(4):5–7.
22. Diwan N, Gohil S, Nair PA. Primary idiopathic pseudopelade of brocq: five case reports. *Int J Trichol*. 2014;6(1):27–30. doi: 10.4103/0974-7753.136759
23. Korsunskaya IM, Guseva SD, Nevozhinskaya ZA. In quaestione de Brocq scriptor pseudopelade. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2015;14(3):17–21. (In Russ).
24. Nair PA, Singhal R, Pariath K. Primary idiopathic pseudopelade of Brocq in a young child. *Int J Trichol*. 2017;9(3):113–115. doi: 10.4103/ijt.ijt\_24\_17
25. Amato L, Mei S, Massi D, et al. Cicatricial alopecia: a dermatopathologic and immunopathologic study of 33 patients (pseudopelade of Brocq is not a specific clinico-pathologic entity). *Int J Dermatol*. 2002;41(1):8–15. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01331.x
26. Elston DM, McCollough ML, Warschaw KE, Bergfeld WF. Elastic tissue in scars and alopecia. *J Cutan Pathol*. 2000;27(3):147–152. doi: 10.1034/j.1600-0560.2000.027003147.x
27. Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A. Atlas of Trichoscopy. Dermoscopy in Hair and Scalp Disease. Springer; 2012. P. 339–344.

28. Khumalo NP, Jessop S, Gumede F, Ehrlich R. Hairdressing and the prevalence of scalp disease in African adults. *Br J Dermatol*. 2007;157(5):981–988. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08146.x
29. Olsen EA, Callender V, McMichael A, et al. Central hair loss in African American women: incidence and potential risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):245–252. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.693
30. LoPresti P, Papa CM, Kligman AM. Hot comb alopecia. *Arch Dermatol*. 1968;98(3):234–238.
31. Malki L, Sarig O, Romano MT, et al. Variant PADI3 in central centrifugal cicatricial alopecia. *N Engl J Med*. 2019;380(9):833–841. doi: 10.1056/NEJMoa1816614
32. Herskovitz I, Miteva M. Central centrifugal cicatricial alopecia: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:175–181. doi: 10.2147/CCID.S100816
33. Miteva M, Tosti A. Pathologic diagnosis of central centrifugal cicatricial alopecia on horizontal sections. *Am J Dermatopathol*. 2014;36(11):859–864; quiz 865–7. doi: 10.1097/DAD.0000000000000174
34. Miteva M, Tosti A. Dermatoscopic features of central centrifugal cicatricial alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):443–449. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.069
35. Porteous ME, Strain L, Logie LJ, Herd RM, Benton EC. Keratosis follicularis spinulosa decalvans: confirmation of linkage to Xp22.13-p22.2. *J Med Genet*. 1998;35(4):336–337. doi: 10.1136/jmg.35.4.336
36. Sanke S, Mendiratta V, Singh A, Chander R. Keratosis follicularis spinulosa decalvans with associated mental retardation: response to isotretinoin. *Int J Trichol*. 2017;9(3):138–139. doi: 10.4103/ijt.ijt\_25\_17
37. Malvankar DD, Sacchidanand S. Keratosis follicularis spinulosa decalvans: a report of three cases. *Int J Trichol*. 2015;7(3):125–128. doi: 10.4103/0974-7753.167461
38. Tosti A, Torres F. Dermoscopy in the diagnosis of hair and scalp disorders. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(Suppl 1):114–119. doi: 10.1016/s0001-7310(09)73176-x
39. Okhlopkov VA, Zubareva EYu, Radul EV. Quinquauds disease: a case study. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2018;17(1):30–33. (In Russ).
40. Bernardez C, Molina-Ruiz AM, Requena L. Histologic features of alopecias: part II: scarring alopecias. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(4):260–270. doi: 10.1016/j.ad.2014.06.016
41. Mildzikhova DR, Sakaniya LR, Korsunskaya IM. Inverse acne: folliculitis et perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens of Hoffman. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2018;17(4):110–113. (In Russ).
42. Yutskovskaya YaA, Yutskovsky AD, Taran MG, Malova TA. A clinical event of perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens of Hoffmann. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 2012;(2):33–39. (In Russ).
43. Lee CN, Chen W, Hsu CK, et al. Dissecting folliculitis (dissecting cellulitis) of the scalp: a 66-patient case series and proposal of classification. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(10):1219–1226. doi: 10.1111/ddg.13649
44. Melo DF, Lemes LR, Pirmez R, Duque-Estrada B. Trichoscopic stages of dissecting cellulitis: a potential complementary tool to clinical assessment. *An Bras Dermatol*. 2020;95(4):514–517. doi: 10.1016/j.abd.2019.10.008
45. Salami T, Omeife H, Samuel S. Prevalence of acne keloidalis nuchae in Nigerians. *Int J Dermatol*. 2007;46(5):482–484. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03069.x
46. Ogunbiyi A. Acne keloidalis nuchae: prevalence, impact, and management challenges. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:483–489. doi: 10.2147/CCID.S99225
47. Lozano Pena AK, Flores MG, Candiani JO. Primary cicatricial alopecia, diagnosis and treatment updates. *Dermatologia CMQ*. 2017;15(4):255–264.
48. Sperling LC, Homoky C, Pratt L, Sau P. Acne keloidalis is a form of primary scarring alopecia. *Arch Dermatol*. 2000;136(4):479–484. doi: 10.1001/archderm.136.4.479
49. Kossard S, Collins A, McCrossin I. Necrotizing lymphocytic folliculitis: the early lesion of acne necrotica (varioliformis). *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(5 Pt 1):1007–1014. doi: 10.1016/s0190-9622(87)80408-5
50. Nikolic M, Peric J, Skiljevic D. Acne necrotica (Varioliformis) — case report. *Serbian J Dermatol Venereol*. 2019;11(3):94–97. doi: 10.2478/sjdv-2019-0014
51. Pitney LK, O'Brien B, Pitney MJ. Acne necrotica (necrotizing lymphocytic folliculitis): An enigmatic and under-recognised dermatosis. *Australas J Dermatol*. 2018;59(1):e53–e58. doi: 10.1111/ajd.12592
52. Vaccaro M, Guarneri C, Barbuzza O, Guarneri B. Erosive pustular dermatosis of the scalp: an uncommon condition typical of elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(4):761–762. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01615.x
53. Vaccaro M, Barbuzza O, Guarneri B. Erosive pustular dermatosis of the scalp following treatment with topical imiquimod for actinic keratosis. *Arch Dermatol*. 2009;145(11):1340–1341. doi: 10.1001/archdermatol.2009.278
54. Thuraisingam T, Mirmirani P. Erosive pustular dermatosis: a manifestation of immunosenescence a report of 8 cases. *Skin Appendage Disord*. 2018;4(3):180–186. doi: 10.1159/000484488
55. Starace M, Loi C, Bruni F, et al. Erosive pustular dermatosis of the scalp: Clinical, trichoscopic, and histopathologic features of 20 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1109–1114.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.016
56. Starace M, Patrizi A, Piraccini BM. Visualization of hair bulbs through the scalp: a trichoscopic feature of erosive pustular dermatitis of the scalp. *Int J Trichol*. 2016;8(2):91–93. doi: 10.4103/0974-7753.188038

## ОБ АВТОРЕ

**Звездина Ирина Владимировна**, к.м.н., ассистент;  
адрес: Российская Федерация, 127473, Москва,  
ул. Делегатская, д. 20/1;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5532-0672>;  
eLibrary SPIN: 2883-2408;  
e-mail: zvezdinhome@mail.ru

## AUTHOR'S INFO

**Irina V. Zvezdina**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;  
address: 20/1, Delegatskaya street, Moscow, 127473, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5532-0672>;  
eLibrary SPIN: 2883-2408;  
e-mail: zvezdinhome@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv57058>

## Возможности ультразвукового исследования кожи в ведении пациентов с локализованной склеродермией

© Ю.А. Крахалева<sup>1</sup>, А.В. Колерова<sup>1</sup>, Е.Д. Сорокина<sup>1</sup>, Д.А. Микаилова<sup>1</sup>, Ю.М. Криницына<sup>1, 2</sup>, П.Н. Филимонов<sup>3</sup>, И.Г. Сергеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>3</sup> Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза, Новосибирск, Российская Федерация

При помощи ультразвукового исследования (УЗИ) возможны визуализация кожи пациентов с подозрением на локализованную склеродермию, а также объективное определение стадии заболевания и оценка эффективности терапии.

Трёх пациентам с линейной и бляшечной формой склеродермии, а также со склероатрофическим лихеном проводили УЗИ кожи на аппарате Skinscanner DUB TPM датчиком с частотой 75 МГц, пенетрацией 4 мм, разрешающей способностью 21 мкм в области очагов поражения и в прилегающих участках здоровой кожи, используя для сравнительной оценки их коэффициент соотношения (КС). Определяли толщину эпидермиса и дермы, их эхогенность.

При линейной форме склеродермии наблюдали увеличение толщины эпидермиса в области очага (КС  $0,85 \pm 0,0125$ ), снижение его эхоплотности (КС  $1,58 \pm 0,46$ ). Эхогенность дермы была значительно снижена в очаге поражения (КС  $3,02 \pm 1,17$ ). Толщина дермы была незначительно меньше в центре очага (КС  $1,09$ ), на периферии очага — умеренно увеличена (КС  $0,86$ ). При бляшечной форме склеродермии в очагах наблюдали снижение эхоплотности эпидермиса (КС  $1,32 \pm 0,49$ ), увеличение толщины дермы (КС  $0,79 \pm 0,16$ ) и снижение её эхоплотности (КС  $1,26 \pm 0,57$ ). В 7 из 11 очагов визуализировали субэпидермальную гипозоногенную полосу. При склероатрофическом лихене в очагах наблюдали увеличение толщины эпидермиса (КС  $0,42 \pm 0,12$ ) и его акустической плотности (КС  $0,63 \pm 0,0793$ ), снижение толщины и эхоплотности дермы (КС  $1,32 \pm 0,00943$  и  $1,55 \pm 0,6$  соответственно).

При различных формах локализованной склеродермии наблюдается разная УЗ-картина, зависящая от стадии и активности процесса. Изменения, выявленные в процессе лечения, отражают эффективность проводимой терапии и темпы восстановления структуры кожи на фоне терапии.

**Ключевые слова:** локализованная склеродермия; линейная склеродермия по типу удара саблей; бляшечная склеродермия; склероатрофический лихен; ультразвуковое исследование кожи; неинвазивные методы диагностики; клинический случай.

### Для цитирования:

Крахалева Ю.А., Колерова А.В., Сорокина Е.Д., Микаилова Д.А., Криницына Ю.М., Филимонов П.Н., Сергеева И.Г. Возможности ультразвукового исследования кожи в ведении пациентов с локализованной склеродермией // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 1. С. 17–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv57058>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv57058>

Case Report

## Possibilities of skin ultrasound examination in the management of patients with localized scleroderma

© Yulia A. Krakhalyova<sup>1</sup>, Anastasia V. Kolerova<sup>1</sup>, Elena D. Sorokina<sup>1</sup>, Yulia M. Mikailova<sup>1</sup>, Pavel N. Krinitsyna<sup>1,2</sup>, P.N. Filimonov<sup>3</sup>, Irina G. Sergeeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russian Federation

With the help of ultrasound examination (ultrasound), it is possible to visualize the skin of patients with suspected localized scleroderma, as well as to objectively determine the stage of the disease and assess the effectiveness of therapy.

Three patients with linear, plaque forms of scleroderma, as well as lichen sclerosus, underwent skin ultrasound using a Skinscanner DUB TPM device with a 75 MHz transducer, 4 mm penetration, 21 µm resolution in the area of lesions and in adjacent areas of healthy skin, using their ratio coefficient (RC) for comparative evaluation. The thickness of the epidermis and dermis, their echogenicity were determined.

With a linear form of scleroderma, an increase in the thickness of the epidermis in the area of the focus ( $RC\ 0.85 \pm 0.0125$ ) and a decrease in its echogenicity ( $RC\ 1.58 \pm 0.46$ ) were observed. The echogenicity of the dermis was significantly reduced in the lesion ( $RC\ 3.02 \pm 1.17$ ). The dermis thickness was slightly less in the center of the lesion ( $RC\ 1.09$ ), at the periphery of the lesion it was moderately increased ( $RC\ 0.86$ ). In the plaque form of scleroderma, a decrease in the echogenicity of the epidermis was observed in the foci ( $RC\ 1.32 \pm 0.49$ ); an increase in the thickness of the dermis ( $RC\ 0.79 \pm 0.16$ ) and a decrease in its echogenicity ( $RC\ 1.26 \pm 0.57$ ). In 7 of 11 foci, a subepidermal hypoechoic band was visualized. With lichen sclerosus in the foci, an increase in the thickness of the epidermis ( $RC\ 0.42 \pm 0.12$ ) and its acoustic density ( $RC\ 0.63 \pm 0.0793$ ), a decrease in the thickness and echo density of the dermis ( $RC\ 1.32 \pm 0.00943$  and  $RC\ 1.55 \pm 0.6$ , respectively).

With different forms of LS, a different ultrasound picture was observed, depending on the stage and activity of the process. The changes identified during treatment reflect the effectiveness of the therapy and the rate of restoration of the skin structure during therapy.

**Keywords:** localized scleroderma; linear scleroderma “en coupe de sabre”; plaque scleroderma; lichen sclerosus; ultrasound examination of the skin; non-invasive diagnostic methods; clinical case.

### For citation:

Krakhalyova YuA, Kolerova AV, Sorokina ED, Mikailova DA, Krinitsyna YuM, Filimonov PN, Sergeeva IG. Possibilities of skin ultrasound examination in the management of patients with localized scleroderma. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(1):17–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv57058>

## ВВЕДЕНИЕ

Локализованная склеродермия (ЛС) — хроническое заболевание соединительной ткани, которое характеризуется появлением на различных участках тела очагов локального воспаления с последующим формированием в них склероза и атрофии кожи и подлежащих тканей [1]. Существует несколько форм локализованной склеродермии, отличающихся между собой клинической картиной и уровнем вовлечённости соединительной ткани в патологический процесс. Все формы локализованной склеродермии характеризуются уплотнением кожи и увеличением количества коллагена в этих участках [2].

Диагноз локализованной склеродермии основывается на данных анамнеза и клинической картине заболевания. К дополнительным методам диагностики относятся гистологическое исследование кожи [1]. Биопсия кожи является инвазивным методом, к тому же при наличии множественных очагов поражения взятие материала со всех участков нерационально. В то же время ультразвуковое исследование (УЗИ) кожи — удобный, неинвазивный, безболезненный метод исследования, позволяющий одновременно оценить все имеющиеся очаги. Именно благодаря этим свойствам УЗИ кожи в последнее время приобретает всё большую актуальность в практической дерматологии.

Для исследования кожи используются УЗ-датчики с частотой от 20 до 100 МГц, пенетрацией от 10 до 1,5 мм соответственно. Максимальная толщина эпидермиса 0,3 мм, дермы — 2,5 мм. Таким образом, толщина здоровой и повреждённой кожи может быть измерена *in vivo* при помощи ультразвука [3]. Ультразвуковое сканирование кожи даёт возможность отображать биологические структуры с разрешением от 18 до 90 мкм (микрометров).

При помощи УЗИ возможны визуализация кожи пациентов с подозрением на локализованную склеродермию, а также объективное определение стадии заболевания и оценка эффективности терапии [4–6].

Представляем клинические случаи локализованной склеродермии с использованием метода ультразвукографии в мониторинге данной патологии.

Под нашим наблюдением находились пациенты ( $n = 3$ ) с линейной, бляшечной формами склеродермии, а также склероатрофическим лихеном.

Всем пациентам проводили УЗ-сканирование кожи на аппарате Skinscanner DUB (Taberna Pro Medicum, Германия) датчиком с частотой 75 МГц. Глубина сканирования составляла 4 мм, разрешающая способность достигала 21 мкм. УЗИ проводили в области очагов поражения и в прилегающих участках здоровой кожи. Во всех точках определяли толщину эпидермиса и дермы (мкм), их эхогенность (у.е.), при наличии субэпидермальной гипохогенной полосы измеряли её толщину и эхоплотность.

Учитывая, что индивидуальные показатели сканограмм не позволяют выполнить объективное сравнение полученных результатов между собой, для оценки УЗ-характеристик толщины и эхоплотности нами был введён коэффициент соотношения (КС):

$$КС = \frac{\text{Показатели сканограммы на прилежащем здоровом участке кожи}}{\text{Показатели сканограммы в области очага}}$$

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

### Клинический случай 1

Пациентка Д., 4 года, совместно с матерью обратилась к дерматологу 29.03.2017 в связи с появлением белого пятна на месте себорейных корок на коже волосистой части головы после применения увлажняющего косметического средства с высоким содержанием липидов. Со слов матери больной, залысина в области пятна существует с возраста 2 лет.

При осмотре на коже правой половины лба с переходом на волосистую часть головы, а также в области внутреннего угла правого глаза выявлены очаги атрофии кожи и депигментации с телеангиэктазиями (**рис. 1**). При пальпации определялось углубление в области линейного очага на коже лба. Клинический диагноз: линейная склеродермия по типу «удар саблей».

При проведении ультразвукографии обнаружено увеличение толщины эпидермиса в области очага по сравнению со здоровой кожей (КС  $0,85 \pm 0,0125$ ), при этом эхоплотность его оказалась снижена (КС  $1,58 \pm 0,46$ ). Эхогенность дермы была значительно снижена в очаге поражения (КС  $3,02 \pm 1,17$ ). Толщина дермы была незначительно меньше в центре очага (КС 1,09), тогда как на периферии очага — умеренно увеличена (КС 0,86) (**рис. 2**).

### Клинический случай 2

Пациентка Р., 57 лет, обратилась к дерматологу 09.03.2017 по поводу высыпаний на коже, существующих около 3 лет в отсутствие субъективных ощущений.

При осмотре на коже туловища определяются пятна эритемы с фиолетовым ободком по периферии и желтоватым оттенком в центре: размеры пятен до 15 см в диаметре, на коже разгибательной поверхности левого бедра пятно до 25 см в диаметре, розовато-синюшного цвета с гладкой поверхностью (**рис. 3**). Клинический диагноз: локализованная бляшечная склеродермия.

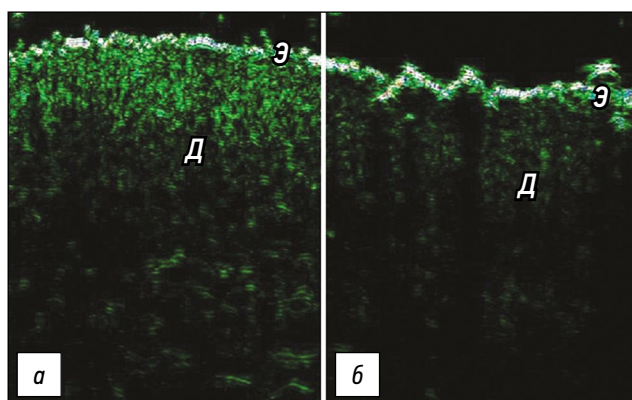
Пациентке проведена глубокая биопсия кожи из двух локализаций. Гистологическое исследование: морфологическая картина соответствует склеродермии.

УЗИ проводили в 11 очагах различной локализации. При УЗИ кожи были выявлены следующие ультразвукографические характеристики: толщина эпидермиса не изменена по сравнению со здоровой кожей



**Рис. 1.** Пациентка Д., 4 года, линейная склеродермия по типу «удар саблей»: очаг на коже правой половины лобной области, распространяющийся на кожу волосистой части головы.

**Fig. 1.** Patient D., 4 years old, linear scleroderma of the "blow with a saber" type: a lesion on the skin of the right half of the frontal region, extending to the scalp.



**Рис. 2.** Данные ультрасонографии кожи в области века пациентки Д., 4 года, с линейной формой склеродермии по типу «удар саблей»: а — здоровая кожа; б — кожа в области очага. Э — эпидермис; Д — дерма. Датчик 75 МГц. Глубина сканирования 4 мм.

**Fig. 2.** Data of ultrasonography of the skin in the eyelid region of patient D., 4 years old, with a linear form of scleroderma of the "blow with a saber" type: а — healthy skin; б — skin in the area of the focus.

Э — epidermis; Д — dermis. 75 MHz sensor. Scanning depth 4 mm.

(КС  $0,99 \pm 0,24$ ), а его акустическая плотность снижена (КС  $1,32 \pm 0,49$ ). Толщина дермы в патологически изменённом участке кожи увеличена (КС  $0,79 \pm 0,16$ ), а её эхоплотность снижена (КС  $1,26 \pm 0,57$ ). В 7 из 11 очагов визуализировали субэпидермальную гипоехогенную полосу (рис. 4).

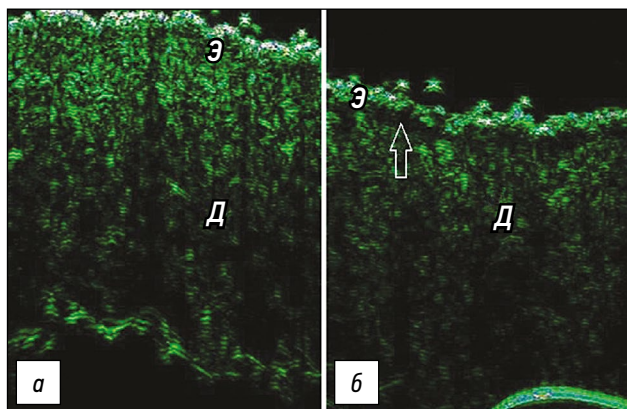
### Клинический случай 3

Больная Ч., 74 года, обратилась к дерматологу 26.11.2016 по поводу высыпаний на коже, сопровождающихся слабовыраженным зудом.



**Рис. 3.** Пациентка Р., 57 лет, очаговая бляшечная склеродермия: состояние кожи в области живота.

**Fig. 3.** Patient R., 57 years old, focal plaque scleroderma: skin condition in the abdomen.



**Рис. 4.** Данные ультрасонографии кожи в области живота пациентки Р., 57 лет, с бляшечной формой склеродермии: а — здоровая кожа; б — кожа в области очага.

Э — эпидермис; Д — дерма; субэпидермальную гипоехогенную полосу показана стрелкой. Датчик 75 МГц. Глубина сканирования 4 мм.

**Fig. 4.** Data of ultrasonography of the skin in the abdomen of patient R., 57 years old, with a plaque form of scleroderma: а — healthy skin; б — skin in the area of the focus.

Э — epidermis; Д — dermis; the subepidermal hypoechoic band is indicated by an arrow. 75 MHz sensor. Scanning depth 4 mm.

При осмотре на коже спины, правой молочной железы, локтевых сгибов выявлены пятна светло-розового цвета с фиолетовым оттенком, на поверхности некоторых пятен наблюдалось шелушение; инфильтрации в пределах элементов не было (рис. 5). Клинический диагноз: бляшечная склеродермия.

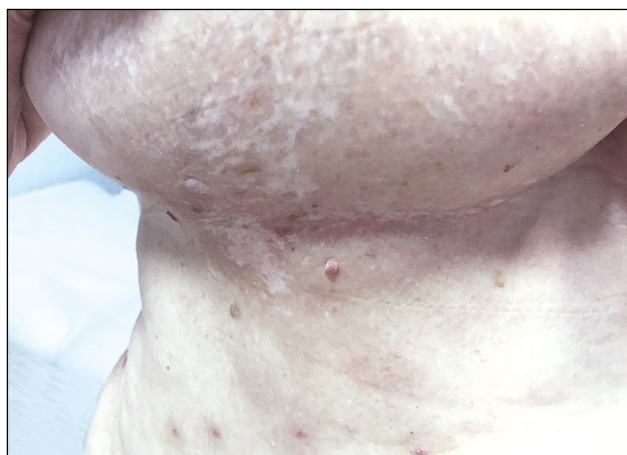
Пациентке проведена биопсия кожи из двух локализаций. По результатам гистологического исследования выставлен диагноз склероатрофического лишена.

При УЗИ кожи наблюдали следующие ультрасонографические характеристики: в области очагов



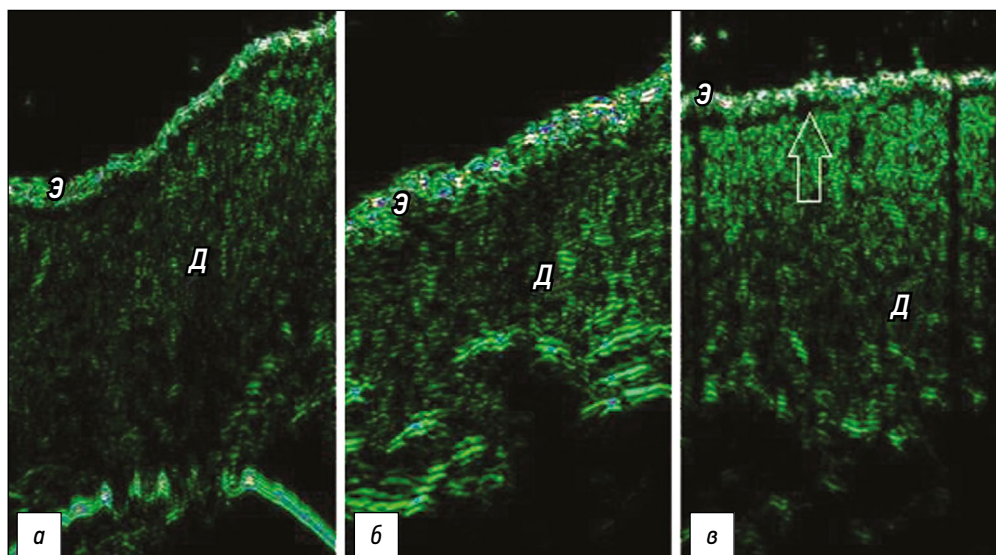
**Рис. 5.** Пациентка Ч., 74 года, склероатрофический лишень: очаги поражения в области спины.

**Fig. 5.** Patient Ch., 74 years old, lichen sclerosus: lesions in the back.



**Рис. 6.** Пациентка Ч., 74 года, склероатрофический лишень: новые очаги поражения под молочными железами.

**Fig. 6.** Patient Ch., 74 years old, lichen sclerosus: new lesions under the mammary glands.



**Рис. 7.** Данные ультрасонографии кожи под молочными железами пациентки Ч., 74 года, со склероатрофическим лихенем: а — здоровая кожа; б — очаг поражения до лечения; в — очаг поражения после 4 мес лечения.

Э — эпидермис; Д — дерма; субэпидермальная гипохогенная полоса показана стрелкой. Датчик 75 МГц. Глубина сканирования 4 мм.

**Fig. 7.** Data of ultrasonography of the skin under the mammary glands of patient Ch., 74 years old, with lichen sclerosus: а — healthy skin; б — lesion focus before treatment; с — lesion focus after 4 months of treatment.

Э — epidermis; Д — dermis; the subepidermal hypoechoic band is indicated by an arrow. 75 MHz sensor. Scanning depth 4 mm.

увеличение толщины эпидермиса ( $КС\ 0,42 \pm 0,12$ ) и его акустической плотности ( $КС\ 0,63 \pm 0,079$ ), снижение толщины и эхоплотности дермы ( $КС\ 1,32 \pm 0,00943$  и  $КС\ 1,55 \pm 0,6$  соответственно). В двух локализациях в области очагов визуализировали субэпидермальную гипохогенную полосу.

На повторном приёме 25.03.2017 после лечения (по схеме бовгиалуронидаза азоксимер свечи № 15 1 раз/нед ректально; такролимус 0,1% мазь; эмомент с 2% мочевиной) пациентка отмечала появление новых высыпаний в субмаммарных складках. На коже под молочными железами определяли очаги уплотнения кожи

с фиолетовым ободком по периферии (**рис. 6**). На коже спины, предплечий наблюдали значительное уменьшение выраженности воспалительной реакции, исчезновение эритемы по периферии очагов.

Проведено повторное УЗИ кожи: в области старых очагов по сравнению с предыдущим исследованием наблюдали уменьшение толщины эпидермиса в 1,7 раза ( $КС\ 0,73 \pm 0,0818$ ), его акустическая плотность была практически не изменена по сравнению со здоровой кожей ( $КС\ 1,09 \pm 0,27$ ). Толщина дермы увеличилась и практически не отличалась от здоровой кожи ( $КС\ 1,06 \pm 0,13$ ), а её эхоплотность оставалась сниженной

(КС  $1,89 \pm 0,51$ ). Субэпидермальную гипозоногенную полосу не визуализировали.

В области новых высыпаний на коже под молочными железами наблюдали увеличение толщины эпидермиса (КС  $0,65 \pm 0,015$ ), снижение его эхоплотности (КС  $1,49 \pm 0,33$ ). Толщина дермы была значительно снижена (КС  $1,4 \pm 0,08$ ), а уровень её эхогенности почти не отличался от здоровой кожи (КС  $0,92 \pm 0,16$ ). Субэпидермальную гипозоногенную полосу также не визуализировали (**рис. 7, а, б**).

При осмотре 22.07.2017 после лечения (по схеме гамма-D-глутамил-D-триптофан натрия 1 мл 7 дней внутримышечно с перерывом 2 дня, всего 4 курса; такролимус 0,1% мазь; токоферола ацетат 400 ЕД 1 раз в день 1 мес) сохранялись очаги на коже под молочными железами. При УЗИ кожи были обнаружены следующие ультразвукографические характеристики: в области старых очагов по сравнению с предыдущим исследованием наблюдали дальнейшее уменьшение толщины эпидермиса (КС  $0,88 \pm 0,27$ ), однако его акустическая плотность увеличилась (КС  $0,74 \pm 0,20$ ). Толщина дермы не отличалась от здоровой кожи (КС  $0,98 \pm 0,0327$ ), эхоплотность дермы также оставалась сниженной (КС  $1,78 \pm 0,57$ ).

В области очагов на коже под молочными железами по сравнению с предыдущими данными УЗИ наблюдали уменьшение толщины эпидермиса в 1,4 раза (КС  $0,90 \pm 0,17$ ), повышение его эхоплотности (КС  $0,53 \pm 0,11$ ). Толщина дермы увеличилась, но оставалась меньше нормы по сравнению со здоровой кожей (КС  $1,11 \pm 0,045$ ), акустическая плотность дермы была повышена (КС  $0,52 \pm 0,19$ ). В очагах на коже под молочными железами визуализировали также субэпидермальную гипозоногенную полосу, которая до этого не наблюдалась (**рис. 7, в**).

У пациентки с линейной формой склеродермии по типу «удар саблей» мы наблюдали увеличение толщины эпидермиса, снижение эхогенности эпидермиса и дермы. Толщина дермы была снижена в центре очага, тогда как на периферии — увеличена. По литературным данным, при УЗИ кожи у детей с данной формой локализованной склеродермии датчиком 18 МГц наблюдали снижение толщины эпидермиса и дермо-субдермального пространства, а также увеличение эхогенности дермы по сравнению со здоровой кожей [7].

Нужно понимать, что УЗ-картина в области очагов зависит от степени активности патологического процесса. Клиническими проявлениями высокой активности процесса являются наличие эритемы, увеличение температуры в очаге, фиолетовый оттенок, появление новых очагов поражения, увеличение размера очагов и их индурация. При УЗИ кожи датчиком с частотой 8–14 МГц у пациентов с ювенильной локализованной склеродермией было показано, что существуют статистически значимые различия в УЗ-картине активных и неактивных

очагов кожи, а именно: общая эхогенность кожи, эхогенность гиподермы и степень васкуляризации глубоких слоёв кожи. Статистически значимых различий в толщине слоёв кожи не обнаружено. Однако в активных очагах наблюдали снижение толщины дермы, а в неактивных очагах, наоборот, увеличение её толщины либо отсутствие разницы по сравнению со здоровой кожей. Во всех очагах наблюдали снижение толщины гиподермы [8].

Таким образом, изменение толщины дермы или эпидермиса не отражает степени активности процесса, но структурные изменения, происходящие в коже, в представленном случае локализованной склеродермии по типу «удар саблей» у четырёхлетней пациентки Д. наблюдали именно при помощи УЗИ, не прибегая к биопсии, что, учитывая локализацию очагов и возраст пациентки, доказало ценность использования данного неинвазивного метода.

У пациентки Р. (57 лет) с бляшечной формой локализованной склеродермии при УЗИ наблюдали снижение эхогенности эпидермиса, тогда как его толщина не отличалась от здоровой кожи. Толщина дермы в очагах была увеличена, а её акустическая плотность — снижена. Полученные нами результаты совпадают с данными литературы: у взрослых пациентов при локализованной склеродермии наблюдали утолщение дермы и снижение её эхогенности. В литературе показано, что при лечении наблюдается снижение толщины дермы и увеличение её эхогенности. Снижение эхоплотности дермы в очагах, очевидно, свидетельствует о наличии в ней воспалительного отёка. Увеличение эхогенности дермы, наблюдаемое в активных плотных очагах, говорит об инфильтрации дермы воспалительными клетками и увеличении количества коллагена. Нормализация эхогенности дермы у взрослых коррелирует с клиническим улучшением [9].

В другом исследовании было показано отсутствие статистически значимых различий в толщине дермы между показателями в области очага и здоровой кожи. Однако, помимо этого, обнаружили статистически значимую разницу в увеличении толщины эпидермиса от центра очага по направлению к здоровой коже [9]. В нашем случае различий в толщине эпидермиса между очагом и здоровой кожей мы не наблюдали. Возможно, это связано с применением датчиков разной частоты и разрешающей способности.

В большинстве очагов мы наблюдали также наличие субэпидермальной гипозоногенной полосы, что, возможно, свидетельствует о присутствии воспалительной реакции. Таким образом, данные, полученные при УЗ-сканировании кожи и свидетельствующие о наличии воспаления и высокой степени активности процесса, совпадали с характеристикой клинической картины. Можно предположить, что в данном случае снижение эхогенности дермы связано с отложением муцина между волокнами коллагена по данным гистологического исследования двух биоптатов кожи.

У пациентки Ч. (74 года) со склероатрофическим лихеном при УЗ-сканировании наблюдали увеличение толщины и эхогенности эпидермиса, толщина и эхогенность дермы оказалась снижена. К тому же в двух локализациях визуализировали субэпидермальную гипозоногенную полосу. После лечения наблюдали увеличение толщины дермы, которая не отличалась от толщины здоровой кожи, а также исчезновение субэпидермальной гипозоногенной полосы. Однако эхогенность дермы, несмотря на лечение, оставалась сниженной. Толщина эпидермиса после лечения приблизилась к показателям в области неповрежденной кожи, а его эхоплотность стала увеличенной. УЗИ кожи в области свежих очагов показало увеличение толщины эпидермиса со снижением его эхогенности, снижение толщины дермы с нормальными показателями её эхоплотности. На фоне лечения в этих очагах наблюдали уменьшение толщины эпидермиса с повышением его эхоплотности, небольшое увеличение толщины дермы и её эхогенности, появление гипозоногенной субэпидермальной полосы.

По данным литературы, у пациентов со склероатрофическим лихеном при УЗИ кожи в очагах поражения датчиком с частотой 32 МГц наблюдали увеличение толщины дермы и её эхогенности, обусловленное отложением коллагена. В результате гомогенизации и отека тканей исследователи наблюдали наличие гипозоногенной полосы. После лечения отмечалось уменьшение толщины кожи и сужение субэпидермальной гипозоногенной полосы [10]. Различия между результатами данных литературы и полученными нами, возможно, обусловлены техническими причинами.

Таким образом, в данном случае УЗИ кожи являлось объективным средством оценки эффективности проводимой терапии, позволяющим судить о восстановлении структуры кожи на фоне терапии, не прибегая к инвазивным методам диагностики.

Исходя из полученных нами результатов, можно сделать вывод о необходимости развития и стандартизации техники УЗИ кожи в дерматологической практике, так как данный неинвазивный и простой метод имеет много преимуществ и может быть полезным в диагностике и оценке эффективности лечения различных дерматологических заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология-2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. Москва : Деловой экспресс, 2016. 768 с.
2. Careta M.F. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update // *An Bras Dermatol*. 2015. Vol. 90, N 1. P. 62–73. doi: 10.1590/abd1806-4841.20152890
3. Jasaitiene D., Valiukeviciene S., Linkeviciute G., et al. Principles of high-frequency ultrasonography for investigation of skin pathology // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011. Vol. 25, N 4. P. 375–382. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03837.x

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** И.Г. Сергеева — концепция работы, подбор пациентов; Ю.М. Криницына — концепция работы, редактирование; Ю.А. Крахалева — проведение ультразвукового исследования, написание текста; А.В. Колерова — проведение ультразвукового исследования; Д.А. Микаилова — написание текста; П.Н. Филимонов — редактирование; Е.Д. Сорокина — форматирование статьи для публикации.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Согласие пациентов.** Пациенты добровольно подписали форму информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

## ADDITIONAL INFO

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** I.G. Sergeeva — the concept of the work, set of patients; Yu.M. Kri-nitsyna — the concept of the work, editing; Yu.A. Krakhaleva — ultrasound examination, writing the text; A.V. Kolerova — ultrasound examination; D.A. Mikailova — writing the text; P.N. Filimonov — editing; E.D. Sorokina — article formatting for publication.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Patients permission.** Patients voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in depersonalized form in the journal «Russian journal of skin and venereal diseases».

4. Barcaui E., Carvalho A., Lopes F., et al. High frequency ultrasound with color Doppler in dermatology // *An Bras Dermatol*. 2016. Vol. 91, N 3. P. 262–273. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164446
5. Barcaui E.O., Carvalho A., Piñeiro-Maceira J., et al. Study of the skin anatomy with high-frequency (22 MHz) ultrasonography and histological correlation // *Radiol Bras*. 2015. Vol. 48, N 5. P. 324–329. doi: 10.1590/0100-3984.2014.0028
6. Gniadecka M. Effects of aging on dermal echogenicity // *Skin Res Technol*. 2001. Vol. 7, N 3. P. 204–207. doi: 10.1034/j.1600-0846.2001.70310.x

7. Crisan D., Lupsor M., Boca A., et al. Ultrasonographic assessment of skin structure according to age // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012. Vol. 78, N 4. P. 519. doi: 10.4103/0378-6323.98096
8. Li S.C., Liebling M.S., Haines K.A., et al. Initial evaluation of an ultrasound measure for assessing the activity of skin lesions in juvenile localized scleroderma // *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011. Vol. 63, N 5. P. 735–742. doi: 10.1002/acr.20407

9. Murray A.K., Moore T.L., Manning J.B., et al. Non-invasive imaging of localised scleroderma for assessment of skin blood flow and structure // *Acta Derm Venereol.* 2016. Vol. 96, N 5. P. 641–644. doi: 10.2340/00015555-2328
10. Szymańska E., Nowicki A., Mlosek K., et al. Skin imaging with high frequency ultrasound – preliminary results // *Eur J Ultrasound.* 2000. Vol. 12, N 1. P. 9–16. doi: 10.1016/s0929-8266(00)00097-5

## REFERENCES

1. Federal clinical guidelines. Dermatovenereology-2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed. revised and updated. Moscow : Delovoy Express; 2016. 768 p. (In Russ).
2. Careta MF. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *An Bras Dermatol.* 2015;90(1):62–73. doi: 10.1590/abd1806-4841.20152890
3. Jasaitiene D, Valiukeviciene S, Linkeviciute G, et al. Principles of high-frequency ultrasonography for investigation of skin pathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(4):375–382. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03837.x
4. Barcaui E, Carvalho A, Lopes F, et al. High frequency ultrasound with color Doppler in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2016;91(3):262–273. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164446
5. Barcaui EO, Carvalho A, Piñeiro-Maceira J, Barcaui CB, Moraes H. Study of the skin anatomy with high-frequency (22 MHz) ultrasonography and histological correlation. *Radiol Bras.* 2015;48(5):324–329. doi: 10.1590/0100-3984.2014.0028
6. Gniadecka M. Effects of aging on dermal echogenicity. *Skin Res Technol.* 2001;7(3):204–207. doi: 10.1034/j.1600-0846.2001.70310.x
7. Crisan D, Lupsor M, Boca A, et al. Ultrasonographic assessment of skin structure according to age. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(4):519. doi: 10.4103/0378-6323.98096
8. Li SC, Liebling MS, Haines KA, et al. Initial evaluation of an ultrasound measure for assessing the activity of skin lesions in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(5):735–742. doi: 10.1002/acr.20407
9. Murray AK, Moore TL, Manning JB, et al. Non-invasive Imaging of Localised Scleroderma for Assessment of Skin Blood Flow and Structure. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(5):641–644. doi: 10.2340/00015555-2328
10. Szymańska E, Nowicki A, Mlosek K, et al. Skin imaging with high frequency ultrasound – preliminary results. *Eur J Ultrasound.* 2000;12(1):9–16. doi: 10.1016/s0929-8266(00)00097-5

## ОБ АВТОРАХ

\* **Крахалева Юлия Андреевна;**

адрес: Российская Федерация, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2;

e-mail: goodjulia1993@mail.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6409-4956>

**Колерова Анастасия Викторовна,** ассистент;

e-mail: periosteum@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0688-6175>

**Сорокина Елена Дмитриевна,** ассистент;

e-mail: afonnikovadoc@gmail.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7965-9881>

**Микаилова Дарья Амирах Кызы,** ассистент;

e-mail: mika20-04@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5630-0801>

**Криницына Юлия Михайловна,** д.м.н., профессор;

e-mail: julia407@yandex.ru;

eLibrary SPIN: 5925-9031;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9383-0745>

**Филимонов Павел Николаевич,** д.м.н.;

e-mail: pfilimonov@yandex.ru;

eLibrary SPIN: 5550-0923;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-9319>

**Сергеева Ирина Геннадьевна,** д.м.н., профессор;

e-mail: i\_g\_sergeeva@mail.ru;

eLibrary SPIN: 4766-0410;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1748-8957>

\* Автор, ответственный за переписку

## AUTHORS INFO

\* **Yulia A. Krakhaleva,** MD;

address: 2, Pirogova street, Novosibirsk, 630090, Russia;

e-mail: goodjulia1993@mail.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6409-4956>

**Anastasia V. Kolerova,** Assistant Professor;

e-mail: periosteum@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0688-6175>

**Elena D. Sorokina,** Assistant Professor;

e-mail: afonnikovadoc@gmail.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7965-9881>

**Daria A. Mikailova,** Assistant Professor;

e-mail: mika20-04@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5630-0801>

**Yulia M. Krinitsyna,** Dr. Sci. (Med.), Professor;

e-mail: julia407@yandex.ru;

eLibrary SPIN: 5925-9031;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9383-0745>

**Pavel N. Filimonov,** Dr. Sci. (Med.);

e-mail: pfilimonov@yandex.ru;

eLibrary SPIN: 5550-0923;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-9319>

**Irina G. Sergeeva,** Dr. Sci. (Med.), Professor;

e-mail: i\_g\_sergeeva@mail.ru;

eLibrary SPIN: 4766-0410;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1748-8957>

\* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62377>

## Синдром Лайелла, спровоцированный наружным применением лекарственных средств

© А.Б. Кривошеев<sup>1</sup>, Т.В. Ермаченко<sup>2</sup>, П.П. Хавин<sup>2</sup>, И.А. Кривошеева<sup>2</sup>, Д.В. Морозов<sup>2</sup><sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 1, Новосибирск, Российская Федерация

Синдром Лайелла встречается редко: регистрируется до 10 случаев на 1 млн населения в год. Смертность при синдроме Лайелла составляет 5–12%.

Наблюдали двух больных синдромом Лайелла в возрасте 38 и 72 лет. Заболевание манифестировало на фоне местного применения лекарственных препаратов: в одном случае это был гель «Долобена» в качестве анальгезирующего средства в месте ушиба правой кисти, в другом — 20% раствор хлоргексидина биоглюконата для полоскания ротовой полости в связи со стоматитом. Первые симптомы заболевания возникли локально в месте применения этих лекарственных средств — на коже правой кисти — и слизистой оболочке ротовой полости соответственно. Исход заболевания зависел от ранней диагностики, срочной госпитализации в специализированное отделение, площади поражения кожи, назначения адекватной терапии. У лиц пожилого возраста в сравнении с более молодыми пациентами синдром Лайелла по первым симптомам и темпу прогрессирования болезни, характеру поражения кожи и слизистых оболочек не имеет принципиальных различий.

Синдром Лайелла может возникать в любом возрасте, риск развития заболевания возрастает у лиц старше 40 лет. К отличительным особенностям и факторам риска синдрома Лайелла у пожилых людей относят, во-первых, его возникновение на фоне уже сформировавшейся коморбидной возрастной патологии внутренних органов, во-вторых, сопутствующая возрастная патология при развитии токсико-аллергической реакции декомпенсируется, и формируется полиорганная недостаточность, что является причиной тяжёлого течения синдрома Лайелла и высокой смертности. У лиц молодого возраста к факторам риска можно отнести коморбидную вирусную инфекцию, особенно сочетание вируса иммунодефицита и хронического гепатита С.

**Ключевые слова:** синдром Лайелла; коморбидная патология внутренних органов; ВИЧ-инфекция; хронический гепатит С.

### Для цитирования:

Кривошеев А.Б., Ермаченко Т.В., Хавин П.П., Кривошеева И.А., Морозов Д.В. Синдром Лайелла, спровоцированный наружным применением лекарственных средств // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 1. С. 25–34. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62377>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62377>

## Lyell's syndrome provoked by external drug use

© Alexandr B. Krivosheev<sup>1</sup>, Tamara V. Ermachenko<sup>2</sup>, Pavel P. Khavin<sup>2</sup>, Inga A. Krivosheeva<sup>2</sup>, Dmitry V. Morozov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No 1, Novosibirsk, Russian Federation

Lyell's syndrome is rare. Up to 10 cases are registered per million population per year. The mortality rate for Lyell's syndrome is 5–12%.

Two patients were observed aged, respectively, 38 years and 72 years with Lyell's syndrome. The disease manifested itself against the background of local application of drugs. In one case — Doloben's gel as an analgesic at the site of a bruise of the right hand. In another case, a 20% solution of chlorohidin biogluconate as a mouth rinse for stomatitis. The first symptoms of the disease occurred locally at the site of application of these medicines. In the first case, the skin of the right hand, in the second — the mucous membrane of the mouth. The outcome of the disease depended on early diagnosis, urgent hospitalization in a specialized department, from the area of skin lesions, the appointment of adequate therapy.

Lyell's syndrome can occur at any age, and the risk of developing the disease increases in those over the age of 40. In the elderly, SL in terms of the first symptoms and rate of disease progression, the nature of skin and mucous membrane lesions does not have any fundamental differences with those in younger patients. The distinctive features and risk factors of Lyell's syndrome in the elderly include, firstly, its occurrence against the background of the already formed comorbid age-related pathology of internal organs, secondly, the concomitant age-related pathology during the development of an acute toxic-allergic reaction is decompensated, a multiorgan failure is formed, which is the cause of more severe Lyell's syndrome and higher mortality. In young people, a comorbid viral infection can be considered a risk factor, especially the combination of HIV-infection and chronic hepatitis C.

**Keywords:** Lyell's syndrome; comorbid pathology of internal organs; HIV-infection; chronic hepatitis C.

### For citation:

Krivosheev AB, Ermachenko TV, Khavin PP, Krivosheeva IA, Morozov DV. Lyell's syndrome, triggered by topical use of drugs. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(1):25–34. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62377>

В 1956 г. шотландский дерматолог Алан Лайелл (Alan Lyell) [1] впервые описал своеобразное патологическое состояние, которое характеризовалось острым началом, некротическими изменениями в эпидермисе, высыпанием крупных пузырей и образованием обширных эрозий, высокой температурой и общим тяжёлым состоянием, охарактеризовав его как токсический эпидермальный некролиз. Впоследствии данный симптомокомплекс получил название синдрома Лайелла [2]. В настоящее время синдром Лайелла рассматривают как тяжёлое, иммуноаллергическое лекарственно-индуцированное заболевание, представляющее собой острую кожно-висцеральную патологию в виде интенсивной эпидермальной отслойки и некроза эпидермиса с образованием обширных пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках, что угрожает жизни больного [3, 4].

Синдром Лайелла встречается редко: в мире регистрируется до 10 случаев на 1 млн населения в год [5], при этом в последнее время проблема стала весьма актуальной для лиц пожилого возраста [6, 7]. В 1967 г. A. Lyell [8] представил сведения о 128 больных токсическим эпидермальным некролизом. В отечественной литературе тема синдрома Лайелла освещается достаточно подробно [2, 6, 9, 10].

Симптомокомплекс индуцируется различными факторами, но чаще развивается при инфузионном, внутримышечном или пероральном применении лекарственных препаратов, а также биологически активных добавок к пище [9, 11, 12]. Имеются единичные сообщения о возникновении тяжёлого аллергодерматоза на местное применение медицинских препаратов, в частности растворов фурацилина [13] и питьевой соды [14].

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Мы наблюдали двух пациентов, у которых синдром Лайелла развился на фоне местного применения лекарственных препаратов.

### Клинический случай 1

Больной Л., 38 лет, поступил в приёмное отделение клиники 17.04.2018 с жалобами на появление сыпи на коже спины, туловища, конечностей с тенденцией к быстрому распространению пузырей с серозным содержимым, повышение температуры до 37,8 °C.

В анамнезе: хронический гепатит С (около 20 лет), опиатная наркомания (в 2010–2014 гг. употреблял внутривенно героин). С 2010 г. инфекция вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-РНК положительная, титр 4,08E + 0,5 копий/мл), специфическая антиретровирусная терапия не проводилась. Курит с 20 лет. Аллергических реакций ранее не отмечено.

Болен с 09.04.2018, когда получил травму — ушиб правой кисти. По рекомендации травматолога

местно (зона ушиба) применял гель «Кеторол» в течение 4 дней, а затем гель «Долобена». Через 2 дня от начала его использования на правой кисти появились высыпания в виде пятен светло-коричневого цвета, округлой формы с ровными границами, размером от 2 до 4 см, которые в течение 2–3 дней распространились на кожу лица, туловища, груди, спины, верхних и нижних конечностей. На месте высыпаний в дистальных отделах верхних и нижних конечностей стали появляться пузыри округлой и/или овальной формы, которые постепенно увеличивались в размерах; повысилась температура до 38,7 °C, что послужило поводом для экстренной госпитализации в отделение интенсивной терапии.

При поступлении состояние пациента тяжёлое. В легких дыхание жёсткое, проводится во все отделы,



**Рис. 1.** Больной Л., 38 лет. Синдром Лайелла. Высыпания светло-коричневого цвета, округлой формы. На тыльной поверхности правой кисти крупная эрозия на месте вскрывшегося пузыря.

**Fig. 1.** Patient L., 38 years old. Lyell's syndrome. Eruptions are light brown in color, rounded. On the dorsum of the right hand, there is a large erosion at the site of the opened bubble.



**Рис. 2.** Тот же больной. Поверхность ладоней имеет сплошную красновато-кирпичную окраску.

**Fig. 2.** The same patient. The surface of the palms has a solid reddish brick color.

хрипов нет. Частота дыхания 20 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 100 в минуту, дефицита пульса нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю рёберной дуги, размеры по Курлову 10×9×6 см; селезёнка не увеличена.

Практически по всему кожному покрову наблюдаются высыпания в виде пятен светло-коричневого цвета, округлой формы, размером от 2 до 4–5 см, не возвышающиеся над поверхностью кожи, имеющие тенденцию к слиянию, приобретая неправильную конфигурацию (**рис. 1**). На тыльной поверхности правой кисти на месте вскрывшегося пузыря расположена крупная эрозия неправильных очертаний, размером 8×3 см, дно эрозии покрыто фибрином, по краям обрывки эпидермиса, которые при контакте легко отслаиваются с соседними участками кожи (симптом Никольского положительный) (см. **рис. 1**). На левой стопе по наружной поверхности — два пузыря округлой формы размером до 3 см в диаметре, с плотной покрывкой, серозным содержимым, безболезненные. Поверхность ладоней и подошв имеет сплошную красно-кирпичную окраску. Интенсивность окраски стала более яркой. Симптом Никольского отрицательный (**рис. 2**).

По результатам общеклинических, биохимических, инструментальных исследований значимых отклонений от нормативных значений не обнаружено.

Установлен диагноз: Синдром Лайелла; ВИЧ-инфекция, стадия 4А без антиретровирусной терапии; хронический гепатит С минимальной активности; ушиб правой кисти.

При поступлении в отделение (17.04.2018) пациенту внутривенно был введён преднизолон в дозе 90 мг; в течение двух дней (18.04–20.04.2018) проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном (Ивепред) в дозе 1000 мг/сут внутривенно. С 21.04.2018 больной переведён на пероральный приём метилпреднизолона (Метипред) в суточной дозе 24 мг. В комплексную терапию были включены Супрастин по 2 таблетки/сут; омега-3 20 мг по 2 таблетки/сут; гепарин по 5000 ЕД 2 раза/сут подкожно; Стерофундин по 500 мл/сут. Эрозии обрабатывали местно раствором Бетадина.

На фоне проводимой терапии на 2-е сут температура нормализовалась. Новые высыпания не появлялись. К 20-му дню лечения высыпания на коже разрешились, эрозии эпителизировались. Пациент получает Метипред в дозе 4 мг (1 таблетка). Выписан 07.05.2018 в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано наблюдение и лечение в региональном СПИД-центре.

## Клинический случай 2

Больная Л., 72 года, в феврале 2016 г. перенесла плановую замену зубных протезов. Через 2–3 нед их использования развился стоматит. По рекомендации стоматолога местно в виде полоскания ротовой полости стала применять 20% раствор хлоргексидина биглюконат. 19.03.2016 впервые возникли затруднения при глотании, а затем появились пузырьные

высыпания на слизистой оболочке правой щеки. Использовать рекомендованный препарат продолжала, так как изменения на слизистой оболочке полости рта расценила как проявление стоматита. Через сутки высыпания распространились на всю поверхность слизистой оболочки ротовой полости. Одновременно возник зуд в области глаз. В течение последующих суток появились высыпания в виде пятен светло-коричневого цвета размером до 4 см на коже верхних конечностей и туловища, которые имели тенденцию к слиянию. Полоскания раствором хлоргексидина биглюконат прекратила. 22.03.2016 бригадой скорой помощи пациентка была экстренно доставлена в приёмное отделение клиники и госпитализирована в отделение интенсивной терапии с диагнозом синдрома Лайелла.

В анамнезе: более 10 лет артериальная гипертония 3-й степени, III стадии, риск 4 (получает базовую гипотензивную терапию: Беталок Зок в дозе 50 мг/сут и Кардиомагнил по 75 мг/сут); сахарный диабет 2-го типа около 10 лет (принимает метформин по 500 мг/сут и Диабетон по 60 мг/сут); ишемическая болезнь сердца аритмический вариант, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Аллергические реакции ранее не наблюдались. Туберкулёз, ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты отрицает.

В приёмном покое больную осмотрели врачи отоларинголог и окулист. Заключение отоларинголога: слизистая носа сухая, незначительно гиперемирована, зев гиперемирован, на поверхности мягкого нёба эрозии до 1 см в диаметре и отдельные участки слущенного эпителия; слизистая гортани гиперемирована, просвет гортани достаточный, признаков стеноза нет. Рекомендовано: вазелиновое масло по 2 капли 3 раза в день, полоскание ротовой полости питьевой водой, голосовой режим.

Окулист диагностировал вялотекущий конъюнктивит. Рекомендовано лечение: раствор Ципролета и сульфацила натрия по 1 капле 4 раза в день в оба глаза, обработка конъюнктивы глаз дистиллированной водой.

Физикальный осмотр: состояние тяжёлое, в сознании, контактна, адекватна. Кожные покровы бледные, сухие, цианотичные в области кистей. На коже груди, живота, спины, ягодиц, верхних и нижних конечностей высыпания в виде пятен размером до 3–4 см, красноватого цвета, неправильных очертаний с тенденцией к слиянию, на кистях и туловище множественные пузыри, плотные, безболезненные, размером до 3 см с серозно-геморрагическим содержимым. В лёгких жёсткое дыхание, хрипы не выслушиваются, частота дыханий 18 в 1 минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 68 в минуту, артериальное давление 125/80 мм рт.ст. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии, симптомы раздражения брюшины отрицательные; печень выступает из-под рёберной дуги на 1 см, размеры печени по Курлову 12×9×6 см. Диурез адекватный, стул самостоятельный.

### Данные лабораторного обследования

Общий анализ крови: гемоглобин 125 г/л, эритроциты  $4,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $7,3 \times 10^9$ /л, гематокрит 37,1%, тромбоциты  $269 \times 10^9$ /л, палочкоядерные 11%, сегментоядерные 76%, лимфоциты 12%, моноциты 2%, эозинофилы 0%; скорость оседания эритроцитов 37 мм/ч.

Биохимическое исследование крови (представлены показатели, в динамике которых за период наблюдения зарегистрированы значимые изменения): креатинфосфокиназа 88,7–564,7 нмоль/л (норма до 172), альбумин 40,5–30,8 г/л (норма 35), общий белок 73–50,1 г/л (норма до 80), мочевины 8,4–12,9 г/л (норма до 7,6), С-реактивный белок 162,5–276,6 г/л (норма до 5), фибриноген 5,2–9,6 г/л (норма до 4), глюкоза натощак 15,8–20,2 ммоль/л (норма до 5,5).

Общий анализ мочи: белок 0,28 г/л, лейкоциты 6, эритроциты 2, эпителий 1–2 в поле зрения, pH 5,0, относительная плотность 1025, сахар 5,6 ммоль/л.

### Инструментальное обследование

Электрокардиограмма: нормосистолический вариант фибрилляции предсердий.

Рентген грудной клетки: умеренные застойные явления в малом круге кровообращения, выраженные признаки эмфиземы лёгких. Инфильтративных изменений нет.

Ультрасонография органов брюшной полости: гепатомегалия, признаки жирового гепатоза и хронического пиелонефрита.

Начата базисная терапия: раствор преднизолона в дозе 180 мг/сут внутривенно, Солу-Медрол (метилпреднизолон) по 500 мг/сут внутривенно, Квамател по 40 мг 2 раза/сут внутривенно; инфузионная терапия в объёме до 2 л/сут.

После консультации эндокринолога больную перевели на инсулинотерапию (Биосулин Н по 14 ЕД и Биосулин Р по 2–3 ЕД при гликемии более 12–15 ммоль/л).

Пациентку осмотрел дерматолог: токсикодермия медикаментозная по типу синдрома Лайелла.

С 24.03.2016 отмечено прогрессирование кожных изменений. Отмечается появление новых пузырей на стопах, спине и ягодицах: генерализованная сыпь красноватого цвета, отёк кистей с отслойкой кожи (симптом Никольского положительный). Доза преднизолона увеличена до 320 мг/сут.

27.03.2016 состояние тяжёлое, нестабильное; больная в сознании, речевой контакт затруднён в связи с эрозивным поражением слизистой оболочки полости рта. Губы сухие, потрескавшиеся, покрыты корками с кровью. На коже лица на месте вскрывшихся пузырей эрозии с неровными краями размером от 2–3 до 6 см. Симптом Никольского отрицательный. Кисти отёчны, красновато-кирпичного цвета с участками отслойки эпидермиса (рис. 3). Отмечено появление новых пузырей и отслойка кожи на стопах. Доза преднизолона увеличена до 360 мг/сут.



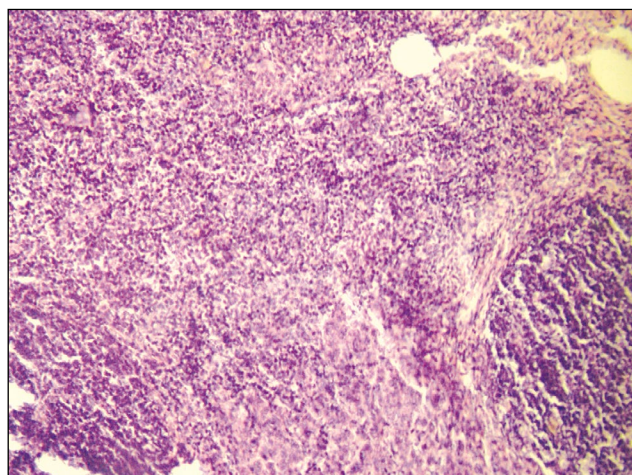
**Рис. 3.** Больная Л., 72 года. Синдром Лайелла. Высыпания на коже грудной клетки. Кисти отёчные, красновато-кирпичной окраски. На губах кровавые корки. Эрозии на коже лица на местах вскрывшихся пузырей.

**Fig. 3.** Patient L., 72 years old. Lyell's syndrome. Eruptions on the skin of the chest. The brushes are edematous, reddish-brick in color. Crusts of blood on the lips. Erosion on the skin of the face at the sites of the opened blisters.



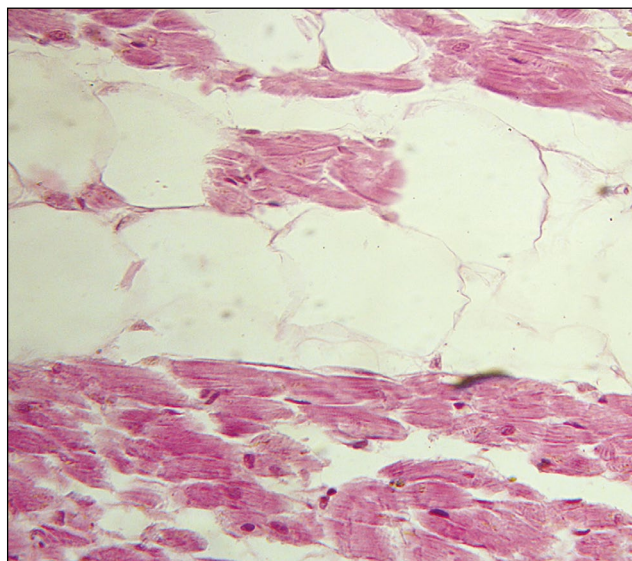
**Рис. 4.** Та же больная. На коже спины сыпь сливного характера. Отслойка кожи (симптом Никольского).

**Fig. 4.** The same patient. On the skin of the back, a rash of a confluent nature. Detachment of the skin (Nikolsky symptom).



**Рис. 5.** Микропрепарат кожи. Острый эпидермальный некролиз. Межклеточный и внутриклеточный отёк, выраженный ангиоматоз, воспалительный инфильтрат с примесью тучных клеток и эозинофилов. Нарушение межклеточных связей. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 250.

**Fig. 5.** Microslide of skin. Acute epidermal necrolysis. Intercellular and intracellular edema, pronounced angiomas, inflammatory infiltrate with an admixture of mast cells and eosinophils. Violation of intercellular communications. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification 250.

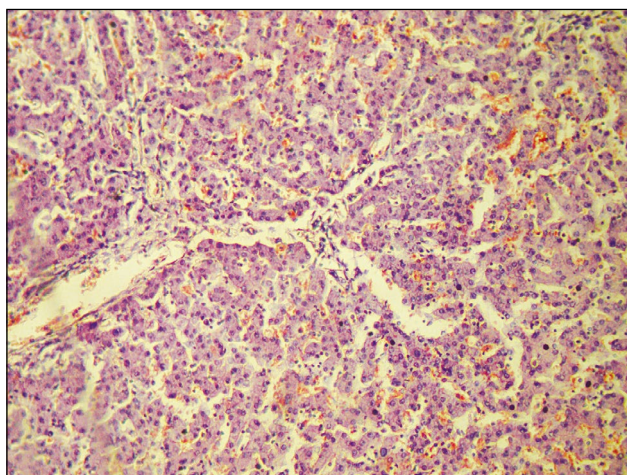


**Рис. 6.** Микропрепарат сердца. Дистрофия кардиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 250.

**Fig. 6.** Microslide of the heart. Dystrophy of cardiocytes. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification 250.

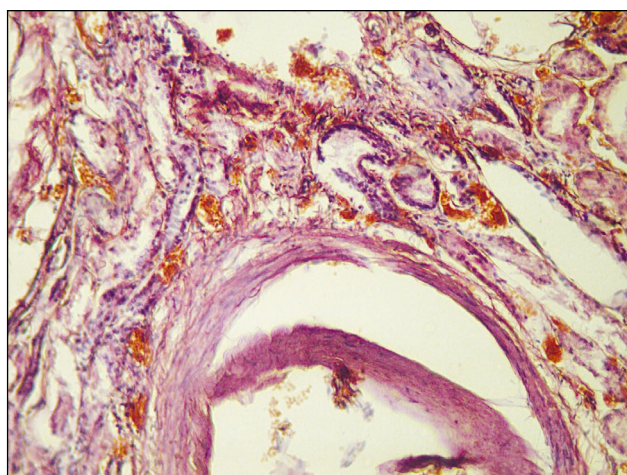
31.03.2016 динамика отрицательная: высыпания приобрели генерализованный характер, отмечается чёткая тенденция к их слиянию, симптом Никольского положительный при минимальных физических контактах; наблюдается массивная отслойка кожи на спине и ягодицах (**рис. 4**).

01.04.2016 при нарастании симптомов сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности констатирована биологическая смерть на 14-е сут с момента манифестации болезни.



**Рис. 7.** Микропрепарат печени. Дистрофия гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 250.

**Fig. 7.** Microslide of the liver. Dystrophy of hepatocytes. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification 250.



**Рис. 8.** Микропрепарат почек. Некронефроз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

**Fig. 8.** Kidney microslide. Necronephrosis. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification 100.

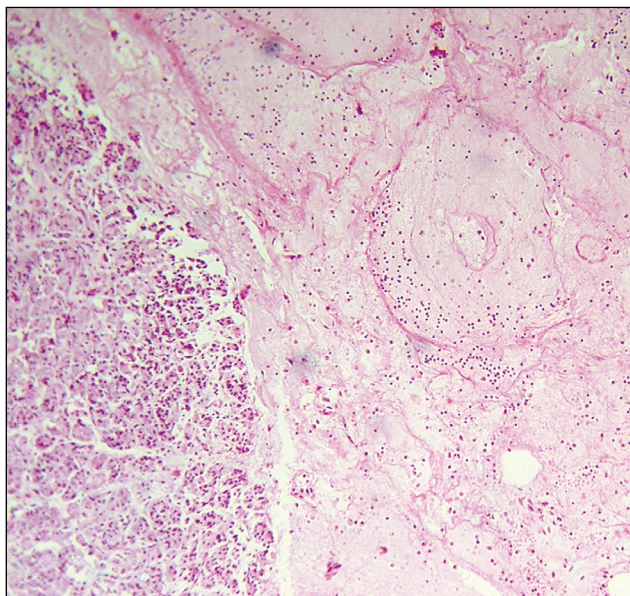
#### **Данные секционного гистологического исследования**

Микропрепарат кожи: некролиз большей части эпидермиса; в области дефекта кожи поверхностные слои дермы некротизированные; умеренная очаговая нейтрофильная и лимфоцитарная инфильтрация; полнокровие сосудов дермы (**рис. 5**).

Микропрепарат сердца: полнокровие и отёк интерстиция; фрагментация миоцитов; неравномерная гипертрофия и неравномерное истончение волокон; очаговая стромальная и паренхиматозная жировая дистрофия (**рис. 6**).

Микропрепарат печени: полнокровие сосудов; гепатоциты в состоянии гидроскопической инфильтрации; умеренный склероз портальных трактов (**рис. 7**).

Микропрепарат почек: просветы сосудов интерстиция расширены, полнокровны; склероз части клубочков



**Рис. 9.** Микропрепарат поджелудочной железы. Островки Ларгенганса отёчны, склерозированы. Очаговый панкреонекроз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

**Fig. 9.** Microslide of the pancreas. The islets of Langerhans are edematous, sclerotic. Focal pancreatic necrosis. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification 100.

и сосудов стромы, отёк интерстиция; очаговый некро-  
нефроз; очаговая лимфоидная инфильтрация (**рис. 8**).

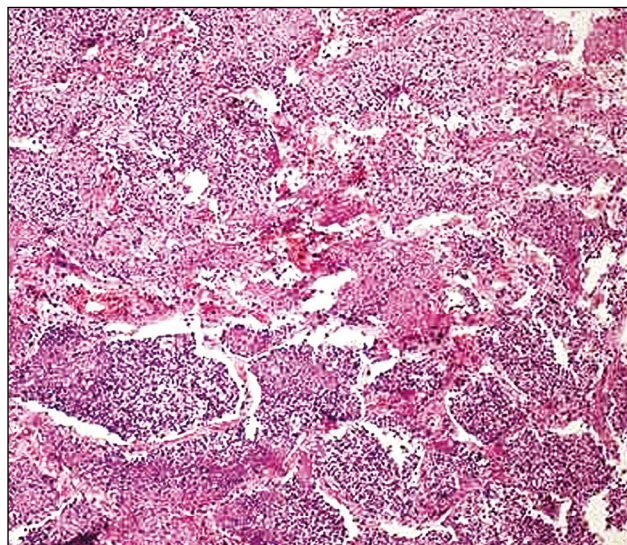
Микропрепарат поджелудочной железы: склероз  
и липоматоз стромы; аутолиз паренхимы; островки  
Ларгенганса отёчны, склерозированы (**рис. 9**).

Микропрепарат ткани лёгких: полнокровие капил-  
ляров межалвеолярных перегородок и сосудов интер-  
стиция; участки ателектазов чередуются с участками  
эмфиземы; эпителий бронхов слущен; периваскулярный  
и перибронхиальный склероз (**рис. 10**).

Заключение патоморфолога: токсический буллёзный  
эпидермальный некролиз Лайелла. Дистрофические из-  
менения внутренних органов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

С современных позиций синдром Лайелла рассма-  
тривается как острая и тяжёлая аллергическая реакция,  
которая является потенциально опасным для жизни за-  
болеванием, характеризуется обширным поражением  
кожи и слизистых оболочек с возникновением эпидер-  
мального некролиза (симптом Никольского положи-  
тельный), сопровождается тяжёлой интоксикацией и на-  
рушением функции внутренних органов, провоцируется  
приёмом лекарственных препаратов [4, 15, 16]. Точные  
патогенетические механизмы, приводящие к развитию  
синдрома Лайелла, могут быть объяснены лишь ча-  
стично. В настоящее время большая роль в развитии



**Рис. 10.** Микропрепарат лёгких. Полнокровие капилляров ме-  
жалвеолярных перегородок и сосудов интерстиции. Участки  
ателектазов чередуются с участками эмфиземы. Эпителий брон-  
хов слущен. Периваскулярный и перибронхиальный склероз.  
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

**Fig. 10.** Microslide of the lungs. Congestion of the capillaries of  
the interalveolar septa and vessels of the interstitium. Areas of  
atelectasis alternate with areas of emphysema. The epithelium  
of the bronchi is desquamated. Perivascular and peribronchial  
sclerosis. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification 100.

симптомокомплекса отводится генетически обуслов-  
ленной предрасположенности организма к различным  
аллергическим реакциям [17].

Представленные наблюдения позволяют обсудить  
ряд вопросов, касающихся диагностики, тактики веде-  
ния и прогноза заболевания.

*Во-первых*, у наблюдаемых пациентов клинические  
симптомы на начальных этапах формирования болезни  
оказались идентичными и характеризовались следую-  
щими признаками:

- очагом манифестации и дальнейшего прогресси-  
рования синдрома Лайелла являлось местное приме-  
нение лекарственного препарата — участок кожи  
правой кисти (место травмы) — и слизистая оболочка  
ротовой полости (стоматит) соответственно;
- поражение кожи и слизистых оболочек сопро-  
вждалось быстрым распространением высыпаний в  
первые 2–3 сут с момента манифестации заболева-  
ния, и в патологический процесс было вовлечено до  
60% кожного покрова у первого больного и не менее  
80% — у второго. У лиц пожилого возраста синдром  
Лайелла по первым симптомам и прогрессированию  
болезни, характеру поражений кожи и слизистых  
оболочек не имеет принципиальных различий с та-  
ковыми у больных более молодого возраста.

*Во-вторых*. К факторам риска манифестации синдро-  
ма Лайелла, с нашей точки зрения, необходимо отнести  
пожилой возраст пациентки и коморбидную патологию

внутренних органов, по поводу которых больная получала корригирующую терапию. Заболевания внутренних органов при развитии токсико-аллергической реакции склонны к декомпенсации, в результате чего формируется полиорганная недостаточность, что является причиной более тяжелого течения синдрома Лайелла и более высокой смертности. Мы также считаем, что к факторам риска синдрома Лайелла может быть отнесена и коморбидная вирусная инфекция (в нашем случае это ВИЧ-инфекция в сочетании с хроническим гепатитом С) у молодого пациента [18].

**В-третьих.** Основным патогенетическим механизмом формирования синдрома Лайелла является феномен Санарелли–Шварцмана — иммунологическая реакция, которая инициирует интенсивные процессы в коже и слизистых оболочках, сопровождаясь некрозом эпителиальных клеток и общей интоксикацией организма, что нарушает обезвреживание токсинов, усиливает выраженность метаболических нарушений и приводит к быстрому ухудшению состояния, в том числе может стать причиной летального исхода [19–21]. По нашему мнению, синдром Лайелла — это не только токсическое поражение кожи и слизистых оболочек, но и системное заболевание с поражением многих органов, что подтверждается морфологическим исследованием. О системном поражении при синдроме Лайелла сообщают также E. Huseyin и соавт. [22].

Подводя итоги, необходимо отметить, что, с одной стороны, наши клинические наблюдения расширяют представление о вероятных этиологических факторах риска, провоцирующих развитие синдрома Лайелла, к числу которых следует отнести местное применение лекарственных средств, с другой — можно констатировать, что манифестация синдрома Лайелла

непредсказуема, а системность поражения с развитием полиорганной недостаточности делает прогноз заболевания крайне неблагоприятным.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Согласие пациентов.** Пациенты добровольно подписали форму информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

## ADDITIONAL INFO

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Patients permission.** Patients voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in depersonalized form in the journal «Russian journal of skin and venereal diseases».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin // Br J Dermatol. 1956. Vol. 68, N 11. P. 355–361. doi: 10.1111/j.1365-2133.1956.tb12766.x
2. Кривошеев Б.Н., Межберг Л.Б., Ронжина З.Г., Ковалевская М.Г. Токсический эпидермальный некролиз — синдром Лайелла // Клиническая медицина. 1972. № 6. С. 126–30.
3. Бутов Ю.С., Скрипкин Ю.К., Иванов О.Л., ред. Дерматовенерология. Национальное руководство. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1021 с.
4. Хохлова З.А., Гилева Р.А., Коняхина И.Г., Тишкина А.П. Синдром Лайелла. Случай из практики // Архивъ внутренней медицины. 2018. Т. 8, № 3. С. 231–236.
5. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. Дерматология по Томасу Фицпатрику: Атлас-справочник. Пер. с англ. Е.А. Окишевой, А.В. Снеговской, Е.Р. Тимофеевой. 2-е рус. изд. Москва : Практика, 2007. 1248 с.
6. Кривошеев Б.Н., Куимов А.Д., Кривошеев А.Б., Морозов Д.В. Синдром Лайелла у пожилых людей // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2009. Т. 12, № 6. С. 10–18.
7. Kudo T., Nakajima K., Shiga T., et al. Successful treatment for toxic epidermal necrolysis /drug-induced hypersensitivity syndrome overlap with corticosteroids, intravenous immunoglobulins and plasma exchange // J Clin Exp Dermatol Res. 2014. Vol. 5, N 3. P. 216–218. doi: 10.1016/j.jds.2015.03.008
8. Lyell A. A review of toxic epidermal necrolysis in Britain // Br J Dermatol. 1967. Vol. 79, N 12. P. 662–671. doi: 10.1111/j.1365-2133.1967.tb11434.x
9. Кривошеев Б.Н., Куимов А.Д., Кривошеев А.Б. и др. Синдром Лайелла, спровоцированный биологически активной добавкой к пище // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007. Т. 10, № 3. С. 48–51.
10. Куделка Е.Н., Шахматов Д.М., Соболев А.Ф. и др. Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) // Журнал инфектологии. 2017. Т. 9, № 4. С. 144–152.
11. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis (the scalded skin syndrome): a reappraisal // Br J Dermatol. 1979. Vol. 100, N 1. P. 69–86. doi: 10.1111/j.1365-2133.1979.tb03571.x
12. Es H., Arslan M.N., Yagmur G., Karayel F.A. Toxic epidermal necrolysis like bullous skin reaction: an autopsy

case // *Turkish J Foren Med.* 2015. Vol. 29, N 2. P. 118–123. doi: 10.5505/adlitip.2015.28190

13. Кривошеев А.Б., Тоньшева Л.Н., Самотейкина Ю.М., Шахматов Д.А. Осложнения при наружном применении фурацилина // *Советская медицина.* 1990. № 12. С. 87–90.

14. Хомич Ф.А., Подобед Ю.И. Острый токсический эпидермальный некролиз // *Здравоохранение Белоруссии.* 1968. № 2. С. 87.

15. Заславский Д.В., Горланов И.А., Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса-Джонсона / токсическим эпидермальным некролизом. Москва : Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2015. Режим доступа: [https://www.ismos.ru/guidelines/doc/sindrom\\_stivenca-dzhonsona.pdf](https://www.ismos.ru/guidelines/doc/sindrom_stivenca-dzhonsona.pdf). Дата обращения: 26.12.2020.

16. Halevy S., Ghislain P.D., Mockenhaupt M., et al.; EuroSCAR Study Group. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel // *J Am Acad Dermatol.* 2008. Vol. 58, N 1. P. 25–32. doi: 10.1016/j.jaad.2007.08.036

17. Mockenhaupt M., Viboud C., Dunant A., et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risk with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study // *J Invest Dermatol.* 2008. Vol. 128, N 1. P. 35–44. doi: 10.1038/sj.jid.5701033

18. Тезяева С.А., Млинник Р.А., Дегтярева С.Ф. и др. Синдром Лайелла как редкое осложнение медикаментозной терапии (клинические случаи) // *Медиаль.* 2015. Т. 2, № 16. С. 42–45.

19. Некролиз токсический эпидермальный (синдром Стивенса-Джонсона). Клинические рекомендации. Москва, 2016. Режим доступа: [https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/nekroliz-toksicheskij-epidermalnyj-sindrom-stivenca-dzhonsona\\_14105/](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/nekroliz-toksicheskij-epidermalnyj-sindrom-stivenca-dzhonsona_14105/). Дата обращения: 26.12.2020.

20. Auquier-Dunant A., Mockenhaupt M., Naldin L., et al.; SCAR Study Group. Severe Cutaneous Adverse Reactions. Correlation between clinical patterns and causes of erythema multiforme major, Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study // *Arch Dermatol.* 2002. Vol. 138, N 8. P. 1019–1024. doi: 10.1001/archderm.138.8.1019

21. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P., et al.; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of total cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur Heart J.* 2003. Vol. 24, N 11. P. 987–1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3

22. Huseyin E., Murat N.A., Gulhan Y. Toxic epidermal necrolysis like bullous skin reaction: an autopsy case // *J For Med Gut.* 2014. Vol. 29, N 2. P. 118–123. doi: 10.5505/adlitip.2015.28190

## REFERENCES

1. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol.* 1956;68(11):355–361. doi: 10.1111/j.1365-2133.1956.tb12766.x

2. Krivosheev BN, Mezherberg LB, Ronzhina ZG, Kovalevskaya MG. Toxic epidermal necrolysis — Lyell's syndrome. *Clinical Medicine. Russian Journal.* 1972;(6):126–130. (In Russ).

3. Butov YuS, Skripkin YuK, Ivanov OL, eds. *Dermatovenereology. National leadership.* Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 1021 p. (In Russ).

4. Khokhlova ZA, Gileva RA, Konyakhina IG, Tishkina AP. Lyell's syndrome. Practical case. *Rus Arch Inter Med.* 2018;8(3):231–236. (In Russ).

5. Fitzpatrick T, Johnson R, Wolfe K, et al. *Dermatology according to Thomas Fitzpatrick: Atlas-handbook.* Trans. from English. E.A. Okisheva, A.V. Snegovskaya, E.R. Timofeeva. 2nd Russian ed. Moscow: Praktika; 2007. 1248 p.

6. Krivosheev BN, Kuimov AD, Krivosheev AB, Morozov DV. Lyell's syndrome in the elderly. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2009;12(6):10–18. (In Russ).

7. Kudo T, Nakajima K, Shiga T, et al. Successful treatment for toxic epidermal necrolysis / drug-induced hypersensitivity syndrome overlap with corticosteroids, intravenous immunoglobulins and plasma exchange. *J Clin Exp Dermatol Res.* 2014;5(3):216–218. doi: 10.1016/j.jds.2015.03.008

8. Lyell A. A review of toxic epidermal necrolysis in Britain. *Br J Dermatol.* 1967;79(12):662–671. doi: 10.1111/j.1365-2133.1967.tb11434.x

9. Krivosheev BN, Kuimov AD, Krivosheev AB, et al. Lyell's syndrome provoked by biologically active food additive. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2007;10(3):48–51. (In Russ).

10. Koudelka EN, Shakhmatov DM, Sobolev AF, et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's Syndrome). *Russian Journal of Infektology.* 2017;9(4):144–152. (In Russ).

11. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis (the scalded skin syndrome): a reappraisal. *Br J Dermatol.* 1979;100(1):69–86. doi: 10.1111/j.1365-2133.1979.tb03571.x

12. Es H, Arslan MN, Yagmur G, Karayel FA. Toxic epidermal necrolysis like bullous skin reaction: an autopsy case. *Turkish J Foren Med.* 2015;29(2):118–123. doi: 10.5505/adlitip.2015.28190

13. Krivosheev BN, Tonsheva LN, Samoteykina YuM, Shakhmatov DA. Of a complication at external use of Furacilin. *Soviet Medicine. Russian Journal.* 1990;(12):87–90. (In Russ).

14. Homich FA, Podobed Yul. Ostry toxic epidermalny nekroliz. *Health Care of Belarus.* 1968;(2):87. (In Russ).

15. Zaslavsky DV, Gorlanov IA, Samtsov AV, Khairutdinov VR. Federal clinical recommendation on patients with Steven-Johnson syndrome / Toxic epidermal necrolysis. Moscow: Russian Dermatovenereologists and Cosmetologists Society; 2015. (In Russ). Available from: [https://www.ismos.ru/guidelines/doc/sindrom\\_stivenca-dzhonsona.pdf](https://www.ismos.ru/guidelines/doc/sindrom_stivenca-dzhonsona.pdf)

16. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al.; EuroSCAR Study Group. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):25–32. doi: 10.1016/j.jaad.2007.08.036

17. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risk with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008;128(1):35–44. doi: 10.1038/sj.jid.5701033

18. Tezyaeva SA, Mlinnik RA, Degtyareva SF, et al. Lyell's Syndrome as a rare complication of drug therapy (clinical cases). *Medial.* 2015;2(16):42–45. (In Russ).

19. Toxic epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome). Clinical recommendation. Moscow; 2016. (In Russ). Available from: [https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/nekroliz-toksicheskij-epidermalnyj-sindrom-stivenca-dzhonsona\\_14105/](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/nekroliz-toksicheskij-epidermalnyj-sindrom-stivenca-dzhonsona_14105/)

**20.** Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldin L, et al.; SCAR Study Group. Severe Cutaneous Adverse Reactions. Correlation between clinical patterns and causes of erythema multiforme major, Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol.* 2002;138(8):1019–1024. doi: 10.1001/archderm.138.8.1019

**21.** Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al.; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of total cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987–1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3

**22.** Huseyin E, Murat NA, Gulhan Y. Toxic epidermal necrolysis like bullous skin reaction: an autopsy case. *J For Med Gut.* 2014;29(2):118–123. doi: 10.5505/adlitip.2015.28190

## ОБ АВТОРАХ

\* **Кривошеев Александр Борисович**, д.м.н., профессор;  
адрес: Российская Федерация, 630091, Новосибирск,  
Красный проспект, д. 52;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4845-8753>;  
eLibrary SPIN: 2796-9975;  
e-mail: [krivosheev-ab@narod.ru](mailto:krivosheev-ab@narod.ru)

**Ермаченко Тамара Викторовна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4725-7308>;  
e-mail: [ermat@mail.ru](mailto:ermat@mail.ru)

**Хавин Павел Петрович**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5501-0543>;  
e-mail: [terapia@mail.ru](mailto:terapia@mail.ru)

**Кривошеева Инга Анатольевна**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3575-4983>;  
e-mail: [terapia@mail.ru](mailto:terapia@mail.ru)

**Морозов Дмитрий Вильевич**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1773-7140>;  
e-mail: [mdvil07@mail.ru](mailto:mdvil07@mail.ru)

\* Автор, ответственный за переписку

## AUTHORS INFO

\* **Alexandr B. Krivosheev**, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4845-8753>;  
eLibrary SPIN: 2796-9975;  
e-mail: [krivosheev-ab@narod.ru](mailto:krivosheev-ab@narod.ru)

**Tamara V. Ermachenko**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4725-7308>;  
e-mail: [ermat@mail.ru](mailto:ermat@mail.ru)

**Pavel P. Khavin**, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5501-0543>;  
e-mail: [terapia@mail.ru](mailto:terapia@mail.ru)

**Inga A. Krivosheeva**, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3575-4983>;  
e-mail: [terapia@mail.ru](mailto:terapia@mail.ru)

**Dmitry V. Morozov**, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1773-7140>;  
e-mail: [mdvil07@mail.ru](mailto:mdvil07@mail.ru)

\* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61237>

# Оптимизация молекулярно-генетического метода диагностики ранних стадий грибовидного микоза

© О.Ю. Олисова<sup>1</sup>, Е.В. Грекова<sup>1</sup>, Е.А. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Д.В. Залетаев<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Грибовидный микоз (ГМ) среди Т-клеточных лимфом кожи встречается наиболее часто (85–90%). Достоверность диагноза ГМ, подтверждённого только клиническими, гистологическими и иммуногистохимическими признаками, составляет 50–75%.

**Цель** — изучение уровня экспрессии генетического маркера *STAT4* для ранней диагностики ГМ.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находилось 42 пациента, из них 29 страдали ГМ, 13 — хроническими доброкачественными дерматозами (ХДД). Группу контроля составили 10 здоровых лиц. Анализ экспрессии гена *STAT4* проводили методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной детекцией TaqMan в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Объектами исследования были поражённые участки кожи больных ГМ, ХДД и здоровых лиц.

**Результаты.** В ходе исследования выявлено, что уровень экспрессии гена *STAT4* был значительно (в 9 раз) повышен у больных ГМ (168,2 отн. ед.) в сравнении с больными ХДД (18,5 отн. ед.;  $p < 0,001$ ) и в 561 раз — в сравнении со здоровыми лицами (0,3 отн. ед.;  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Уровень экспрессии гена *STAT4* приобретает всё большее значение для ранней диагностики ГМ. Включение *STAT4* в диагностический алгоритм повышает точность дифференциальной диагностики ГМ и ХДД с 59,1 до 92,2%.

**Ключевые слова:** грибовидный микоз; ранняя диагностика; *STAT4*; ПЦР-РВ; молекулярно-генетический метод диагностики.

## Для цитирования:

Олисова О.Ю., Грекова Е.В., Алексеева Е.А., Залетаев Д.В. Оптимизация молекулярно-генетического метода диагностики ранних стадий грибовидного микоза // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 1. С. 35–44. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61237>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61237>

# Optimization of the molecular genetics for the diagnosis of early mycosis fungoides

© Olga Yu. Olisova<sup>1</sup>, Ekaterina V. Grekova<sup>1</sup>, Ekaterina A. Alekseeva<sup>2,3</sup>, Dmitriy V. Zaletayev<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

**BACKGROUND:** Mycosis fungoides (MF) is the most common disease among the cutaneous T-cell lymphomas (85–90%). The accuracy of the diagnosis of MF, which is confirmed only by clinical, histological and immunohistochemical signs, is 50–75%.

**AIMS:** To investigate genetic marker *STAT4* for early diagnosis of mycosis fungoides.

**MATERIALS AND METHODS:** A study involving 42 patients with MF and chronic benign dermatoses (CBD) was performed. The analysis of gene expression *STAT4* was carried out by TaqMan Real time-PCR. The objects of the study were lesional skin samples of patients. A group with MF consisted of 29 patients, a group with CBD consisted of 13 patients, a control group included 10 healthy volunteers.

**RESULTS:** The study revealed that the level of *STAT4* gene expression showed a significant (9 times) increase in the expression of gene *STAT4* in patients with MF (168.2) compared with patients with CBD (18.5;  $p < 0.001$ ) and 561 times — with healthy volunteers (0.3;  $p < 0.001$ ).

**CONCLUSION:** For early diagnosis of MF the level of expression *STAT4* is of great importance. Inclusion of *STAT4* in the list of diagnostic algorithm increases the accuracy of differential diagnosis of MF and CBD from 59.1 to 92.2%.

**Keywords:** mycosis fungoides; early diagnosis; *STAT4*; qPCR; molecular genetic method of diagnosis.

## For citation:

Olisova OYu, Grekova EV, Alekseeva EA, Zaletayev DV. Optimization of the molecular genetics for the diagnosis of early mycosis fungoides. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(1):35–44. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61237>

## ОБОСНОВАНИЕ

T-клеточные лимфомы кожи — клинически и фенотипически гетерогенная группа неходжкинских лимфом — занимают второе место среди экстранодальных лимфом и характеризуются клональной пролиферацией и первичным накоплением опухолевых T-лимфоцитов в коже [1].

Грибовидный микоз (ГМ) — наиболее частая (85–90%) форма T-клеточной лимфомы кожи [1]. Заболеваемость ГМ в мире, оцениваемая в 0,3–1,18 случая на 100 000 населения, продолжает расти [2].

ГМ впервые был описан в 1806 г. французским дерматологом Жаном Алибером (Jean-Louis-Marc Alibert) как «грибовидная фрамбезия» [3].

В 75% случаев ГМ страдают лица в возрасте от 50 лет и старше, средний возраст манифестации заболевания — 55–60 лет. Дети и подростки подвержены ГМ крайне редко (1% случаев) [4]. В гендерном соотношении преобладают мужчины — 2:1, чаще с III–V фототипом кожи (в соотношении фенотипов 1,7:1) [5, 6].

Исходно прогноз определяется стадией ГМ. Несмотря на то, что пятилетняя выживаемость у 80–90% больных ГМ на ранних стадиях достаточно высокая (73–97%), 10–20% пациентов имеют неблагоприятный прогноз — заболевание прогрессирует со значительным повышением уровня смертности (пятилетняя выживаемость 26%) [7].

Согласно классификации Европейской организации по изучению и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, WHO-EORTC; 2016) [2, 8], выделяют следующие подтипы ГМ: фолликулотропный, педжетоидный ретикулёз и синдром гранулематозной вялой кожи. Помимо этого, описано 16 атипичных форм ГМ [9].

Для классической формы ГМ характерно хроническое прогрессирующее течение. Клиническая картина развивается от зудящих пятен розового цвета или возвышающихся инфильтрированных красновато-багровых бляшек до гладких или изъязвлённых опухолевых узлов красновато-фиолетового цвета, эритродермии и вовлечения в патологический процесс других органов и систем.

В 2016 г. Российским обществом дерматовенерологов были разработаны клинические рекомендации для диагностики лимфом кожи [1], включающие физикальный осмотр, биопсию кожи, рентгенографию органов грудной клетки и ультразвуковое исследование периферических лимфатических узлов при IA и IB стадиях ГМ.

Таким образом, диагноз ГМ устанавливают, в первую очередь, на основании клинических проявлений заболевания, гистологических (часто неоднократных) и иммунофенотипических исследований биоптатов из очагов поражения кожи в сочетании с молекулярно-генетическим анализом (определение реаранжировки

гена  $\gamma$ -цепи T-клеточного рецептора) [1]. Выявлено, что средний срок до установления диагноза даже у больных классической формой ГМ составляет около 5 лет и может значительно удлиниться при других вариантах его течения [5].

Кроме того, ГМ часто называют «великим имитатором», поскольку крайне разнообразные и полиморфные высыпания [10] бывают идентичны таковым при распространённых хронических доброкачественных дерматозах (ХДД) (псориаз, экзема, атипичный дерматит) и более редких (псевдолимфома, склеродермия, кольцевидная центробежная эритема Дарье, красный отрубевидный лишай Девержи), а также инфекционных (микоз гладкой кожи, вторичный сифилис) заболеваниях.

В настоящее время достигнуты успехи в диагностике лимфом кожи, однако до сих пор отсутствуют установленные стандарты диагностики ГМ не только в Российской Федерации, но и в мире. Достоверность диагноза ГМ, подтверждённого только клиническими, гистологическими и иммуногистохимическими данными, составляет 50–75% [9]. Вероятность установления диагноза ГМ молекулярно-биологическим методом (ПЦР-исследование для идентификации реаранжировки гена T-клеточного рецептора) на поздних стадиях (IIB–IV) составляет 90%, на ранних (I–IIA) — 50% [10, 11].

В настоящее время отсутствуют надёжные, более информативные и специфичные генетические маркеры для ранней диагностики ГМ.

Молекулярно-генетические исследования, проведённые в последние годы, убедительно доказывают роль генетических факторов в инициации злокачественного процесса и развитии опухоли. Установлено также, что STAT-сигнальная система играет центральную роль в процессе канцерогенеза [12]. STATs (от Signal Transducers and Activators of Transcription — *сигнальные передатчики и активаторы транскрипции*) — семейство из шести транскрибируемых факторов, которые фосфорилируются одной из четырёх рецепторсвязанных янус-киназ (Janus kinases, JAKs) вследствие цитокиновой стимуляции.

Значимость белков данного семейства в иммунных реакциях обусловлена их ядерным расположением, что обеспечивает возможность STAT3 напрямую регулировать множество генов-мишеней в патогенезе ГМ, включая гены апоптоза (например, *Bcl-2/Bax*) и цитокинов (например, IL-5 и IL-13) [13, 14].

По данным R. Nishikomori и соавт. [15], экспрессия STAT4 играет ключевую роль в процессе дифференцировки Th1 вследствие цитокиновой стимуляции (IL-12), а также в последующем переходе от Th1- к Th2-фенотипу ГМ.

В последние 10 лет метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) всё шире используется в медицинской генетике и онкологии [16], благодаря чему различия в экспрессии

генов удаётся определять с высокой достоверностью в 20–30% случаев при низком коэффициенте вариации в сравнении с детекцией результатов «по конечной точке». Именно с помощью ПЦР-РВ гораздо проще отдельно регистрировать мРНК с почти идентичными последовательностями [16].

**Цель исследования** — изучение уровня экспрессии генетического маркера *STAT4* у больных грибовидным микозом и хроническими доброкачественными дерматозами.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проспективное рандомизированное исследование. Гипотеза исследования — определение уровня экспрессии *STAT4* у пациентов ГМ и ХДД позволит усовершенствовать раннюю диагностику ГМ.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- установленный диагноз ГМ (с наличием любой клинической формы и стадии независимо от тяжести заболевания) или ХДД;
- возраст пациента от 18 лет;
- добровольное желание участвовать и подписанное информированное согласие с общим планом обследования и лечения, биопсия, генетическое исследование.

#### Критерии не включения:

- несоответствие критериям включения;
- нежелание пациента участвовать в исследовании;
- наличие сопутствующей соматической патологии у пациентов в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, нарушения функции печени, алкоголизм, наркомания, психические расстройства;
- беременность, кормление грудью.

#### Критерии исключения:

- желание пациента прекратить участие в исследовании;
- беременность;
- несоблюдение пациентом режима, назначенной схемы обследования и лечения;
- регулярный приём системных кортикостероидов или иммуносупрессантов.

### Условия проведения

Исследование выполнено в период 2017–2019 гг. на базе Клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова и лаборатории молекулярной генетики ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» (номер протокола не представлен). Все пациенты подписали информированное согласие до включения в исследование.

### Описание медицинского вмешательства

Под нашим наблюдением находились 42 пациента с грибовидным микозом и хроническими доброкачественными дерматозами. В группу больных ГМ вошли 29 пациентов, из них 19 с ранней (I–IIA) и 10 с поздней (IIB–IV) стадией заболевания (**табл. 1, 2**). Группу больных ХДД, клинически схожую с группой ГМ, составили 13 пациентов, из них 5 (38,5%) с atopическим дерматитом, 6 (46,1%) с хронической экземой, 2 (15,4%) с псориазом. Группа контроля представлена 10 здоровыми лицами.

Стадирование ГМ осуществляли согласно Международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (от Tumor, Node, Metastasis — *опухоль, узел, метастазы*) [1].

С целью установления диагноза проводили клинический осмотр; морфологическое исследование кожи (часто неоднократное); исследование кожи с изучением иммунофенотипов  $\beta F1^+$ ,  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD5^+$ ,  $CD7^+$ ,  $CD45RO^+$ ,  $CD20^+$ ,  $CD25^+$ ,  $CD117^+$  и индекса пролиферативной активности Ki-67 выполняли с помощью иммуногистохимического метода; применяли молекулярно-генетический метод с определением клоальности по реаранжировке гена  $\gamma$ -цепи Т-клеточного рецептора (ПЦР). Пациенты с верифицированным диагнозом ГМ на поздних стадиях (IIB–IVB) составили 2/3 исследуемой группы.

Анализ экспрессии гена проводили методом ПЦР-РВ с обратных транскриптов в термоциклере для ПЦР-РВ (Bio-Rad, США) с использованием зондов TaqMan, меченных флуоресцентным красителем FAM. Зонды и праймеры предоставлены фирмой Applied Biosystems (США). В качестве эндогенного контроля использовали гены *B2M* и *ACTB*, меченные FAM (**табл. 3**). Объектами исследования были поражённые участки кожи больных ГМ, ХДД и здоровых лиц, взятые методом инцизионной биопсии (6 мм). Уровень экспрессии измеряли в относительных к *ACTB* единицах (отн. ед.). Для контроля Т-клеточного инфильтрата определяли экспрессию *STAT4* относительно экспрессии *CD3*.

### Этические нормы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

### Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Excel 2010 и Statistica 6.0. Критерий выборки рассчитывался с помощью *t*-критерия Стьюдента, для сравнения данных между группами применяли *U*-критерий Манна–Уитни. Для всех критериев и тестов различия признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Таблица 1.** Больные грибовидным микозом, включённые в исследование**Table 1.** Patients with fungal mycosis included in the study

| Образец ID            | Возраст, лет | Пол | Стадия | TNMB      |
|-----------------------|--------------|-----|--------|-----------|
| <i>Ранние стадии</i>  |              |     |        |           |
| E1                    | 51           | муж | IB     | T2N0M0B0  |
| E2                    | 42           | жен | IIA    | T2bN1M0B0 |
| E3                    | 39           | жен | IIA    | T2N1M0B0  |
| E4                    | 65           | муж | IIA    | T2aN1M0B0 |
| E5                    | 72           | жен | IIA    | T2N1M0B0  |
| E6                    | 35           | муж | IB     | T2N0M0B0  |
| E7                    | 73           | муж | IA     | T1N0M0B0  |
| E8                    | 43           | жен | IB     | T2N0M0B0  |
| E9                    | 48           | муж | IIA    | T1N1M0B0  |
| E10                   | 35           | жен | IIA    | T2N1M0B0  |
| E11                   | 65           | муж | IB     | T2N0M0B0  |
| E12                   | 64           | муж | IIA    | T2N1M0B0  |
| E13                   | 58           | муж | IB     | T2N0M0B0  |
| E14                   | 71           | жен | IA     | T1N0M0B0  |
| E15                   | 63           | жен | IB     | T2N0M0B0  |
| E16                   | 43           | муж | IIA    | T1N1M0B0  |
| E17                   | 46           | жен | IB     | T2N0M0B0  |
| E18                   | 52           | муж | IB     | T2N0M0B0  |
| E19                   | 34           | жен | IIA    | T2N1M0B0  |
| <i>Поздние стадии</i> |              |     |        |           |
| A1                    | 55           | жен | IIIA   | T4N1M0B0  |
| A2                    | 58           | муж | IIB    | T3N1M0B0  |
| A3                    | 68           | муж | IIB    | T3N1M0B0  |
| A4                    | 62           | жен | IVA2   | T2aN1M1B1 |
| A5                    | 64           | муж | IIB    | T4N0M0B1b |
| A6                    | 63           | жен | IIB    | T3N0M0B0  |
| A7                    | 38           | жен | IIIA   | T3N1M0B0  |
| A8                    | 72           | жен | IVA1   | T3N1M0B2  |
| A9                    | 58           | муж | IVB    | T2aN2M1B1 |
| A10                   | 41           | жен | IIB    | T3N0M0B0  |
| A1                    | 55           | жен | IIIA   | T4N1M0B0  |
| A2                    | 58           | муж | IIB    | T3N1M0B0  |
| A3                    | 68           | муж | IIB    | T3N1M0B0  |
| A4                    | 62           | жен | IVA2   | T2aN1M1B1 |
| A5                    | 64           | муж | IIB    | T4N0M0B1b |
| A6                    | 63           | жен | IIB    | T3N0M0B0  |
| A7                    | 38           | жен | IIIA   | T3N1M0B0  |
| A8                    | 72           | жен | IVA1   | T3N1M0B2  |
| A9                    | 58           | муж | IVB    | T2aN2M1B1 |
| A10                   | 41           | жен | IIB    | T3N0M0B0  |

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 29 пациентов с ГМ, из них 15 (52%) женщин и 14 (48%) мужчин (соотношение 1,1/1), средний возраст  $55 \pm 2,5$  (от 34 до 73) года; 13 пациентов с ХДД, из них 5 (39%) мужчин и 8 (61%) женщин (соотношение 1/1,6), средний возраст  $45,3 \pm 3,5$  (от 32 до 78) года. Группа контроля представлена 10 здоровыми лицами (средний возраст  $39,4 \pm 2,5$  года).

Средний срок до установления диагноза ГМ составил 6,22 года, что свидетельствует о сложности диагностики на ранних стадиях заболевания.

У 3 (16%) больных ГМ в стадии IB и IIA реаранжировка гена Т-клеточного рецептора отсутствовала, что может не противоречить диагнозу ГМ, так как результаты ПЦР-исследования не являются универсальным методом на начальных стадиях заболевания, и определение клональности не может быть интерпретировано без корреляции с морфологическими признаками и данными иммунофенотипирования инфильтратов, причём часто для этого требуются неоднократные повторные исследования.

### Основные результаты исследования

В ходе исследования выявлено, что уровень экспрессии гена *STAT4* был значительно (в 9 раз) повышен у больных ГМ (168,2 отн. ед.) в сравнении с больными ХДД (18,5 отн. ед.;  $p < 0,001$ ) и в 561 раз — в сравнении со здоровыми лицами (0,3 отн. ед.;  $p < 0,001$ ) (табл. 4; рис. 1).

По результатам проведённого нами исследования был определён список признаков, статистически значимо чаще характерный для больных ГМ в сравнении с больными ХДД (рис. 2). С помощью байесовской последовательной диагностической процедуры [17] была определена информативность комплекса признаков (см. рис. 2). Скользящий экзамен на списке информативных признаков без включения в него признака «уровень экспрессии *STAT4*  $>100$  отн. ед.» продемонстрировал 100 и 59,1% правильных отнесений к группе больных ГМ и ХДД соответственно, при включении признака «уровень экспрессии *STAT4*  $>100$  отн. ед.» — 100 и 92,2% соответственно.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что для ранней диагностики ГМ приобретает большое значение уровень экспрессии гена *STAT4*, который статистически значимо преобладает у пациентов с ГМ в сравнении с больными ХДД.

**Таблица 2.** Клинико-anamnesticкая характеристика групп пациентов, включённых в исследование**Table 2.** Clinical and anamnestic characteristics of groups of patients included in the study

| Показатель                                       | Грибовидный микоз         |      |                             |    | Хронические доброкачественные дерматозы, n=13 |    | Здоровые доноры, n=10 |    |
|--------------------------------------------------|---------------------------|------|-----------------------------|----|-----------------------------------------------|----|-----------------------|----|
|                                                  | ранние стадии I–IIA, n=19 |      | поздние стадии IIB–IV, n=10 |    |                                               |    |                       |    |
|                                                  | абс.                      | %    | абс.                        | %  | абс.                                          | %  | абс.                  | %  |
| Пол:                                             |                           |      |                             |    |                                               |    |                       |    |
| мужской                                          | 10                        | 53   | 4                           | 40 | 5                                             | 39 | 6                     | 60 |
| женский                                          | 9                         | 47   | 6                           | 60 | 8                                             | 61 | 4                     | 40 |
| Возраст, лет, среднее значение (SD)              | 52,6 (17,6)               |      | 57,9 (23,2)                 |    | 45,3 (14,3)                                   |    | 39,4 (12,2)           |    |
| Стадия:                                          |                           |      |                             |    |                                               |    |                       |    |
| IA                                               | 2                         | 10,5 | -                           | -  | -                                             | -  | -                     | -  |
| IB                                               | 8                         | 42   | -                           | -  | -                                             | -  | -                     | -  |
| IIA                                              | 9                         | 47,5 | -                           | -  | -                                             | -  | -                     | -  |
| IIB                                              | -                         | -    | 4                           | 40 | -                                             | -  | -                     | -  |
| IIIA                                             | -                         | -    | 2                           | 20 | -                                             | -  | -                     | -  |
| IIIB                                             | -                         | -    | 1                           | 10 | -                                             | -  | -                     | -  |
| IVA                                              | -                         | -    | 2                           | 20 | -                                             | -  | -                     | -  |
| IVB                                              | -                         | -    | 1                           | 10 | -                                             | -  | -                     | -  |
| Срок до установления диагноза, лет, среднее (SD) | 5,9 (1,6)                 |      | 8,2 (2,9)                   |    | 3,9 (1,2)                                     |    | -                     |    |
| Длительность заболевания, лет, среднее (SD)      | 9,7 (3,5)                 |      | 12,3 (2,7)                  |    | 6,2 (2,1)                                     |    | -                     |    |

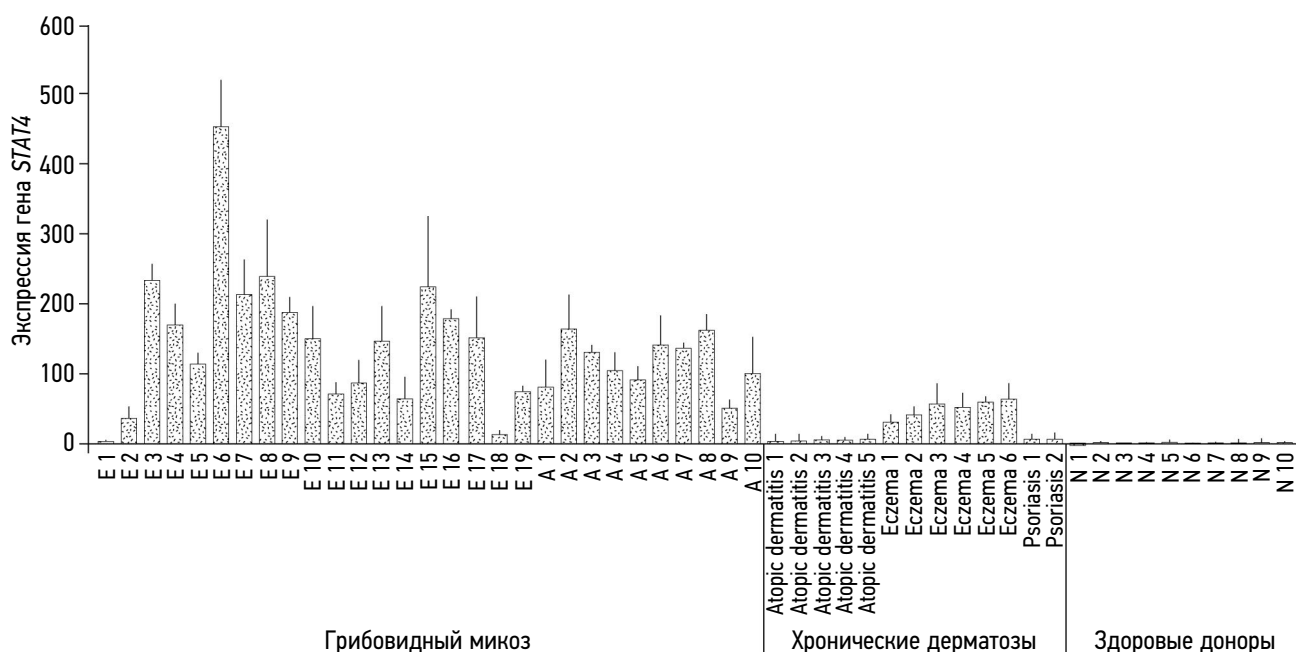
**Таблица 3.** Наборы праймеров для полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Bio-Rad, США)**Table 3.** Primer kits for real-time polymerase chain reaction (Bio-Rad, USA)

| Ген          | Набор праймеров                                   |
|--------------|---------------------------------------------------|
| <i>B2M</i>   | Hs00187842_m1 FG, OFF THE SHELF GX SET Item Total |
| <i>ACTB</i>  | Hs99999903_m1 FG, OFF THE SHELF GX SET Item Total |
| <i>STAT4</i> | Hs01028017_m1 FG, OFF THE SHELF GX SET Item Total |

**Таблица 4.** Экспрессия гена *STAT4* у больных грибовидным микозом и хроническими доброкачественными дерматозами**Table 4.** Expression of the *STAT4* gene in patients with fungal mycosis and chronic benign dermatoses

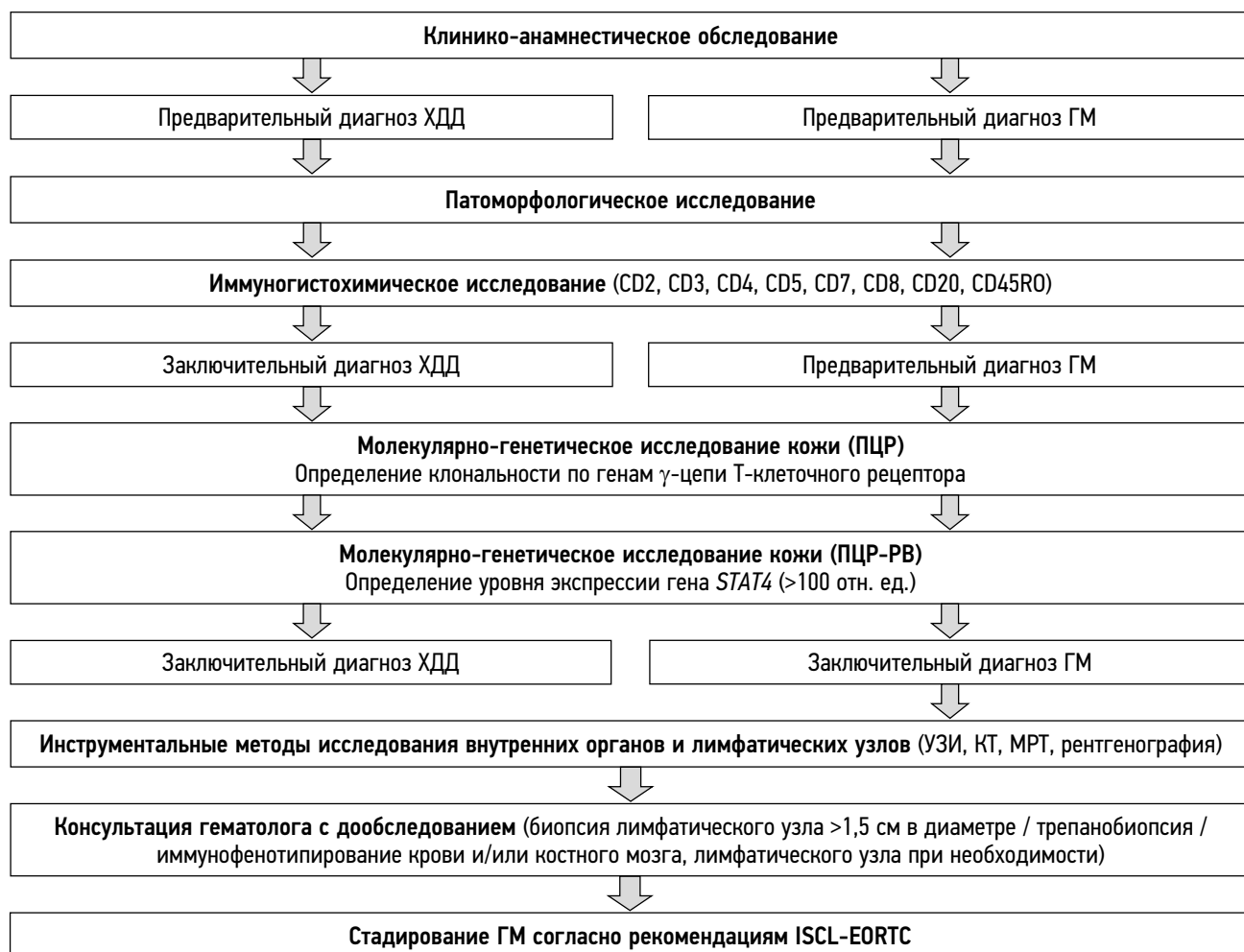
| Группа                                            | Среднее значение экспрессии mRNA <i>STAT4</i> относительно экспрессии CD3 ( <i>SEM</i> ) | <i>p</i>           |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Здоровые доноры, n=10                             | <b>0,3 (0,092)</b>                                                                       | <b>0,08</b>        |
| Хронические доброкачественные дерматозы, n=13     | <b>18,5 (4,7)</b>                                                                        | <b>0,12</b>        |
| Атопический дерматит, n=5                         | 5,43 (3,21)                                                                              | 0,35               |
| Хроническая экзема, n=6                           | 56,42 (21,41)                                                                            | 0,31               |
| Псориаз, n=2                                      | 7,19 (2,06)                                                                              | 0,27               |
| Грибовидный микоз                                 | <b>168,2 (59,2)</b>                                                                      | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Ранние стадии грибовидного микоза (I–IIA), n=19   | 181,4 (62,5)                                                                             | <b>&lt;0,001**</b> |
| Поздние стадии грибовидного микоза (IIB–IV), n=10 | 151,2 (46,1)                                                                             | <b>&lt;0,05***</b> |

Примечание. \* по сравнению со здоровыми донорами; \*\* по сравнению со здоровыми донорами ( $p < 0,001$ ) и больными хроническими доброкачественными дерматозами ( $p < 0,01$ ); \*\*\* по сравнению со здоровыми донорами и больными хроническими доброкачественными дерматозами. *SEM* (от Standard Error of Mean) — стандартная погрешность среднего. Жирным шрифтом выделены значимые показатели.



**Рис. 1.** Экспрессия гена *STAT4* у больных грибовидным микозом и хроническими доброкачественными дерматозами по сравнению со здоровыми донорами.

**Fig. 1.** Expression of the *STAT4* gene in patients with fungal mycosis and chronic benign dermatoses compared with healthy donors.



**Рис. 2.** Диагностический алгоритм ранних стадий грибовидного микоза. ХДД — хронический доброкачественный дерматоз; ГМ — грибовидный микоз.

**Fig. 2.** Diagnostic algorithm of early stages of fungal mycosis.

I. Litvinov и соавт. [14] установили, что на ранних стадиях Т-клеточной лимфомы кожи отмечается повышенная экспрессия *STAT4* в сравнении с кожей здоровых лиц. V. Johnson и соавт. [7] наблюдали уменьшение экспрессии Th2-фенотипа при прогрессировании заболевания, что согласуется с данными нашего исследования. При этом авторы не выявили статистически значимого различия в уровне экспрессии *STAT4* у больных ХДД и ранними стадиями ГМ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с ГМ в сравнении с больными ХДД отмечается статистически значимое преобладание экспрессии *STAT4* ( $p < 0,001$ ), что требует дальнейшего изучения важности маркера *STAT4* в ранней диагностике ГМ.

Включение в алгоритм клинических, гистологических, иммуногистохимических признаков определения уровня экспрессии *STAT4* >100 отн. ед. повышает точность дифференциальной диагностики ГМ и ХДД с 59,1 до 92,2%.

Дальнейшие исследования в области молекулярных и эпигенетических механизмов патогенеза *JAK/STAT*-сигнального пути при ГМ позволят разработать эффективные методы терапии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** О.Ю. Олисова, Е.В. Грекова — обзор литературы, сбор и анализ источников литературы, подготовка и написание текста; Е.А. Алексеева, Д.В. Залетаев — проведение исследования, подготовка и написание текста.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность С.П. Олимпиевой за помощь в статистической обработке данных при написании статьи.

## ADDITIONAL INFO

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** O.Yu. Olishova, E.V. Grekova — literature review, collection and analysis of literature sources, preparation and writing of the text; E.A. Alekseeva, D.V. Zaletayev — conducting scientific research, preparation and writing of the text.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Acknowledgments.** The authors thank to S.P. Olimpiyeva for her help in statistical data processing when writing the article.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Поддубная И.В., Савченко В.Г., ред. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Москва : MMA МедиаМедика, 2014. 128 с.
2. Rodd A.L., Ververis K., Karagiannis T.C. Current and emerging therapeutics for cutaneous T-cell lymphoma: histone deacetylase inhibitors // *Lymphoma*. 2012. Vol. 2012. P. 1–10. doi: 10.1155/2012/290685
3. Alibert J.L. Description des maladies de la peau. Vol. 113. Barrois l'aîné et Fils; 1806.
4. Заславский Д.В., Сыдинов А.А., Зайцев В.С. и др. Выявление антигена вирусов простого герпеса I, II типов, папилломы человека и Эпштейна–Барр у больных крупно- и мелкобляшечным параносиозом // *Проблемы медицинской микологии*. 2013. Т. 15, № 2. С. 78.
5. Братцева Е.В., Ротанов С.В. Современные подходы к диагностике грибовидного микоза // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010. № 6. С. 16–22.
6. Олисова О.Ю., Владимирова Е.В., Бабушкин А.М. Кожа и солнце // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012. Т. 15(6). С. 57–62.
7. Johnson V.E., Vonderheid E.C., Hess A.D., et al. Genetic markers associated with progression in early mycosis fungoides // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014. Vol. 28, N 11. P. 1431–1435. doi: 10.1111/jdv.12299
8. Olsen E.A., Whittaker S., Kim Y.H., et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer // *J Clin Oncol*. 2011. Vol. 29, N 18. P. 2598–2607. doi: 10.1200/JCO.2010.32.0630

9. Белоусова И.Э. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных лимфомами кожи. Москва, 2015. 37 с.
10. Кунгуров Н.В., Малишевская Н.П., Кохан М.М. и др. Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактики. Курган : Зауралье; 2010. С. 13–15.
11. Bernier C., Nguyen J.M., Quereux G., et al. CD13 and TCR clone: markers of early mycosis fungoides // *Acta Dermatol Venereol*. 2007. Vol. 87, N 2. P. 155–159. doi: 10.2340/00015555-0197
12. Netchiporouk E., Litvinov I.V., Moreau L., et al. Deregulation in STAT signaling is important for cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) pathogenesis and cancer progression // *Cell Cycle*. 2014. Vol. 13, N 21. P. 3331–3335. doi: 10.4161/15384101.2014.965061
13. Sommer V.H., Clemmensen O.J., Nielsen O., et al. In vivo activation of STAT3 in cutaneous T-cell lymphoma. Evidence for

- an antiapoptotic function of STAT3 // *Leukemia*. 2004. Vol. 18, N 7. P. 1288–1295. doi: 10.1038/sj.leu.2403385
14. Litvinov I., Cordeiro B., Fredholm S., et al. Analysis of STAT4 expression in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients and patient-derived cell lines // *Cell Cycle*. 2014. Vol. 13, N 18. P. 2975–2982. doi: 10.4161/15384101.2014.947759
15. Nishikomori R., Usui T., Wu C.Y., et al. Activated STAT4 has an essential role in Th1 differentiation and proliferation that is independent of its role in the maintenance of IL-12R $\beta$ 2 chain expression and signaling // *J Immunol*. 2002. Vol. 169, N 8. P. 4388–4398. doi: 10.4049/jimmunol.169.8.4388
16. Пальцев М.А., ред. Введение в молекулярную диагностику. Т. 2. Москва : Медицина, 2011. С. 322–335.
17. Юдин С.В., Протасьев В.Б., Подкопаев Р.Ю., Юдин А.С. Методика статистического приемочного контроля на основе байесовского подхода (гипергеометрическое распределение) // *Современные наукоемкие технологии*. 2018. № 10. С. 161–165.

## REFERENCES

1. Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Moscow : MMA MediaMedika; 2014. 128 p. (In Russ).
2. Rodd AL, Ververis K, Karagiannis TC. Current and emerging therapeutics for cutaneous T-cell lymphoma: histone deacetylase inhibitors. *Lymphoma*. 2012;2012:1–10. doi: 10.1155/2012/290685
3. Alibert JL. Description des maladies de la peau. Barrois l'aîné et Fils; 1806. (In French).
4. Zaslavskiy DV, Sydikov AA, Zaytsev BC, et al. Detection of antigen of herpes simplex virus types 1,2, human papilloma and Epstein-Barr in patients with large-and small-plaque parapsoriasis. *Problems in Medical Mycology*. 2013;15(2):78. (In Russ).
5. Bratseva EV, Rotanov CV. Current approaches to diagnostics of mycosis fungoides. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010;(6):16–22. (In Russ).
6. Olisova OYu, Vladimirova EV, Babushkin AM. The skin and the sun. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2012;15(6):57–62. (In Russ.)
7. Johnson VE, Vonderheid EC, Hess AD, et al. Genetic markers associated with progression in early mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(11):1431–1435. doi: 10.1111/jdv.12299
8. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2598–2607. doi: 10.1200/JCO.2010.32.0630
9. Belousova IE. Federal clinical guidelines for the management of patients with skin lymphomas. Moscow; 2015. 37 p. (In Russ).
10. Kungurov NV, Malishevskaya NP, Kokhan MM, et al. Malignant neoplasms of the skin: morbidity, diagnostic errors, organization of early detection, prevention. Kurган : Zauralie; 2010. P. 13–15. (In Russ).
11. Bernier C, Nguyen JM, Quereux G, et al. CD13 and TCR clone: markers of early mycosis fungoides. *Acta Dermatol Venereol*. 2007;87(2):155–159. doi: 10.2340/00015555-0197
12. Netchiporouk E, Litvinov IV, Moreau L, et al. Deregulation in STAT signaling is important for cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) pathogenesis and cancer progression. *Cell Cycle*. 2014;13(21):3331–3335. doi: 10.4161/15384101.2014.965061
13. Sommer VH, Clemmensen OJ, Nielsen O, et al. In vivo activation of STAT3 in cutaneous T-cell lymphoma. Evidence for an antiapoptotic function of STAT3. *Leukemia*. 2004;18(7):1288–1295. doi: 10.1038/sj.leu.2403385
14. Litvinov I, Cordeiro B, Fredholm S, et al. Analysis of STAT4 expression in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients and patient-derived cell lines. *Cell Cycle*. 2014;13(18):2975–2982. doi: 10.4161/15384101.2014.947759
15. Nishikomori R, Usui T, Wu CY, et al. Activated STAT4 has an essential role in Th1 differentiation and proliferation that is independent of its role in the maintenance of IL-12R $\beta$ 2 chain expression and signaling. *J Immunol*. 2002;169(8):4388–4398. doi: 10.4049/jimmunol.169.8.4388
16. Paltsev MA, ed. Introduction to molecular diagnostics. Vol. 2. Moscow : Medicina; 2011. P. 322–335. (In Russ).
17. Yudin SV, Protasev VB, Podkopaev RYu, Yudin AS. Methodology of statistical acceptance control based on the Bayes approach (hypergeometric distribution). *Modern High Technologies*. 2018;(10):161–165. (In Russ).

## ОБ АВТОРАХ

**\*Грекова Екатерина Владимировна**, ассистент;  
адрес: Российская Федерация, 119992, Москва,  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; eLibrary SPIN: 8028-5545;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-9829>;  
e-mail: grekova\_kate@mail.ru

**Олисова Ольга Юрьевна**, д.м.н., профессор;  
eLibrary SPIN: 2500-7989;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;  
e-mail: olisovaolga@mail.ru

**Алексеева Екатерина Александровна**, к.б.н., ст. науч. сотр.;  
e-mail: ekater.alekseeva@gmail.com

**Залетаев Дмитрий Владимирович**, д.б.н., профессор;  
eLibrary SPIN: 9836-2326;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9323-2673>;  
e-mail: zalnem@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку

## AUTHORS INFO

**\*Ekaterina V. Grekova**, Assistant Professor;  
address: 8-2, Trubetskaya street, Moscow, 119992, Russia;  
eLibrary SPIN: 8028-5545;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-9829>;  
e-mail: grekova\_kate@mail.ru

**Olga Yu. Olsiva**, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
eLibrary SPIN: 2500-7989;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;  
e-mail: olisovaolga@mail.ru

**Ekaterina A. Alekseeva**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate;  
e-mail: ekater.alekseeva@gmail.com

**Dmitry V. Zaletayev**, Dr. Sci. (Biol.), Professor;  
eLibrary SPIN: 9836-2326;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9323-2673>;  
e-mail: zalnem@mail.ru

\*The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61546>

## Современные представления о склерозирующем лихене вульвы

© С.И. Суркичин<sup>1</sup>, Л.С. Круглова<sup>1</sup>, И.А. Аполихина<sup>2</sup>, Р.Ю. Майоров<sup>1</sup>, М. Авин<sup>3</sup><sup>1</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Медицинский центр «Столица», Москва, Российская Федерация

Склерозирующий лихен (ЛС) — хроническое воспалительное заболевание; в 6–10 раз чаще встречается у женщин, чем у мужчин. ЛС поражает от 1/1000 до 1/300 человек в общей популяции, однако точная распространённость неизвестна по причине того, что заболевание часто протекает бессимптомно. В статье представлены современные взгляды на этиологию и патогенез заболевания. Описаны клиническая, гистологическая картина ЛС, а также диагностические подходы и возможные осложнения заболевания. Подробно рассматриваются анатомические нарушения архитектоники вульвы и риски злокачественной трансформации. Представлены разные методики лечения и ухода при данном заболевании, включая наблюдение и ведение пациенток, а также схемы местного лечения. Выполнен обзор системных препаратов и хирургических операций.

**Ключевые слова:** склерозирующий лихен; склероатрофический лихен; этиология; патогенез; диагностика; гистология; местное лечение; системное лечение; анатомическое искажение вульвы; внутриэпителиальная неоплазия вульвы.

**Для цитирования:** Суркичин С.И., Круглова Л.С., Аполихина И.А., Майоров Р.Ю., Авин М. Современные представления о склерозирующем лихене вульвы // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24. №1. С. 45–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61546>

Рукопись получена: 22.02.2021

Рукопись одобрена: 03.03.2021

Опубликована: 01.06.2021

## Modern ideas about the sclerosing lichen of the vulva

© Sergey I. Surkichin<sup>1</sup>, Larisa S. Kruglova<sup>1</sup>, Inna A. Apolikhina<sup>2</sup>, Roman Yu. Mayorov<sup>1</sup>, Marika Avin<sup>3</sup><sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Medical center "Stolitsa", Moscow, Russian Federation

Lichen sclerosus (LS) is a chronic inflammatory disease that is 6–10 times more common in women than in men. The drug affects between 1 in 1000 and 1 in 300 people in the general population, but the exact prevalence is unknown due to the fact that the disease is often asymptomatic. The article presents modern ideas about lichen sclerosus. Issues of various etiological theories of origin and pathogenesis are considered. The description of the clinical picture of lichen sclerosus is given. Diagnostic approaches are described, including the histological picture. Possible complications, including anatomical abnormalities of the vulvar architectonics and the risk of malignant transformation, are discussed in detail. Various methods of treatment and care for this disease, local treatment schemes are presented, an overview of systemic drugs and surgical operations, as well as further observation and management of patients is given.

**Keywords:** lichen sclerosus; lichen sclerosus; etiology; pathogenesis; diagnosis; histology; local treatment; systemic treatment; anatomical distortion of the vulva; VaIN.

**For citation:** Surkichin SI, Kruglova LS, Apolikhina IA, Mayorov RY, Avin M. Modern ideas about the sclerosing lichen of the vulva. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(1):45–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61546>

Received: 22.02.2021

Accepted: 03.03.2021

Published: 01.06.2021

## КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ЭТИОЛОГИЯ

Склерозирующий лихен (ЛС) впервые был описан французским дерматологом Франсуа Анри Галлопо (François Henri Hallopeau) в 1881 г. С тех пор для описания этого состояния пользовались такими терминами, как лейкоплакия, крауроз вульвы, облитерирующий ксеротический баланит (*balanitis xerotica obliterans*), склероатрофический лихен, дистрофия. В 1976 г. Международное общество по изучению вульвовагинальных заболеваний (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, ISSVD) приняло термин «склерозирующий лишай».

ЛС — это хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки, характеризующееся гипопигментацией и атрофией кожи. Чаще всего ЛС затрагивает кожу половых органов, реже — экстрагенитальные участки. ЛС в 6–10 раз чаще встречается у женщин, чем у мужчин [1]. Заболевание может вызывать фимоз или рубцевание входа во влагалище. Диагноз основывается на клинических особенностях, но зачастую для его подтверждения необходима биопсия. ЛС приводит к разрушению анатомических структур, функциональным нарушениям и имеет потенциальный риск злокачественной трансформации. Лечение и длительное наблюдение при этом являются обязательными.

ЛС относят к классу аутоиммунных заболеваний, однако его этиология до сих пор неизвестна. Учитывая связь с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как алопеция, витилиго, аутоиммунный тиреоидит и пернициозная анемия, этиология ЛС, вероятно, многофакторна. Чаще других встречается ассоциация с аутоиммунным тиреоидитом [2]. Считается, что играют роль генетическая предрасположенность, инфекционные агенты (спирохеты), половые гормоны и феномен Кебнера [3]. В исследованиях изучалась роль и инфекционных агентов, таких как *Borrelia burgdorferi*, вирусы папилломы человека, гепатита С, Эпштейна–Барр, однако подтверждений не получено [4–6].

При ЛС часто обнаруживаются аутоантитела к протеину 1 экстрацеллюлярного матрикса [7] и к базальной мембране (BP180 и BP230) (30–80% случаев) [8, 9], а также антитиреоидные антитела [10].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Точная распространённость ЛС неизвестна, хотя в литературе сообщается, что в общей популяции показатель составляет от 1/1000 до 1/300 человек [10]. В специализированных центрах по лечению вульвовагинальных заболеваний показатель колеблется в пределах 7–26% [11].

Заболевание часто протекает бессимптомно и потому остаётся недиагностированным. ЛС встречается у пациентов обоих полов, но чаще у женщин в соотношении с мужчинами от 1:1 до 10:1. Не существует расовой предрасположенности. Заболеваемость у женщин имеет два пика: первый — между 8 и 13 годами, второй — на пятом и шестом десятилетиях. Средний возраст на момент постановки диагноза колеблется от 52 до 60 лет.

ЛС локализуется чаще на коже половых органов — в 85–98% случаев, в экстрагенитальной области — только в 15–20% [2]. Экстрагенитальный ЛС в детском возрасте встречается крайне редко. В литературе имеются единичные описания поражения слизистой оболочки полости рта, так называемого склерозирующего лишая полости рта.

## ПАТОГЕНЕЗ,

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В основе патогенеза ЛС лежит инфильтрация активированных Т-клеток, синтезирующих интерлейкин 4 (IL-4) и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF  $\beta$ ). Эти цитокины активируют фибробласты, которые продуцируют изменённый коллаген, приводящий к фиброзу. Кроме того, в патогенезе играет роль уменьшение числа капилляров, приводящее к повреждению сосудов. Интерлейкин 1 (IL-1) и антагонист его рецептора (IL-1ra) также включены в патогенез склерозирующего лишая, как и увеличение количества моноклональных Т-лимфоцитов CD4+, лимфоцитов Т-дендритных CD1a+ клеток, макрофагов, тучных клеток и снижение количества Т-лимфоцитов CD3+ [12].

В литературе встречаются также указания на увеличение количества циркулирующих аутоантител иммуноглобулина G (IgG) против белка внеклеточного матрикса 1 (ECM 1), что приводит к отложению гиалинового материала в дерме [13].

ЛС имеет специфическую гистологическую картину, характеризующуюся полосовидным лимфоцитарным инфильтратом ниже зоны отёка кожи и ортокератотическим гиперкератозом. Результаты гистопатологии варьируют в зависимости от длительности заболевания. На более ранних стадиях ЛС проявляется вакуолярной дегенерацией базального слоя, гиалинизацией субэпителиального коллагена, снижением эластических волокон в верхней части дермы и расширением кровеносных сосудов под базальной мембраной. При более старых поражениях гистология показывает уменьшенное количество мононуклеарных клеток и рассеянные островки мононуклеарных клеток в гиалинизированной дерме [12, 13].

ЛС чаще всего поражает генитальную область, реже — экстрагенитальную. Типичные поражения начинаются с резко очерченной эритемы, которая затем

становится гипопигментированной, белой, как слоновая кость, «фарфоровой», с появлением склеротических бляшек. Бляшки могут впоследствии утолщаться из-за повторных эксориаций. Зуд является основным симптомом и часто усиливается ночью. Другие симптомы включают телеангиэктазии, пурпуру, трещины, язвы и отёки. К типичным жалобам относится значительный зуд, местное жжение, боль, болезненная дефекация. Запор чаще встречается у детей. Однако заболевание может протекать и бессимптомно.

Поражение начинается вокруг периклиторального капюшона и варьирует от локального до обширного, захватывающего всю область вульвы, промежности и перианальную часть, придавая ей характерный вид «знака замочной скважины». Влагалище и шейка матки остаются интактными. У девочек ЛС обычно проявляется раздражением и болезненностью, имитирующей сексуальное насилие. Экстрагенитальные поражения возникают на любом участке кожи и обычно протекают бессимптомно, наиболее часто при этом вовлекаются околососковая зона, шея, запястья, бёдра, верхняя часть спины и плечи. Поражение слизистой оболочки полости рта клинически проявляется синевато-белыми папулами на слизистой оболочке щеки или под языком [1].

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз основывается на тщательном анамнезе, что включает сведения о наличии аутоиммунных заболеваний у пациента и его семьи, осмотр слизистых оболочек, экстрагенитальной кожи, а также гинекологическое обследование. Таким образом, диагноз ЛС обычно носит клинический характер. В отдельных случаях может быть проведена биопсия, однако атипичная гистология не исключает диагноза.

Биопсия должна быть выполнена в случае атипичной клинической картины, при подозрении на малигнизацию и отсутствии ответа на рекомендуемое лечение первой линии соответствующей продолжительности.

В соответствии с симптомами, выявленными при исследовании функции щитовидной железы, требуется диагностика других аутоиммунных заболеваний.

ЛС — хроническое рецидивирующее заболевание, и при отсутствии лечения приводит к рубцеванию, которое может спровоцировать нарушение архитектуры влагалища, включая стеноз, слияние и резорбцию малых половых губ, что обуславливает разрывы, потерю половой функции в дополнение к дизурии, запорам, зуду и болезненности.

Адгезия крайней плоти может привести к фимозу и последующему исчезновению клитора и, как следствие, образованию смегматических псевдокист. Псевдокисты, возникающие в результате задержки смегмы между клитором и крайней плотью, могут увеличиваться, становиться болезненными и инфицироваться. В случаях

если над мочеиспускательным каналом возникают синехии или происходит слияние малых половых губ, то нарушается мочевого поток и/или развиваются рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей [14]. Кроме того, в 5% случаев ЛС может трансформироваться в плоскоклеточный рак вульвы [15]. Исследование P. Halonen и соавт. [15] показало, что наиболее выраженный риск озлокачивания зафиксирован в первый год наблюдения, хотя большинство раковых заболеваний возникает после 5 лет наблюдения. При этом женщины в возрасте 30 лет имели самый высокий риск трансформации ЛС в рак, даже несмотря на то, что заболевание чаще развивается у пожилых женщин. Авторы считают, что повышенный риск в первый год может объясняться тем фактом, что молодые женщины обращаются за помощью из-за симптомов, связанных с раком вульвы, но не с ЛС. В этом же исследовании впервые было сказано о высоком риске развития рака влагалища и низком риске рака полости рта и кожи [15].

Предраковым поражением, связанным с ЛС, является дифференцированный тип внутриэпителиальной неоплазии вульвы. Такой тип заболевания является причиной большинства видов рака вульвы, хотя встречается гораздо реже (2–10% случаев), чем ассоциированная с вирусом папилломы человека плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия вульвы высокой степени (HSIL). Частота дифференцированного типа внутриэпителиальной неоплазии вульвы может быть недооценена из-за гиподиагностики ЛС или вследствие быстро прогрессирующей инвазии [16, 17]: десятилетний риск прогрессирования оценивается в 18% [18].

Некоторые исследования предполагают слабую ассоциацию ЛС с меланомой вульвы (в том числе у детей), базальноклеточным и веррукозным раком [19].

## ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время не существует единой стратегии, которую можно было бы рекомендовать для лечения ЛС [20].

Цель лечения — облегчение симптомов, остановка атрофии, предотвращение образования рубцов и анатомических искажений, а также злокачественной трансформации. Терапия включает в себя общий уход, местные и системные препараты, хирургические процедуры. Важно информировать пациента, чтобы он избегал использования раздражающих моющих средств, таких как мыло, и предпочитал смягчающую продукцию, в том числе эмоллиенты, чтобы разорвать цикл зуд–раздражение [21].

Примерно в 1/5 случаев наблюдается полная ремиссия заболевания. У девочек обычно улучшение отмечается с наступлением полового созревания, хотя рубцы могут и не рассасываться. В значительном числе случаев позже наступают рецидивы [22].

Лечение сдерживает прогрессирование атрофии и рубцевания. Имеются сообщения, что женщины, соблюдающие предписанные методы лечения, менее склонны к развитию рака вульвы. Эти данные подтверждают необходимость лечения ЛС вульвы даже у бессимптомных женщин, особенно при наличии прогрессирующей атрофии, трещин, гиперкератоза и экхимозов [23].

Для генитального ЛС золотым стандартом лечения является трёхмесячное применение местных глюкокортикоидов (сильных или очень сильных). Симптомы

улучшаются, как правило, на 75–95%. Чаще других используют клобетазола пропионат 0,05% в форме мази или крема 1–2 раза в день в течение первого месяца, в течение второго месяца — через день, в течение третьего месяца — 2 раза/нед. [24]. Сверхсильные стероиды нельзя использовать в повседневных схемах более 3–4 нед. не только вследствие риска осложнений, но и риска развития тахифилаксии.

По-видимому, нет преимуществ использования глюкокортикоидов чаще 1 раза в день. Мазевые основы

**Таблица.** Эффективность различных методов лечения склерозирующего лишена

**Table.** The effectiveness of various treatments for lichen sclerosus

| Лечение                    | Эффект                                                                                       | Степень доказательности |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <i>Местное</i>             |                                                                                              |                         |
| Глюкокортикоиды            | Клобетазола пропионат (3 мес) — 75% улучшение<br>Полное разрешение симптомов — 20%           | 1+/A                    |
| Инъекции глюкокортикоидов  | 80% улучшение после 4 инъекций                                                               | 1+/B                    |
| Эстроген                   | Неэффективен                                                                                 | -                       |
| Прогестерон, 2% (8%)       | 10% (до 60%) улучшение                                                                       | 1+/A                    |
| Циклоспорин                | 20% улучшение                                                                                | 3/D                     |
| Такролимус, 0,1%, 0,03%    | 34% ответ после 12 нед., 29% частичный ответ через 24 нед.                                   | 1+/B–A                  |
| Пимекролимус, 1%           | 70% полный ответ, 25% частичное облегчение симптомов через 3 мес                             | 1+/B                    |
| Ретиноиды                  | 50–60% полный ответ, 20–30% частичный                                                        | 3/D                     |
| Кальципотриол              | Нет данных                                                                                   | -                       |
| Оксатомид                  | Облегчение зуда                                                                              | 3/D                     |
| Увлажняющие средства       | 10% улучшение                                                                                | 2+/3/D                  |
| DermaSilk (Великобритания) | Меньше симптомов по сравнению с хлопчатобумажными изделиями                                  | 2+/C                    |
| UVA1                       | Есть сообщения об эффективности                                                              | -                       |
| Фотодинамическая терапия   | Есть сообщения об эффективности                                                              | 3/D                     |
| <i>Системное</i>           |                                                                                              |                         |
| Глюкокортикоиды            | Нет данных                                                                                   | -                       |
| Ретиноиды                  | 35–85% эффективность                                                                         | 1+/B                    |
| Циклоспорин                | Эффективен                                                                                   | 3/D                     |
| Метотрексат                | Эффективен                                                                                   | 3/D                     |
| Гидроксимочевина           | Эффективен                                                                                   | 3/D                     |
| Фумарат                    | Нет данных                                                                                   | -                       |
| Антибиотики                | Есть сообщения об эффективности                                                              | -                       |
| Витамин А/Е                | Менее эффективны, чем увлажняющие средства                                                   | -                       |
| Витамин В10                | Не лучше, чем плацебо                                                                        | -                       |
| <i>Хирургия</i>            |                                                                                              |                         |
| Хирургическая экцизия      | Возможны осложнения                                                                          | -                       |
| Перинеотомия               | При стенозе влагалища, улучшение качества жизни в 80–90% случаев, нет отдалённых результатов | 3/D                     |
| CO <sub>2</sub> -лазер     | При симптоматическом клиторальном фимозе                                                     | 3/D                     |
| Стволовые клетки           | Необходимо дальнейшее изучение                                                               | -                       |

предпочтительнее кремовых, так как последние чаще приводят к сенсибилизации и раздражению [25].

В качестве поддерживающей терапии используют глюкокортикоидную мазь 1–2 раза/мес, а 0,1% мазь мометазона фураат может потребовать нанесения 2–3 раза/нед. [20]. Женщинам необходимо сообщить, что максимально допустимая дозировка данного топического глюкокортикостероида составляет 60–120 г/год. Учитывая, что каждое применение (половина «кончика пальца») эквивалентно 0,25 г, максимальное количество дней в году для использования препарата составляет порядка 240, или 2/3 [20].

Терапия второй линии включает местные ингибиторы кальциневрина и имиквимод. Ингибиторы кальциневрина назначают пациентам, которые не переносят местных глюкокортикоидов или не отвечают на такое лечение. Несмотря на доказанную безопасность ежедневного их применения в течение 6 мес, существуют опасения по поводу возможного увеличения риска злокачественных новообразований. Достижение ремиссии ЛС может занять до 12 нед. Показано, что ингибиторы кальциневрина эффективно контролируют признаки и симптомы ЛС, однако кортикостероиды, по-видимому, быстрее позволяют достичь эффекта с большей вероятностью полной ремиссии [26].

Системные методы лечения используют при тяжёлых, не отвечающих на местное лечение формах ЛС. Глюкокортикоиды доказали свою эффективность лишь в одном исследовании при совместном использовании с метотрексатом. Другие варианты лечения включают ретиноиды (ацитретин, изотретиноин или этретинат), метотрексат и циклоспорин. Перед началом приёма одного из этих препаратов диагноз должен быть подтверждён биопсией, а лечение должен начать врач, специализирующийся на заболеваниях вульвы [20].

У женщин с ЛС вульвы и местными болями, сохраняющимися, несмотря на лечение глюкокортикоидами, пероральные трициклические антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин, нортриптилин) помогают снизить дискомфорт в дозе 10 мг, что ниже, чем при лечении депрессии, однако для стойкого эффекта длительность лечения составляет до нескольких недель.

Хирургическое вмешательство используется исключительно для лечения осложнений, так как заболевание имеет тенденцию к рецидиву после иссечения или даже трансплантации тканей (40–50% случаев) [27].

Показания к операции на вульве у женщин с ЛС обычно укладываются в одну из 4 категорий: лечение предраковых или злокачественных поражений, дисфункции мочевыводящих путей, сексуальной дисфункции, острой инфекции.

При экстрагенитальном ЛС терапевтические методы ограничены и включают фототерапию, местные

стероиды, мазь такролимус 0,1% и системные стероиды или метотрексат. Необходимо наблюдение за пациентом (таблица) [28].

Поскольку невозможно полностью вылечить СЛ, необходимо контролировать прогрессирование заболевания. Считается, что можно добиться полного разрешения экземозов и утолщений кожи, однако с её побледнением справиться на сегодняшний день нельзя [24].

Первый визит от начала лечения ЛС должен быть не позднее 3 мес, а следующий — не позднее 6 мес.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск развития рака вульвы остаётся повышенным на протяжении всей жизни женщины, поэтому пациент должен посещать врача каждые 6–12 мес при условии, что симптомы стабилизировались, нет сексуальных нарушений и отсутствует дальнейшая анатомическая деформация. В ином случае необходимо незамедлительно обратиться к врачу. Визиты должны быть более частыми в случае диагноза внутриэпителиальной неоплазии вульвы. В идеале для наблюдения за развитием болезни в картотеке должны храниться фотографии, сделанные в динамике.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Л.С. Круглова, И.А. Аполихина — концепция работы; С.И. Суркичин, М. Авин — написание текста; Р.Ю. Майоров — редактирование и форматирование статьи для публикации.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## ADDITIONAL INFO

**Funding source.** This work was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** L.S. Kruglova, I.A. Apolikhina — the concept of the work; S.I. Surkichin, M. Avin — writing the text of the article; R.Yu. Mayorov — editing and formatting the article for publication.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## ЛИТЕРАТУРА

- Powell J.J., Wojnarowska F. Lichen sclerosus // *Lancet*. 1999. Vol. 353, N 9166. P. 1777–1783. doi: 10.1016/s0140-6736(98)08228-2
- Birenbaum D.L., Young R.C. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosus // *J Reprod Med*. 2007. Vol. 52, N 1. P. 28–30.
- Bercaw-Pratt J.L., Boardman L.A., Simms-Cendan J.S. North American society for pediatric and adolescent gynecology. Clinical recommendation: pediatric lichen sclerosus // *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014. Vol. 27, N 2. P. 111–116. doi: 10.1016/j.jpap.2013.11.004
- Eisendle K. Possible role of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in lichen sclerosus // *Arch Dermatol*. 2008. Vol. 144, N 5. P. 591–598 doi: 10.1001/archderm.144.5.591
- Powell J., Strauss S., Gray J., Wojnarowska F. Genital carriage of human papilloma virus (HPV) DNA in prepubertal girls with and without vulval disease // *Pediatr Dermatol*. 2003. Vol. 20, N 3. P. 191–194. doi: 10.1046/j.1525-1470.2003.20301.x
- Bunker C., Shim T. Male genital lichen sclerosus // *Indian J Dermatol*. 2015. Vol. 60, N 2. P. 111–117. doi: 10.4103/0019-5154.152501
- Oyama N., Chan I., Neill S.M., et al. Development of antigen-specific ELISA for circulating autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus // *J Clin Invest*. 2004. Vol. 113, N 11. P. 1550–1559. doi: 10.1172/JCI20373
- Howard A., Dean D., Cooper S., et al. Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva // *Australas J Dermatol*. 2004. Vol. 45, N 1. P. 12–15. doi: 10.1111/j.1440-0960.2004.00026.x
- Strittmatter H.J., Hengge U.R., Blecken S.R. Calcineurin antagonists in vulvar lichen sclerosus // *Arch Gynecol Obstet*. 2006. Vol. 274, N 5. P. 266–270. doi: 10.1007/s00404-006-0151-1
- Kreuter A., Kryvosheyeva Y., Terras S., et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients // *Acta Derm Venereol*. 2013. Vol. 93, N 2. P. 238–241. doi: 10.2340/00015555-1512
- Goldstein A.T., Marinoff S.C., Christopher K., Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice // *J Reprod Med*. 2005. Vol. 50, N 7. P. 477–480.
- Pérez-López F.R., Vieira-Baptista P. Lichen sclerosus in women: a review // *Climacteric*. 2017. Vol. 20, N 4. P. 339–347. doi: 10.1080/13697137.2017.1343295
- Fistarol S.K., Itin P.H. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update // *Am J Clin Dermatol*. 2013. Vol. 14, N 1. P. 27–47. doi: 10.1007/s40257-012-0006-4
- Flynn A.N., King M., Rieff M., et al. Patient satisfaction of surgical treatment of clitoral phimosis and labial adhesions caused by lichen sclerosus // *Sex Med*. 2015. Vol. 3, N 4. P. 251–255. doi: 10.1002/sm2.90
- Halonen P., Jakobsson M., Heikinheimo O., et al. Lichen sclerosus and risk of cancer // *Int J Cancer*. 2017. Vol. 140, N 9. P. 1998–2002. doi: 10.1002/ijc.30621
- Van de Nieuwenhof H.P., van der Avoort I.A., de Hullu J.A. Review of squamous premalignant vulvar lesions // *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008. Vol. 68, N 2. P. 131–156. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.02.012
- Bornstein J., Bogliatto F., Haefner H.K., et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions // *J Low Genit Tract Dis*. 2016. Vol. 20, N 1. P. 11–14. doi: 10.1097/LGT.0000000000000169
- Leeker M.C., Visser P.J., Overbeek L.I., et al. Lichen sclerosus: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016. Vol. 25, N 8. P. 1224–1230. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0019
- La S.M., Meli M.C., De Pasquale R., et al. Vulvar melanoma associated with lichen sclerosus in a child: case report and literature review // *Pediatr Dermatol*. 2016. Vol. 33, N 3. P. e190–194. doi: 10.1111/pde.12838
- Kirtschig G., Becker K. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus // *JEADV*. 2015. Vol. 29, N 10. P. e1–e43. doi: 10.1111/jdv.13136
- Virgili A., Minghetti S., Borghi A., Corazza M. Long-term maintenance therapy for vulvar lichen sclerosus: the results of a randomized study comparing topical vitamin E with an emollient // *Eur J Dermatol*. 2013. Vol. 23, N 2. P. 189–194. doi: 10.1684/ejd.2013.1987
- Cooper S.M., Gao X.H., Powell J.J., Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? // *Arch Dermatol*. 2004. Vol. 140, N 6. P. 702–706. doi: 10.1001/archderm.140.6.702
- Brodrick B., Belkin Z.R., Goldstein A.T. Influence of treatments on prognosis for vulvar lichen sclerosus: facts and controversies // *Clin Dermatol*. 2013. Vol. 31, N 6. P. 780–786. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.017
- Lewis F.M., Tatnall F.M., Velangi S.S., et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus 2018 // *Br J Dermatol*. 2018. Vol. 178, N 4. P. 839–853. doi: 10.1111/bjd.16241
- Lagos B.R., Maibach H.I. Frequency of application of topical corticosteroids: an overview // *Br J Dermatol*. 1998. Vol. 139, N 5. P. 763–766. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02498.x
- Funaro D., Lovett A., Leroux N., Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosus // *J Am Acad Dermatol*. 2014. Vol. 71, N 1. P. 84–91. doi: 10.1016/j.jaad.2014.02.019
- Wolf B., Horn L.C., Hockel M. Anogenital lichen sclerosus: change of tissue position as pathogenetic factor // *Gynecol Oncol Rep*. 2017. Vol. 20. P. 73–74. doi: 10.1016/j.gore.2017.03.003
- Kirtschig G. Lichen sclerosus-presentation, diagnosis and management // *Dtsch Arztebl Int*. 2016. Vol. 113, N 19. P. 337–343. doi: 10.3238/arztebl.2016.0337

## REFERENCES

1. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Lancet*. 1999;353(9166):1777–1783. doi: 10.1016/s0140-6736(98)08228-2
2. Birenbaum DL, Young RC. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosis. *J Reprod Med*. 2007;52(1):28–30
3. Bercaw-Pratt JL, Boardman LA, Simms-Cendan JS. North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology. Clinical recommendation: pediatric lichen sclerosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27(2):111–116. doi: 10.1016/j.jpap.2013.11.004
4. Eisendle K. Possible role of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in lichen sclerosis. *Arch Dermatol*. 2008;144(5):591–598. doi: 10.1001/archderm.144.5.591
5. Powell J, Strauss S, Gray J, Wojnarowska F. Genital carriage of human papilloma virus (HPV) DNA in prepubertal girls with and without vulval disease. *Pediatr Dermatol*. 2003;20(3):191–194. doi: 10.1046/j.1525-1470.2003.20301.x
6. Bunker C, Shim T. Male genital lichen sclerosis. *Indian J Dermatol*. 2015;60(2):111–117. doi: 10.4103/0019-5154.152501
7. Oyama N, Chan I, Neill SM, et al. Development of antigen-specific ELISA for circulating autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosis. *J Clin Invest*. 2004;113(11):1550–1559. doi: 10.1172/JCI20373
8. Howard A, Dean D, Cooper S, et al. Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosis of the vulva. *Australas J Dermatol*. 2004;45(1):12–15. doi: 10.1111/j.1440-0960.2004.00026.x
9. Strittmatter HJ, Hengge UR, Blecken SR. Calcineurin antagonists in vulvar lichen sclerosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;274(5):266–270. doi: 10.1007/s00404-006-0151-1
10. Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S, et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosis in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(2):238–241. doi: 10.2340/00015555-1512
11. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosis in a general gynecology practice. *J Reprod Med*. 2005;50(7):477–480.
12. Pérez-López FR, Vieira-Baptista P. Lichen sclerosis in women: a review. *Climacteric*. 2017;20(4):339–347. doi: 10.1080/13697137.2017.1343295
13. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(1):27–47. doi: 10.1007/s40257-012-0006-4
14. Flynn AN, King M, Rieff M, et al. Patient satisfaction of surgical treatment of clitoral phimosis and labial adhesions caused by lichen sclerosis. *Sex Med*. 2015;3(4):251–255. doi: 10.1002/sm2.90
15. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, et al. Lichen sclerosis and risk of cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(9):1998–2002. doi: 10.1002/ijc.30621
16. Van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;68(2):131–156. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.02.012
17. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20(1):11–14. doi: 10.1097/LGT.0000000000000169
18. Leeker MC, Visser PJ, Overbeek LI, et al. Lichen sclerosis: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(8):1224–30. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0019
19. La SM, Meli MC, De Pasquale R, et al. Vulvar melanoma associated with lichen sclerosis in a child: case report and literature review. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(3):e190–194. doi: 10.1111/pde.12838
20. Kirtschig G, Becker K. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosis. *JEADV*. 2015;29(10):e1–e43. doi: 10.1111/jdv.13136
21. Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M. Long-term maintenance therapy for vulvar lichen sclerosis: the results of a randomized study comparing topical vitamin E with an emollient. *Eur J Dermatol*. 2013;23(2):189–194. doi: 10.1684/ejd.2013.1987
22. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosis influence its prognosis? *Arch Dermatol*. 2004;140(6):702–706. doi: 10.1001/archderm.140.6.702
23. Brodrick B, Belkin ZR, Goldstein AT. Influence of treatments on prognosis for vulvar lichen sclerosis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31(6):780–786. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.017
24. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis 2018. *Br J Dermatol*. 2018;178(4):839–853. doi: 10.1111/bjd.16241
25. Lagos BR, Maibach HI. Frequency of application of topical corticosteroids: an overview. *Br J Dermatol*. 1998;139(5):763–766. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02498.x
26. Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):84–91. doi: 10.1016/j.jaad.2014.02.019
27. Wolf B, Horn LC, Hockel M. Anogenital lichen sclerosis: change of tissue position as pathogenetic factor. *Gynecol Oncol Rep*. 2017;20:73–74. doi: 10.1016/j.gore.2017.03.003
28. Kirtschig G. Lichen sclerosis-presentation, diagnosis and management. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(19):337–343. doi: 10.3238/arztebl.2016.0337

## ОБ АВТОРАХ

**\* Суркичин Сергей Иванович**, к.м.н., доцент;  
адрес: Российская Федерация, 121359, Москва,  
ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0521-0333>;  
e-mail: [surkichinsi24@mail.ru](mailto:surkichinsi24@mail.ru)

**Круглова Лариса Сергеевна**, д.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;  
eLibrary SPIN: 1107-4372;  
e-mail: [kruglovals@mail.ru](mailto:kruglovals@mail.ru)

**Аполихина Инна Анатольевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>;  
eLibrary SPIN: 6282-7435;  
e-mail: [apolikhina@inbox.ru](mailto:apolikhina@inbox.ru)

**Майоров Роман Юрьевич**,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1911-6743>;  
e-mail: [roman1396@bk.ru](mailto:roman1396@bk.ru)

**Авин Марика**,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8317-0800>;  
e-mail: [marika.avin@gmail.com](mailto:marika.avin@gmail.com)

\* Автор, ответственный за переписку

## AUTHORS INFO

**\* Sergey I. Surkichin**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;  
address: 19 Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0521-0333>;  
e-mail: [surkichinsi24@mail.ru](mailto:surkichinsi24@mail.ru)

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

**Inna A. Apolikhina**, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>;  
eLibrary SPIN: 6282-7435;  
e-mail: [apolikhina@inbox.ru](mailto:apolikhina@inbox.ru)

**Roman Y. Mayorov**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1911-6743>;  
e-mail: [roman1396@bk.ru](mailto:roman1396@bk.ru)

**Marika Avin**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8317-0800>;  
e-mail: [marika.avin@gmail.com](mailto:marika.avin@gmail.com)

\* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61804>

# Распространённость и этиология онихомикоза у больных псориазом: одноцентровое исследование

© Н.Г. Кочергин, И.С. Максимов

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Изменение ногтей при псориазе наблюдается у 80–90% пациентов. Патологические процессы в ногтевом аппарате у больных псориазом могут быть связаны как с основным заболеванием, так и иметь инфекционную природу.

**Цель** — оценить клинические особенности поражённых ногтевых пластин у больных псориазом, распространённость и этиологию онихомикоза у больных псориазом с изменёнными ногтевыми пластинами.

**Материал и методы.** Обследовано 102 больных вульгарным псориазом, лёгкой и средней степени тяжести, стационарной стадии, с изменёнными ногтевыми пластинами. Проведено клиническое и лабораторное (микроскопическое и культуральное) исследование поражённых ногтевых пластин.

**Результаты.** После проведённых микологических исследований и физикального обследования поражённых ногтей выделены следующие группы заболеваний ногтей у больных псориазом: псориагическая ониходистрофия (у 76; 74,5%), онихомикоз (у 30; 29,4%), травматический онихолизис (у 4; 3,9%), онихокриптоз (у 3; 2,9%). У 11 (14,5%) больных псориагической ониходистрофией было осложнение в виде присоединения грибковой инфекции. Дистально-латеральная подногтевая форма онихомикоза была выявлена в 17 (56,7%) случаях, тотально-дистрофическая форма — в 10 (33,3%), белая поверхностная форма — в 2 (6,6%), проксимальная подногтевая форма — в 1 (3,3%).

**Заключение.** По результатам клинико-микологического обследования поражённых ногтей больных псориазом выявлено, что 74,5% пациентов имеют проявления псориагической ониходистрофии, 29,4% — онихомикоза. Среди больных псориагической ониходистрофией в 14,5% случаев в качестве осложнения отмечалось присоединение вторичной грибковой инфекции. Основными возбудителями онихомикоза являются грибы *Candida* spp. (63,3%). Частота встречаемости дерматофитов (*Trichophyton* spp.) — 36,7% от общего числа случаев. Основные клинические формы онихомикоза у больных псориазом — дистально-латеральная (56,6%), тотально-дистрофическая (33,3%).

**Ключевые слова:** онихомикоз; псориаз; псориагическая ониходистрофия.

**Для цитирования:** Кочергин Н.Г., Максимов И.С. Распространённость и этиология онихомикоза у больных псориазом: одноцентровое исследование // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 1. С. 53–59. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61804>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61804>

# Prevalence and etiology of onychomycosis in patients with psoriasis: a single-center study

© Nikolay G. Kochergin, Ivan S. Maximov

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

**BACKGROUND:** Changes in nails with psoriasis are observed in 80–90% of patients. Pathological processes in the nail apparatus in patients with psoriasis are associated with both the underlying disease and the infectious nature.

**AIMS:** To evaluate the clinical features of the affected nail plates in patients with psoriasis, the prevalence and etiology of onychomycosis in patients with psoriasis with altered nail plates.

**MATERIALS AND METHODS:** 102 patients with psoriasis vulgaris, mild and moderate, stationary stage with altered nail plates were examined. A clinical and laboratory (microscopic and cultural) study of the affected nail plates was carried out.

**RESULTS:** After mycological studies and physical examination of the affected nails of 102 patients, the following groups of nail diseases in patients with psoriasis were identified: psoriatic onychodystrophy (76; 74.5%) patients, onychomycosis (30; 29.4%) patients, traumatic onycholysis (4; 3.9%) patient, onychocryptosis (3; 2.9%) patients. 11 (14.5%) patients with psoriatic onychodystrophy had a complication in the form of a fungal infection. Distal-lateral subungual form of onychomycosis was detected in 17 patients (56.7%), total dystrophic form — in 10 patients (33.3%), white superficial form — in 2 patients (6.6%), proximal subungual form — in 1 patient (3.3%).

**CONCLUSIONS:** According to the results of clinical and mycological examination of the affected nails of patients with psoriasis, it was revealed that 74.5% of patients have manifestations of psoriatic onychodystrophy, 29.4% — onychomycosis. Among patients with psoriatic onychodystrophy, 14.5% had a complication in the form of a secondary fungal infection. The main causative agents of onychomycosis are *Candida* spp. (63.3%). The incidence of dermatophytes (*Trichophyton* spp.) Was 36.7% of the total number of cases. The main clinical forms of onychomycosis in patients with psoriasis are distal-lateral (56.6%), total dystrophic (33.3%).

**Keywords:** onychomycosis; psoriasis; psoriatic onychodystrophy.

**For citation:** Kochergin NG, Maximov IS. Prevalence and etiology of onychomycosis in patients with psoriasis: a single-center study. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(1):53–59. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61804>

## ОБОСНОВАНИЕ

Псориаз — хроническое воспалительное иммуноопосредованное заболевание кожи, которое характеризуется нарушением роста и дифференцировки эпидермиса, а также патологическими изменениями в различных органах [1, 2].

В течение всей жизни изменение ногтей при псориазе наблюдается у 80–90% пациентов [3]. Патологические процессы в ногтевом аппарате у больных псориазом могут быть связаны как с основным заболеванием, так и иметь инфекционную природу.

Для больных псориазом, особенно в случаях поражения стоп, характерен сопутствующий онихомикоз. Однако литературные данные о частоте поражения ногтевых пластин грибковой инфекцией у больных псориазом варьируют в широких пределах — от 4,6 до 56% [4–8].

В основном онихомикоз вызывают дерматофиты, грибы рода *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp., однако выводы относительно распространённости и этиологии онихомикоза у больных псориазом по данным литературы неоднозначны. Так, в ряде стран на долю *Trichophyton rubrum* приходится приблизительно 80–90% случаев онихомикоза [7]. Исследования этиологии онихомикозов у больных псориазом показали, что основными возбудителями в большинстве случаев являются дерматомицеты [9–11]. В единичных исследованиях частота встречаемости дрожжей среди больных псориазом выше по сравнению с группой контроля [12]. Имеются работы о высокой этиологической значимости в развитии онихомикоза у больных псориазом плесневых грибов рода *Aspergillus* spp. [13].

Не стоит забывать и о том, что у одного пациента псориаз ногтей может протекать на фоне онихомикоза, что представляет определённую трудность в диагностике и ведении данных пациентов. Онихолизис, изменение цвета ногтевых пластин, подногтевой гиперкератоз, которые наблюдаются при псориатической ониходистрофии, могут присутствовать также и при онихомикозе. Когда эти симптомы проявляются в сочетании с точечными углублениями и продольными геморрагиями, диагноз псориаза становится более вероятным. При псориатической ониходистрофии отмечается онихолизис с симптомом масляного пятна, который характеризуется красновато-оранжевым воспалительным пятном, окружающим онихолитическую область. При онихомикозе отслоившаяся часть ногтевой пластины имеет зубчатую форму и продольные линии в виде симптома «пилы». При онихомикозе зона перехода от здоровой части ногтя к поражённой чаще размыта и нерегулярна, тогда как при псориазе отмечаются чёткие границы поражения [14]. У больных псориазом нередко встречается псориатическая онихия в сочетании с грибковым поражением ногтевых пластин.

Методы лабораторной диагностики ногтей играют ключевую роль при проведении дифференциальной диагностики.

Иммуносупрессивное действие препаратов, применяемых у больных псориазом (системные глюкокортикоидные гормоны, цитостатики), усугубляет тяжесть течения онихомикоза, что является поводом лечения онихомикоза до начала интенсивной терапии псориатической онихии.

**Цель исследования** — оценка клинических особенностей поражённых ногтевых пластин у больных псориазом, а также распространённости и этиологии онихомикоза у больных псориазом с изменёнными ногтевыми пластинами.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Выполнено одноцентровое одномоментное исследование.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** пациенту установлен диагноз «Вульгарный псориаз» с поражением ногтевых пластин; пациент мужского или женского пола в возрасте от 18 до 80 лет.

**Критерии невключения:** применение наружных антимикотических и антисептических средств на ногти в течение 1 мес и системных противогрибковых препаратов в течение 3 мес до начала исследования.

### Условия проведения

Исследование проведено на базе клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Университетской клинической больницы № 2 Сеченовского Университета.

### Описание медицинского вмешательства

Проводилась клиническая и лабораторная диагностика поражённых ногтевых пластин у больных псориазом.

Всем пациентам проведено микроскопическое и культуральное исследование изменённых ногтевых пластин. В микологической лаборатории проводились прямая микроскопия с 20% гидроксидом калия (КОН) и посев ногтей на питательную среду Сабуро. Положительным результатом считалось выявление мицелия/псевдомицелия при микроскопическом или рост дерматофитов при культуральном исследовании, отрицательным — если при культуральном исследовании на фоне отрицательной микроскопии наблюдался рост дрожжеподобных грибов.

## Этические нормы

Исследование было одобрено локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 03-19 от 13.02.2019. Все пациенты перед включением в данное исследование подписали добровольное информированное согласие.

## Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Использовалась описательная статистика с помощью программы MedCalc Software Ltd, Version 19.6 (Бельгия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Всего было обследовано 102 пациента в возрасте от 18 до 72 (средний возраст  $42,36 \pm 13,6$ ) лет с диагнозом вульгарного псориаза, имеющих изменённые ногтевые пластины, из них мужчин 61 (59,8%), женщин 41 (40,2%).

### Основные результаты исследования

В основной группе больных положительный результат микроскопического исследования наблюдался у 34 (33,3%) пациентов, а именно: мицелий патогенных грибов обнаружен у 11 (10,8%), псевдомицелий — у 15 (14,7%), почкующиеся дрожжевые клетки — у 8 (7,8%) (рис. 1).

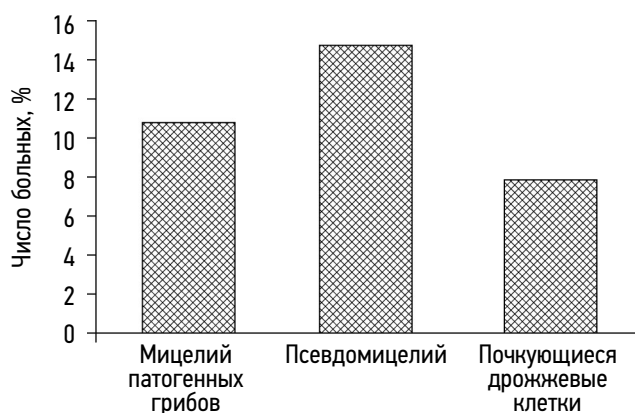


Рис. 1. Результаты микроскопического исследования.

Fig. 1. Results of microscopic examination.

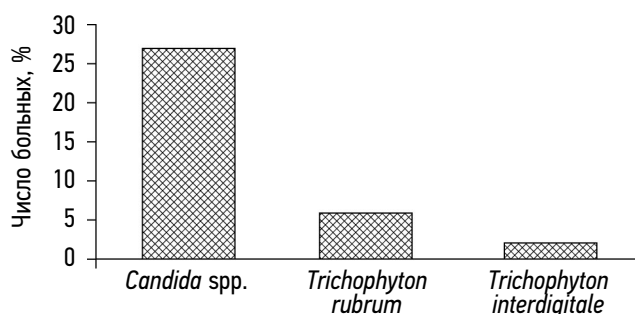


Рис. 2. Результаты микологического посева.

Fig. 2. Results of mycological culture.

По результатам культурального метода исследования положительный результат наблюдался у 36 (35,3%) пациентов. Патогенные грибы обнаружены у 8 (7,8%) пациентов: *T. rubrum* — у 6, *Trichophyton interdigitale* — у 2. Условно-патогенные микромицеты, представленные грибами рода *Candida* spp., обнаружены у 28 (27,5%) пациентов (рис. 2).

Таким образом, по результатам микологического исследования, онихомикоз был диагностирован у 30 (29,4%) пациентов, из них онихомикоз стоп у 28, онихомикоз кистей у 2. У 11 из 28 пациентов с онихомикозом стоп поражение было вызвано дерматофитами, у 17 — грибами *Candida* spp. Онихомикоз кистей был представлен поражением кандидозного характера.

У 17 (56,7%) пациентов диагностирована дистально-латеральная подногтевая форма онихомикоза, у 10 (33,3%) — тотально-дистрофическая, у 2 (6,6%) — белая поверхностная, у 1 (3,3%) — проксимальная подногтевая.

После проведённых микологических исследований и физикального обследования поражённых ногтей были выделены следующие группы заболеваний ногтей у больных псориазом: псориагическая ониходистрофия — у 76 (74,5%), онихомикоз — у 30 (29,4%), травматический онихолизис — у 4 (3,9%), онихокриптоз — у 3 (2,9%), при этом у 11 (14,5%) больных присоединение грибковой инфекции расценивалось как осложнение псориагической ониходистрофии (рис. 3, 4).



Рис. 3. Больной А., 23 года. Псориагическая ониходистрофия, осложнённая грибковой инфекцией *Trichophyton rubrum*.

Fig. 3. Patient A., 23 years old. Psoriatic onychodystrophy complicated by a fungal infection of *Trichophyton rubrum*.



Рис. 4. Больная В., 32 года. Псориагическая ониходистрофия, осложнённая грибковой инфекцией *Candida* spp.

Fig. 4. Patient V., 32 years old. Psoriatic onychodystrophy complicated by *Candida* spp.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ногтевые складки, онихокорнеальная полоска, кутикула участвуют в гомеостазе ногтя и защищают подногтевые структуры от вредных воздействий окружающей среды. У больных псориазом целостность ногтевого аппарата может быть нарушена. Например, при онихолизисе образуются новые ниши, которые могут создавать благоприятные условия для развития патогенной флоры.

В последние годы возросла роль грибов рода *Candida* spp. в структуре онихомикозов, что, вероятно, связано с широким применением гормональных препаратов, антибиотиков и цитостатиков. При псориатической ониходистрофии *Candida albicans* уделяется особое внимание как фактору, участвующему в обострении и провокации торпидности её течения. Согласно данным немногочисленных исследований, микромицеты (не только *C. albicans*, но и дерматофиты, например *T. rubrum*, *Trichophyton interdigitale*) стимулируют выработку суперантигенов, определяя неспецифическую активацию Т-клеток и секрецию цитокинов, которые способствуют развитию псориатического процесса, особенно в ногтевом аппарате. *C. albicans* могут действовать как пусковой механизм обострения псориаза кожи и ногтей через путь LL-37 (кателицидин), активируя при псориатической ониходистрофии антимикробный пептид LL-37, продуцируемый клетками ногтевого ложа. В этом случае происходит стимуляция IL-23 дендритными клетками и макрофагами, которые последовательно активируют Th17, выступая в роли пускового механизма обострения псориатической ониходистрофии [15, 16].

Таким образом, грибковая инфекция может выступать как в роли триггерного фактора псориаза, инициируя образование микробных пептидов, в частности кателицидина, и провоцируя дальнейшее прогрессирование процесса, так и в роли вторичной инфекции, утяжеляющей течение заболевания.

Ведение пациентов, страдающих псориазом ногтей, осложнённым онихомикозом, включает назначение системного противогрибкового препарата в течение трёх и более месяцев с целью эрадикации возбудителя. Во время проведения антимикотической терапии целесообразно применение местных лекарственных средств, содержащих кератолитики, ретиноиды и аналоги витамина D. Необходимо воздержаться от использования топических глюкокортикоидов, которые могут снизить эффективность противогрибковой терапии. После проведённой

противогрибковой терапии и отрицательных результатов микологических исследований следует оценить тяжесть течения псориаза ногтей и, возможно, усилить терапию глюкокортикоидами и цитостатиками [14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам клинко-микологического обследования поражённых ногтей больных псориазом выявлено, что основными возбудителями онихомикоза являются грибы *Candida* spp. (63,3%). Частота встречаемости дерматофитов (*Trichophyton* spp.) составила 36,7% от общего числа случаев. Среди больных псориатической ониходистрофией у 14,5% отмечалось осложнение в виде присоединения вторичной грибковой инфекции. Основные клинические формы онихомикоза у больных псориазом — дистально-латеральная (56,6%), тотально-дистрофическая (33,3%).

Врачам необходимо помнить о том, что псориаз ногтей может быть осложнен грибковой инфекцией. Периодическое наблюдение за этими пациентами, проведение повторных микологических исследований во время терапии снижают количество неудачных попыток лечения псориатической ониходистрофии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Авторы внесли равный вклад в исследование и подготовку статьи.

## ADDITIONAL INFO

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сускова В.С., Пинсон И.Я., Олисова О.Ю. Иммунопатогенез псориаза. Клиническая дерматология и венерология. 2006. Т. 4, № 1. С. 68–70
2. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза. РМЖ. 2015. Т. 23, № 9. С. 483–484.
3. Pasch M.C. Nail psoriasis: a review of treatment options // Drugs. 2016. Vol. 76, N 6. P. 675–705. doi: 10.1007/s40265-016-0564-5
4. Salomon J., Szepletowski J.C., Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study // J Cutan Med Surg. 2003. Vol. 7, N 4. P. 317–321. doi: 10.1007/s10227-002-0143-0
5. Свиридова К.В. Особенности диагностики и лечения онихомикоза при псориазе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2009. 20 с.

6. Trevisan F., Werner B., Pinheiro R.L. Nail clipping in onychomycosis and comparison with normal nails and ungual psoriasis // *An Bras Dermatol*. 2019. Vol. 94, N 3. P. 344–347. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198301
7. Klaassen K.M., Dulak M.G., Van de Kerkhof P.C., Pasch M.C. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: A systematic review // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014. Vol. 28, N 5. P. 533–541. doi: 10.1111/jdv.12239
8. Tsentemidou A., Vyzantiadis T.A., Kyriakou A., et al. Prevalence of onychomycosis among patients with nail psoriasis who are not receiving immunosuppressive agents: Results of a pilot study // *Mycoses*. 2017. Vol. 60, N 12. P. 830–835. doi: 10.1111/myc.12681
9. Kacar N., Ergin S., Ergin C., et al. The prevalence, aetiological agents and therapy of onychomycosis in patients with psoriasis: a prospective controlled trial // *Clin Exp Dermatol*. 2007. Vol. 32, N 1. P. 1–5. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02215.x
10. Leibovici V., Hershko K., Ingber A., et al. Increased prevalence of onychomycosis among psoriatic patients in Israel // *Acta Derm Venereol*. 2008. Vol. 88, N 1. P. 31–33. doi: 10.2340/00015555-0323

## REFERENCES

1. Suskova VS, Pinson IYa, Olisova OYu. Immunopathological mechanisms of psoriasis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2006;4(1):68–70. (in Russ)
2. Olisova OYu. Teplyuk NP, Pinegin VB. Modern methods of psoriasis treatment. *Russian Journal of Medicine*. 2015;(9):483–6. (in Russ)
3. Pasch MC. Nail psoriasis: a review of treatment options. *Drugs*. 2016;76(6):675–705. doi: 10.1007/s40265-016-0564-5
4. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg*. 2003;7(4):317–321. doi: 10.1007/s10227-002-0143-0
5. Sviridova KV. Features of diagnosis and treatment of onychomycosis in psoriasis [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2009. 20 p. (In Russ).
6. Trevisan F, Werner B, Pinheiro RL. Nail clipping in onychomycosis and comparison with normal nails and ungual psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2019;94(3):344–347. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198301
7. Klaassen KM, Dulak MG, Van de Kerkhof PC, Pasch MC. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(5):533–541. doi: 10.1111/jdv.12239
8. Tsentemidou A, Vyzantiadis TA, Kyriakou A, et al. Prevalence of onychomycosis among patients with nail psoriasis who are not receiving immunosuppressive agents: Results of a pilot study. *Mycoses*. 2017;60(12):830–835. doi: 10.1111/myc.12681
9. Kacar N, Ergin S, Ergin C, et al. The prevalence, aetiological agents and therapy of onychomycosis in patients with psoriasis:

11. Zisova L., Valtchev V., Sotiriou E., et al. Onychomycosis in patients with psoriasis — a multicentre study // *Mycoses*. 2012. Vol. 55, N 2. P. 143–147. doi: 10.1111/j.1439-0507.2011.02053.x
12. Stander H., Stander M., Nolting A. [Incidence of fungal involvement in nail psoriasis. (In German)] // *Hautarzt*. 2001. Vol. 52, N 5. P. 418–422. doi: 10.1007/s001050051335
13. Рыбин А.В., Нестеров А.С., Потатуркина-Нестерова Н.И., Нестерова А.В. Этиологическая структура онихомикозов у больных псориазом // *Успехи современного естествознания*. 2011. № 1. С. 107–108.
14. Rigopoulos D., Papanagiotou V., Daniel R., Piraccini B.M. Onychomycosis in patients with nail psoriasis: a point to point discussion // *Mycoses*. 2017. Vol. 60, N 1. P. 6–10. doi: 10.1111/myc.12542
15. Ventura A., Mazzeo M., Gaziano R., et al. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies // *Drug Des Devel Ther*. 2017. Vol. 11. P. 2527–2535. doi: 10.2147/DDDT.S136986
16. Santiago K., Bomfim G.F., Criado P.R., Almeida S.R. Monocyte-Derived dendritic cells from patients with dermatophytosis restrict the growth of trichophyton rubrum and induce CD4-T cell activation // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 11. P. e110879. doi: 10.1371/journal.pone.0110879

a prospective controlled trial. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(1):1–5. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02215.x

10. Leibovici V, Hershko K, Ingber A, et al. Increased prevalence of onychomycosis among psoriatic patients in Israel. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(1):31–33. doi: 10.2340/00015555-0323
11. Zisova L, Valtchev V, Sotiriou E, et al. Onychomycosis in patients with psoriasis — a multicentre study. *Mycoses*. 2012;55(2):143–147. doi: 10.1111/j.1439-0507.2011.02053.x
12. Stander H, Stander M, Nolting A. [Incidence of fungal involvement in nail psoriasis. (In German)]. *Hautarzt*. 2001;52(5):418–422. doi: 10.1007/s001050051335
13. Rybin AV, Nesterov AS, Potaturkina-Nesterova NI, Nesterova AV. Etiological structure of onychomycosis in patients with psoriasis. *Successes of Modern Natural Science. Russian Journal*. 2011;(1):107–108. (In Russ).
14. Rigopoulos D, Papanagiotou V, Daniel R, Piraccini B.M. Onychomycosis in patients with nail psoriasis: a point to point discussion. *Mycoses*. 2017;60(1):6–10. doi: 10.1111/myc.12542
15. Ventura A, Mazzeo M, Gaziano R, et al. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2527–2535. doi: 10.2147/DDDT.S136986
16. Santiago K, Bomfim GF, Criado PR, Almeida SR. Monocyte-Derived dendritic cells from patients with dermatophytosis restrict the growth of trichophyton rubrum and induce CD4-T cell activation. *PLoS One*. 2014;9(11):e110879. doi: 10.1371/journal.pone.0110879

## ОБ АВТОРАХ

\* **Максимов Иван Сергеевич**, ассистент;  
адрес: Российская Федерация, 119992, Москва,  
ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2850-2910>;  
e-mail: maximov.is@mail.ru

**Кочергин Николай Георгиевич**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7136-4053>;  
e-mail: nkocha@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку

## AUTHORS INFO

\* **Ivan S. Maximov**, MD, Assistant;  
address: 8-2, Trubetskaya street, Moscow, 119992, Russia;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2850-2910>;  
e-mail: maximov.is@mail.ru

**Nikolay G. Kochergin**, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7136-4053>;  
e-mail: nkocha@yandex.ru

\* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61909>

## Патомимия: диагностическая проблема на стыке двух специальностей

© О.Ю. Олисова, Н.П. Теплюк, Л.Н. Каюмова, Л.М. Смирнова, Е.М. Анпилогова, А.С. Никулина

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Патомимия — это группа искусственных повреждений кожи и её придатков, вызванных самоповреждающими действиями больного с целью эмоциональной разрядки и ослабления тягостных ощущений или для имитации известного дерматита в связи с патологическим влечением к госпитализациям для удовлетворения моральных или материальных потребностей.

Выраженное сходство клинических проявлений патомимии и других дерматозов (васкулиты, пузырьные дерматозы, гангренозная пиодермия, лекарственные реакции и др.), неэффективность дерматологического лечения на фоне внезапного появления новых высыпаний, а также целенаправленное сокрытие пациентом истинной причины поражений кожи и указания заведомо ложных анамнестических сведений обуславливают сложность верификации патомимии. В статье представлены современные данные об основных диагностических критериях и эффективных методах терапии этого заболевания на основании ряда зарубежных и отечественных публикаций, а также приведены описания собственных клинических наблюдений патомимии.

Патомимия всегда должна входить в перечень дифференциальных диагнозов в тех случаях, когда ни одно из известных заболеваний кожи не может объяснить имеющуюся клиническую картину дерматоза, данные анамнеза не соответствуют клиническим проявлениям, а новые высыпания деструктивного характера обнаруживаются спонтанно, несмотря на проводимое дерматологическое лечение.

**Ключевые слова:** аутодеструктивные дерматозы; патомимия; искусственный дерматит; диагностика; лечение.

### Для цитирования:

Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Каюмова Л.Н., Смирнова Л.М., Анпилогова Е.М., Никулина А.С. Патомимия: диагностическая проблема на стыке двух специальностей // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 1. С. 61–70. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61909>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61909>

## Self-induced dermatosis: a diagnostic problem at the intersection of two specialties

© Olga Yu. Olisova, Natalia P. Teplyuk, Lyailya N. Kayumova, Lyudmila M. Smirnova, Ekaterina M. Anpilogova, Alena S. Nikulina

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

Self-induced dermatoses is a group of artificial skin injuries and its appendages caused by self-injuring by the patient in order to get rid of negative emotions and painful sensations or to simulate a well-known dermatitis because of the pathological desire to be hospitalized to meet emotional or financial needs.

A significant similarity of clinical manifestations of self-induced dermatoses and oorganic dermatoses (vasculitis, cystic medicine, gangrenous pyoderma, drug reactions, etc.), the inefficiency of dermatological treatment with the sudden appearance of new lesions, as well as the deliberate concealment by the patient the real causes of skin lesions and giving false anamnesis lead to difficulties in diagnosis of self-induced dermatoses. The article presents current data on the main diagnostic criteria and effective methods of treatment of this disease based on several foreign and russian publications; own clinical cases' descriptions are also provided.

Self-induced dermatoses must be considered as a possible differential diagnosis in cases when no well-known dermatoses can explain the clinical picture and anamnesis does not match it; new destructive lesions appear spontaneously, despite the ongoing treatment.

**Keywords:** self-induced dermatoses; pathomimia; artificial dermatitis; diagnosis; treatment.

### For citation:

Olisova OYu, Teplyuk NP, Kayumova LN, Smirnova LM, Anpilogova EM, Nikulina AS. Self-induced dermatosis: a diagnostic problem at the intersection of two specialties. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(1):61–70. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61909>

Патомимия (греч. *pathos* — *страдание, болезнь*, *mimesis* — *подражание, изображение*) — это группа искусственных повреждений кожи и её придатков, обусловленных аутодеструктивными действиями больного с целью эмоциональной разрядки и ослабления тягостных ощущений или для имитации известного дерматита в связи с патологическим влечением к госпитализациям для удовлетворения моральных или материальных потребностей [1]. Патомимия может возникать не только как проявление психических нарушений при тяжёлых психопатиях, эндогенных и органических психозах с аффективными расстройствами, бредоподобными или галлюцинаторно-параноидными переживаниями, но и встречается у инфантильных личностей, склонных к повышенной тревожности, агрессивности и чувству собственной неполноценности. Так, опубликованы данные о развитии патомимии у 19% неинфантильных, 33,5% среднеинфантильных и 47,5% инфантильных больных, при этом у 87% отмечались высокие показатели личностной и ситуативной тревожности [2]. Считается также, что основным патогенетическим психопатологическим механизмом патомимии является симптомокомплекс ограниченной ипохондрии, включающий алгии и другие телесные сенсации, сопровождающиеся стремлением к элиминации источника патологических ощущений, сопоставимым по степени выраженности с паранойяльной одержимостью [3]. По мнению А.Н. Львова [3], в группе патомимий следует выделять артифициальный дерматит в рамках ограниченной ипохондрии (**рис. 1–3**), симуляционный дерматит, кожную форму синдрома Мюнхгаузена, невротические эксориации (**рис. 4**), эксориированные акне (**рис. 5**), трихотилломанию, онихотилломанию и дерматозойный бред [3].

Патомимия может встречаться в любом возрасте, чаще у женщин [4]. Как правило, появлению высыпаний предшествует сильнейший эмоциональный стресс (утрата близких, бракоразводный процесс, потеря работы, участие в боевых действиях и т.п.), вызывающий существенные нарушения психического состояния пациентов. Социальный статус также играет немалую роль в развитии заболевания. Так, по данным А. Rodriguez-Pichardo и соавт. [5], проанализировавших 201 случай патомимии в период с 1976 по 2006 г., большинство больных не имели высшего образования, получали низкую зарплату и были одиночками [5].

Диагностика патомимии нередко представляет определённые трудности ввиду клинического сходства с другими дерматозами (васкулиты, пузырьные дерматозы, гангренозная пиодермия, лекарственные реакции и др.), неэффективности дерматологического лечения на фоне внезапного появления новых высыпаний, а также целенаправленного утаивания пациентом от врача истинной причины поражений кожи и указания заведомо ложных анамнестических сведений [6].

В зависимости от метода и средства нанесения повреждений (колюще-режущие предметы, кислоты, щелочи, кипяток, подкожные инъекции вазелина, керосина, воды, наркотических средств и т.д.) клиническая картина может быть крайне разнообразной: от поверхностных высыпаний до глубоких язвенно-некротических поражений, напоминающих всевозможные, в том числе и редкие, дерматозы [1].

Для верификации диагноза прежде всего необходимо тщательно собрать анамнез, обращая внимание на малейшие детали в разговоре с больным и его реакцию на уточняющие вопросы. Обычно больные указывают на внезапное появление высыпаний (в основном вторичных) и при этом не могут уточнить, как именно происходила эволюция элементов [7]. Часто во время рассказа истории заболевания пациенты с улыбкой «Моны Лизы» демонстрируют «великолепное безразличие» (франц. *la belle indifférence*) к собственному здоровью [8]. Важнейшим моментом в диагностике патомимии является установление доверительного контакта с пациентом, что позволит ему поделиться с врачом своими настоящими мыслями. Так, например, при дерматозойном бреде больные сообщают о шевелении и ползании у них под кожей неизвестных организмов (насекомые, черви, личинки), нередко принося врачу заранее приготовленные баночки с кусочками своей кожи, корочками, обрывками волос с требованием поиска в них «живности». Важным моментом в постановке диагноза служит характер кожных проявлений патомимии. Высыпания причудливых, линейных, геометрических очертаний локализируются на доступных для рук больного участках, чётко отграничены от окружающей здоровой кожи и представлены в основном вторичными морфологическими элементами деструктивного характера (эксориации, эрозии, язвы и особенно рубцы) при отсутствии первичных. Для дифференциации с органическими дерматозами целесообразно проведение гистологического исследования, как правило, выявляющего неспецифический характер поражения [9].

Лечение патомимии должно проводиться при совместном участии дерматолога и психиатра и в первую очередь быть направленным на скорейшее прекращение самоповреждающих действий больного. Высокоэффективными оказываются защитные окклюзионные повязки на очаг поражения, делающие его недоступным для рук больного, а также нейролептики, антидепрессанты или транквилизаторы [10].

В литературе описаны единичные случаи патомимии. А. Таммаго и соавт. [11] наблюдали келоидные рубцы у стюардессы 29 лет, симметрично расположенные на обоих плечах. Пациентка призналась, что на фоне сильных стрессов на работе испытывала в этих местах постоянный нестерпимый зуд, проходящий только после интенсивного и продолжительного



**Рис. 1.** Артифициальный дерматит у пациентки с болезнью Альцгеймера: *а* — область щёк и подбородка; *б* — на спине.

**Fig. 1.** Artifical dermatitis in a patient with Alzheimer's disease: *a* — cheeks and chin; *б* — on the back.



**Рис. 2.** Артифициальный дерматит в рамках ограниченной ипохондрии, развившийся на фоне утраты близкого родственника: *а* — на верхнем веке и переносице; *б, в* — на спине.

**Fig. 2.** Artifical dermatitis within the limited hypochondria, which developed against the background of the loss of a close relative: *a* — on the upper eyelid and the bridge of the nose; *б, в* — on the back.



**Рис. 3.** Артифициальный дерматит в рамках ограниченной ипохондрии у больной шизофренией: *а* — на лбу; *б* — на голени; *в* — на колене.

**Fig. 3.** Artifical dermatitis within the limited hypochondria in a patient with schizophrenia: *a* — on the forehead; *б* — on the lower leg; *в* — on the knee.



**Рис. 4.** Невротические эксориации, развившиеся на фоне тяжёлого бракоразводного процесса: *а* — на лбу; *б* — на щеке.

**Fig. 4.** Neurotic excoriation, developed against the background of a severe divorce process: *a* — on the forehead; *b* — on the cheek.



**Рис. 5.** Эксориированные акне.

**Fig. 5.** Excoriated acne.



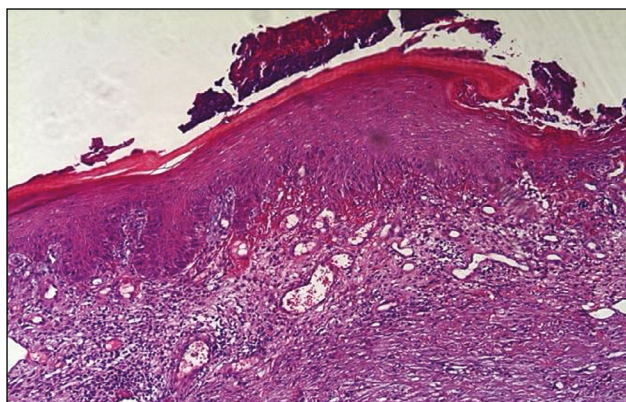
**Рис. 6.** Больная Д., 29 лет. Высыпания на коже живота до лечения.

**Fig. 6.** Patient D., 29 years old. Rash on the skin of the abdomen before treatment.



**Рис. 7.** Та же больная. Рубцы после ножевых порезов в области левого предплечья.

**Fig. 7.** The same patient. Scars after stab cuts in the left forearm.



**Рис. 8.** Та же больная. Гистологическая картина патомимии.

**Fig. 8.** The same patient. The histological picture of pathomimia.



**Рис. 9.** Та же больная. Высыпания на коже живота в процессе лечения.

**Fig. 9.** The same patient. Rash on the skin of the abdomen during treatment.

расчёсывания. Интересно, что келоид на левом плече был в 2 раза больше (до 4 см): по-видимому, будучи правой, пациентка могла прилагать к нему большие усилия при травматизации кожных покровов.

Дерматологи из Боснии и Герцеговины [12] опубликовали наблюдение случая 24-летней военной беженки из неполной семьи с болезненной свежей эрозией в области левой скуловой кости и множественными рубцами по всему лицу. Пациентка утверждала, что она была отравлена своими завистливыми коллегами, а высыпания на лице — следствие действия яда. Лечение окклюзионными повязками привело к полному очищению кожи за 3 нед., однако после выписки пациентка перестала контактировать с лечащим врачом.

G. Adebajo и соавт. [13] описали пациентку 68 лет, обратившуюся на консультацию во время пандемии COVID-19 с высыпаниями на обеих руках, представленных множественными эрозиями, местами покрытыми желтоватыми корочками. На консультации психиатра выяснилось, что женщина страдает от депрессии и панических атак по поводу постоянных конфликтов с приёмным ребёнком и рака груди в анамнезе. Подробное освещение в средствах массовой информации ситуации с пандемией и страх заразиться опасным вирусом, будучи в группе риска, привели к обострению психопатологии и желанию наносить себе повреждения. Пациентке были назначены эмоленды, антидепрессант (сертралин в дозе 100 мг/сут) и транквилизатор (алпразолам по 1 мг/сут), что уже через 2 нед. позволило достичь значительного улучшения состояния кожи.

M. Laughter и соавт. [14] наблюдали 36-летнюю женщину, поступившую в ожоговое отделение с некрозом кожи на обеих голених. Со слов пациентки, сначала она заметила небольшие красно-коричневые папулы на одной ноге, которые в течение 24 ч резко трансформировались в чёрные некротические элементы на обеих ногах. Гистологическое исследование выявило обширный некроз эпидермиса, дермы и подкожной жировой клетчатки с тромбозом сосудов и явлениями острого воспаления. В беседе больная призналась, что поливала свои ноги кислотой. Вскоре выяснилось, что на протяжении последних 8 лет её регулярно госпитализировали в разные медучреждения с множественными ожогами и язвенными дефектами, расцениваемыми как гангренозная пиодермия. К сожалению, авторы не сообщают, удалось ли им выяснить у пациентки мотив её аутодеструктивных действий, однако, учитывая большое количество госпитализаций, в данном случае можно думать о кожной форме синдрома Мюнхгаузена, когда больные намеренно наносят себе увечья с рентной установкой (для освобождения от работы, получения инвалидности, улучшения жилищных условий и т.п.).

Индийские дерматологи [15] описали симуляционный дерматит у девушки 25 лет с ярко-лиловой эритемой на коже верхних и нижних век, верхней части груди, а также над проксимальными межфаланговыми и пястно-фаланговыми суставами. Кроме того, больная жаловалась на трудности при расчёсывании, вставании со стула, а также на слабость и нехватку воздуха, потерю 5 кг массы тела. Однако не было выявлено каких-либо отклонений при проведении тестов на мышечную силу и тонус, все лабораторные показатели (в том числе лактатдегидрогеназа и креатинфосфокиназа), данные компьютерной томографии были в норме, не отмечалось периорбитального отёка, повышения температуры и фоточувствительности в анамнезе. После применения марлевых примочек с физраствором все высыпания сразу же исчезли: оказалось, что больная имитировала патогномичные симптомы дерматомиозита с помощью стойкой губной помады различных оттенков. При подробном расспросе она призналась, что делала это специально, чтобы обратить на себя внимание мужа, который проводил всё свободное время на работе. Кроме того, она была в крайне подавленном депрессивном состоянии в связи с невозможностью принять выгодное предложение о работе в фармкомпании и постоянными конфликтами со свекровью.

Приводим собственные клинические наблюдения патомимии.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

### Клинический случай 1

Больная Д., 29 лет, обратилась в клинику кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Сеченовского Университета с жалобами на высыпания на коже передней брюшной стенки, сопровождающиеся болезненностью. Из анамнеза: считает себя больной с февраля 2016 г., когда, с её слов, после введения хлористого кальция в область верхней трети левого предплечья по поводу фурункулёза появились гнойно-некротические очаги. Хирург по месту жительства провёл некрэктомию тканей. Впоследствии процесс неоднократно рецидивировал, однако хирургическая обработка в сочетании с общей и местной антибактериальной терапией, включая кожную пластику, оказывали временный положительный эффект в виде частичного рубцевания язвенных дефектов. В августе 2017 г. после самостоятельного вскрытия пузыря на дистальной фаланге второго пальца левой кисти привело к сухой гангрене с последующей ампутацией пальца до уровня средней фаланги. В марте 2018 г. больная отметила появление новых высыпаний на коже живота в виде язвенно-некротических дефектов. Проводимая антибактериальная,

противовоспалительная, сосудистая терапия носила слабый и непродолжительный эффект. В течение 1 мес больная находилась на стационарном лечении в ревматологическом отделении Республиканской клинической больницы имени Ш.Ш. Эпендиева (г. Грозный) с диагнозом язвенно-некротического ангиита, получала Метипред в дозе 8 мг/сут, азатиоприн по 100 мг/сут с незначительным улучшением. В ноябре 2018 г. после комплексного консервативного лечения (преднизолон по 20 мг/сут, Клексан, Конкор, Омес, диклофенак, Найз, амитриптилин внутрь; инфузионно Актотегин, Панангин, Трентал, Реополиглюкин, Мексидол, Метрогил, ципрофлоксацин, амоксилав, Ксефокам) была выполнена серия этапных некрэктомий с последующим закрытием раневых дефектов. С мая по сентябрь 2019 г. трижды больная находилась на госпитализации в хирургическом отделении ГКБ № 23 имени И.В. Давыдовского (Москва) по поводу болезненных гнойно-некротических ран на передней брюшной стенке. В связи с тяжестью и распространённостью кожного процесса, неэффективностью проводимой терапии во время последнего пребывания в стационаре пациентку проконсультировали в нашей клинике, где с предварительным диагнозом гангренозной пиодермии она получила направление на госпитализацию.

При осмотре: на коже передней брюшной стенки имеются глубокие язвы с чёткими границами, округлых очертаний, размером до 12 см в диаметре. Дно язв ярко-красного цвета, с серозно-гнойным отделяемым и неприятным запахом, покрыто грануляциями, вокруг очагов — кожа застойно-красного цвета, инфильтрирована (рис. 6). На коже живота имеются синюшно-го цвета рубцы на месте бывших язвенных дефектов, в области левого предплечья — рубцы после ножевых порезов размером до 30 см (рис. 7). Субъективно беспокоит болезненность в области язв.

Общий анализ крови (кроме лимфоцитоза — 42,3%), общий анализ мочи, биохимические показатели крови без патологии.

При гистологическом исследовании биоптата очага поражения обнаружено: в дерме диффузный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, лейкоцитов, гистиоцитов. Явления васкулита и лейкоклазии отсутствуют. Просвет сосудов зияет, некоторые сосуды заполнены эритроцитами. Коллагеновые волокна уплотнены (рис. 8).

Магнитно-резонансная томография (без контрастирования): МР-картина не выявила патологических изменений в головном мозге.

Консультация невролога: идиопатическая эпилепсия.

Консультация психиатра: массивные поражения кожи, по форме сходные с артефактными повреждениями. Из беседы удалось выяснить, что поражение вызвано собственными манипуляциями больной

(ногтями путём расчёсывания и сдираания корок), в пользу чего говорит и локализация высыпаний на легкодоступных местах. Неконтролируемые повреждения кожи и уродующие их последствия стали наблюдаться после участия в боевых действиях в Чечне. Со слов больной, она постоянно испытывает неудержимое желание расчёсывать и травмировать кожу в момент чрезмерного волнения, на высоте эмоционального напряжения, что на некоторое время приносит ей удовлетворение. Зуд носит амплифицированный характер на фоне психопатологии. Во время последующих бесед пациентка наносила самоповреждения кожи в присутствии врача, лишь на время останавливаясь после его замечания.

Был установлен диагноз патомимии, с которым пациентка категорически не согласна. С врачами ведёт себя неадекватно, обвиняя их в некомпетентности. Любые попытки расспросить женщину о других заболеваниях вызывают яркую эмоциональную негативную реакцию.

В клинике в течение 16 дней проводили следующую терапию: Депакин в дозе 1000 мг 2 раза/день, Мексидол внутривенно капельно, Ксарелто в дозе 15 мг по 1 таблетке утром, Метипред по 4 мг 10 таблеток с постепенным снижением, корректирующая терапия (омепразол по 20 мг по 1 таблетке 2 раза/сут, Панангин по 2 таблетки 3 раза/сут, Кальций-Д3 Никомед по 1 таблетке 2 раза/сут); местно мазь Левомеколь, Белогент. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения воспалительных явлений, эпителизации язвенных дефектов на 50–60% (рис. 9).

## Клинический случай 2

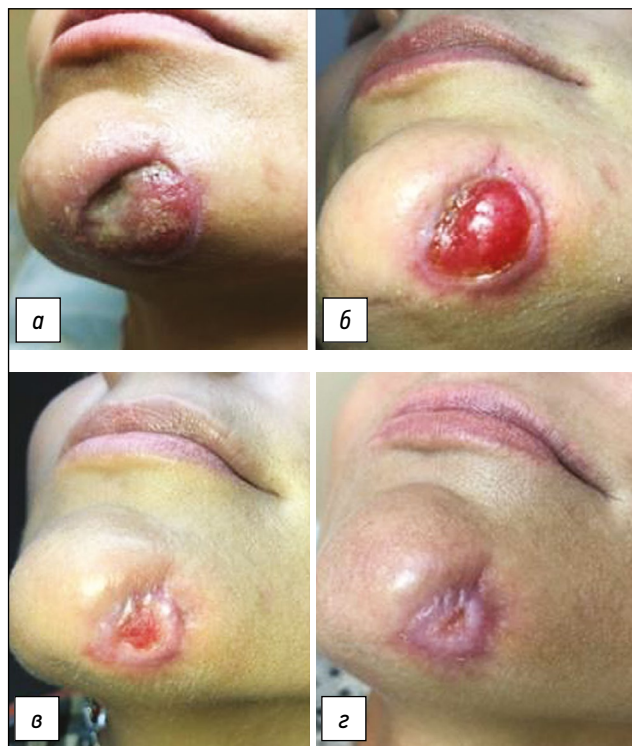
Больная С., 36 лет, по профессии флорист, поступила в нашу клинику с жалобами на болезненный язвенный дефект на подбородке, сопровождающийся зудом. Считает себя больной в течение 5 мес, когда после семейного отдыха в Таиланде обнаружила наличие «красныхдвигающихся бугорков» на коже подбородка, которые через некоторое время трансформировались в глубокую язву. Дерматовенерологом по месту жительства были назначены эпителизирующие и антибактериальные средства, которые оказались неэффективны, а язвенный дефект продолжал увеличиваться в размерах. Проведённые лабораторные исследования исключили сифилис, туберкулёз, вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С.

По мнению пациентки, причиной развития высыпаний послужили неизвестные «паразиты-червячки», которыми она заразилась на отдыхе. В доверительной беседе с лечащим врачом больная призналась, что долгое время старалась избавиться от них, методично и скрупулёзно «выковыривая» из-под кожи с помощью зубочисток и маникюрных щипчиков. Кроме того,



**Рис. 10.** Пациентка С. Язвенный дефект до лечения.

**Fig. 10.** Patient S. Ulcerative defect before treatment.



**Рис. 11.** Та же больная. Патомимия в процессе лечения: а — 8-е сут; б — 12-е сут; в — 20-е сут; з — 27-е сут.

**Fig. 11.** The same patient. Pathomymia during treatment: а — 8<sup>th</sup> day; б — 12<sup>th</sup> day; в — 20<sup>th</sup> day; з — 27<sup>th</sup> day.



**Рис. 12.** Та же больная. После лечения: 36-е сут.

**Fig. 12.** The same patient. After treatment: 36<sup>th</sup> day.

выяснилось, что сразу после отдыха её супруг подал на развод, что доставило пациентке сильные душевные страдания.

При осмотре: на коже подбородка глубокий язвенный дефект округлых очертаний с чёткими границами до 3,5 см в диаметре. Дно язвы неровное, представлено ярко-красными грануляциями, местами с наложением гнойного отделяемого (**рис. 10**).

На основании клинической картины, данных лабораторного обследования и анамнеза нами был установлен диагноз патомимии и назначен цефтриаксон в дозе 1 г/сут внутримышечно (10 дней), 5% ксероформная мазь с анестезином под окклюзионную повязку (14 дней), внутриочаговое введение озона (10 процедур) (**рис. 11**). Пациентку направили также на консультацию к психиатру, который диагностировал ограниченную ипохондрию с локальными массивными аутодеструкциями (патомимия) и назначил Феназепам в дозе 2 мг/сут (транквилизатор), Анафранил по 75 мг/сут (антидепрессант) и Тиопридал по 100 мг/сут (нейролептик). Проводимое лечение позволило достичь полного заживления язвенного дефекта (**рис. 12**). Однако вскоре пациентка перестала выходить на связь с лечащим врачом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как и в зарубежных наблюдениях [5–7, 11–15], появление аутодеструктивных высыпаний у наших пациенток сопровождалось наличием длительных психотравмирующих ситуаций (бракоразводный процесс, участие в военных боевых действиях), а прежде чем была верифицирована патомимия, им долгое время выставлялись различные диагнозы и проводились многочисленные обследования. Так, в первом случае пациентка на протяжении нескольких лет обращалась в различные медучреждения, где ей проводили комплексное лечение гангренозной пиодермии, в том числе пересадку кожи, однако это приносило слабый непродолжительный эффект и сопровождалось появлением новых высыпаний. Остаётся неясным, почему оставались без внимания обширные рубцы на руках больной, которые обычно встречаются после суицидальных попыток. В то же время в нашей клинике после установления патомимии и применения неснимаемых повязок на язвенный дефект, защищающих его от самоповреждающих действий больной, уже через 3 нед. пребывания в стационаре произошёл регресс высыпаний на 60%, что было бы невозможно при таком незначительном объёме терапии в случае гангренозной пиодермии. Во втором наблюдении пациентка также ранее проходила многочисленные обследования с целью исключения сифилиса, туберкулёза и других инфекций, получала антибактериальную терапию и эпителизирующие мази, однако

на фоне лечения язвенный дефект все равно продолжал увеличиваться. После тщательно собранного анамнеза и доверительной беседы с врачом, в ходе которой пациентка призналась в аутодеструктивном характере очага поражения, ей были назначены окклюзионные повязки, прекращающие доступ к нему рук больной и приведшие, в сочетании с внутриочаговым обкалыванием озоном и психотропными препаратами к полному рубцеванию глубокой язвы за месяц. Важным моментом, с диагностической точки зрения, в первом случае было несоответствие тяжёлых клинических проявлений и гистологической картины, при которой отсутствовали характерные для гангренозной пиодермии явления васкулита и лейкоклазии. Кроме того, высыпания у обеих пациенток имели очень чёткие границы и располагались в местах, доступных для манипуляций руками.

Описанные нами клинические случаи демонстрируют важность и сложность диагностики патомимии, устанавливаемой, как правило, после исключения всех известных дерматозов.

Таким образом, патомимия всегда должна входить в перечень дифференциальных диагнозов в тех случаях, когда ни одно из известных заболеваний кожи не может объяснить имеющуюся клиническую картину дерматоза, данные анамнеза не соответствуют клиническим проявлениям, а новые высыпания деструктивного характера обнаруживаются спонтанно, несмотря на проводимое дерматологическое лечение. Как правило, полное очищение кожных покровов быстро наступает при исключении доступа к очагу поражения для рук больного с помощью защитных повязок и назначения психотропных препаратов. Очень важно динамическое наблюдение пациентов с патомимией, так как после снятия защитных повязок и отсутствия круглосуточного наблюдения медсестёр и врачей в стационаре они снова получают доступ к очагу поражения и продолжают самоповреждающие действия. К сожалению, именно это зачастую является причиной избегания пациентами любых последующих контактов с врачом и, как следствие, может привести к неблагоприятному исходу.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патомимия — психодерматологическое заболевание, часто ошибочно принимаемое врачами за другие органические дерматозы, что ведёт к череде безуспешных госпитализаций и обследований на фоне постепенного усугубления психического состояния больных и утяжеления характера постоянно наносимых себе увечий с возможным развитием инвалидизации и суицидальных рисков. В тех случаях, когда долгое время не удаётся поставить правильный диагноз, а стандартное дерматологическое

лечение оказывается неэффективным, всегда необходимо исключать психогенную основу высыпаний, что подразумевает необходимость взаимодействия специалистов дерматологического и психиатрического профиля не только на этапе диагностики и лечения, но и при последующем динамическом наблюдении таких пациентов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** *О.Ю. Олисова* — концепция и дизайн исследования, подбор пациентов, редактирование; *Н.П. Теплюк* — проведение гистологического исследования, подбор пациентов; *Л.Н. Каюмова* — подбор пациентов, написание текста; *А.С. Никулина* — подбор пациентов; *Е.М. Анпилогова* — подбор пациентов, написание текста, форматирование статьи для публикации.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Согласие пациентов.** Пациенты добровольно подписали форму информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

## ADDITIONAL INFO

**Funding source.** This work was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** *O.Yu. Olishova* — the concept of the work, patients' recruitment, editing; *N.P. Teplyuk* — histological examination, patients' recruitment; *L.N. Kayumova* — patients' recruitment, writing the text; *A.S. Nikulina* — patients' recruitment; *E.M. Anpilogova* — patients' recruitment, writing the text, formatting the article for publication.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Patients permission.** Patients voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in depersonalized form in the journal «Russian journal of skin and venereal diseases».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни: справочник. Москва : Медицина, 2007. С. 190–191.
2. Пашинян А.Г., Субботина Р.А., Акопян А.Н. и др. Психоэмоциональные особенности пациентов с аутодеструктивным дерматозом // Лечебное дело. 2018. № 3. С. 26–28.
3. Львов А.Н. Патомимии в дерматологической практике // Непрерывное последипломное образование. 2010. № 5. С. 71–78.
4. Kansal N.K. Dermatitis artefacta: an update // *Skinmed*. 2019. Vol. 17, N 5. P. 311–316.
5. Rodríguez-Pichardo A., Hoffner M.V., García-Bravo B., Camacho F.M. Dermatitis artefacta of the breast: a retrospective analysis of 27 patients (1976–2006) // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010. Vol. 24, N 3. P. 270–274. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03403.x
6. Gupta M.A., Gupta A.K. Self-induced dermatoses: A great imitator // *Clin Dermatol*. 2019. Vol. 37, N 3. P. 268–277. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.006
7. Fatima F., Das A., Jafferany M., Gharami R.C. A 37-year-old woman with dermatitis artefacta: A case report // *Dermatol Ther*. 2020. Vol. 33, N 6. P. e14139. doi: 10.1111/dth.14139
8. Lee H.G., Stull C., Yosipovitch G. Psychiatric disorders and pruritus // *Clin Dermatol*. 2017. Vol. 35, N 3. P. 273–280. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.01.008
9. Goulding J.M., Mughal F. Self-induced skin conditions: differential diagnosis and management // *Br J Gen Pract*. 2019. Vol. 69, N 686. P. 464–465. doi: 10.3399/bjgp19X705449
10. Mohandas P., Bewley A., Taylor R. Dermatitis artefacta and artefactual skin disease: the need for a psychodermatology multidisciplinary team to treat a difficult condition // *Br J Dermatol*. 2013. Vol. 169, N 3. P. 600–606. doi: 10.1111/bjd.12416
11. Tammaro A., Magri F., Chello C., et al. Occupational dermatitis artefacta: a clinical case in a flight attendant // *Clin Ter*. 2020. Vol. 171, N 4. P. e288–290. doi: 10.7417/CT.2020.2229
12. Brkic J., Gunaric A., Tomic I., et al. Report of two psychodermatological cases: neurotic excoriation and dermatitis artefacta // *Psychiatr Danub*. 2020. Vol. 32, Suppl 2. P. 298–301.
13. Adebajo G.A., Parisella F.R., Cittadini A., et al. A case of dermatitis artefacta during a pandemic // *Dermatol Ther*. 2020. Vol. 33, N 6. P. e14235. doi: 10.1111/dth.14235
14. Laughter M.R., Florek A.G., Wisell J., Newman S. Dermatitis artefacta, a form of factitial disorder imposed on self, misdiagnosed as pyoderma gangrenosum for eight years // *Cureus*. 2020. Vol. 12, N 7. P. e9054. doi: 10.7759/cureus.9054
15. Raizada A., Panda M., Dixit N., Hassanandani T. Dermatitis artefacta presenting as dermatomyositis: a diagnostic conundrum // *Indian Dermatol Online J*. 2020. Vol. 11, N 4. P. 629–631. doi: 10.4103/idoj.IDOJ\_594\_19

## REFERENCES

1. Ivanov O.L. Skin and venereal diseases: manual. Moscow: Medicine; 2007. P. 190–191. (In Russ).
2. Pashinyan AG, Subbotina RA, Akopyan AN, et al. Psychoemotional features of patients with self-destructive dermatosis. *Lechebnoe delo. Russian Journal*. 2018;(3):26–28. (In Russ).
3. Lvov AN. Pathomimia in dermatology practice. *Continuing Postgraduate Education. Russian Journal*. 2010;(5):71–78. (In Russ).
4. Kansal NK. Dermatitis artefacta: an update. *Skinmed*. 2019;17(5):311–316.
5. Rodríguez-Pichardo A, Hoffner MV, Garcia-Bravo B, Camacho FM. Dermatitis artefacta of the breast: a retrospective analysis of 27 patients (1976–2006). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(3):270–274. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03403.x
6. Gupta MA, Gupta AK. Self-induced dermatoses: a great imitator. *Clin Dermatol*. 2019;37(3):268–277. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.006
7. Fatima F, Das A, Jafferany M, Gharami RC. A 37-year-old woman with dermatitis artefacta: A case report. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14139. doi: 10.1111/dth.14139
8. Lee HG, Stull C, Yosipovitch G. Psychiatric disorders and pruritus. *Clin Dermatol*. 2017;35(3):273–280. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.01.008
9. Goulding JM, Mughal F. Self-induced skin conditions: differential diagnosis and management. *Br J Gen Pract*. 2019;69(686):464–465. doi: 10.3399/bjgp19X705449
10. Mohandas P, Bewley A, Taylor R. Dermatitis artefacta and artefactual skin disease: the need for a psychodermatology multidisciplinary team to treat a difficult condition. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):600–606. doi: 10.1111/bjd.12416
11. Tammaro A, Magri F, Chello C, et al. Occupational dermatitis artefacta: a clinical case in a flight attendant. *Clin Ter*. 2020;171(4):e288–e290. doi: 10.7417/CT.2020.2229
12. Brkic J, Gunaric A, Tomic I, et al. Report of two psychodermatological cases: neurotic excoriation and dermatitis artefacta. *Psychiatr. Danub*. 2020;32(Suppl 2):298–301.
13. Adebajo GA, Parisella FR, Cittadini A, et al. A case of dermatitis artefacta during a pandemic. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14235. doi: 10.1111/dth.14235
14. Laughter MR, Florek AG, Wisell J, Newman S. Dermatitis artefacta, a form of factitial disorder imposed on self, misdiagnosed as pyoderma gangrenosum for eight years. *Cureus*. 2020;12(7):e9054. doi: 10.7759/cureus.9054
15. Raizada A, Panda M, Dixit N, Hassanandani T. Dermatitis artefacta presenting as dermatomyositis: a diagnostic conundrum. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(4):629–631. doi: 10.4103/idoj.IDOJ\_594\_19

## ОБ АВТОРАХ

\* **Анпилогова Екатерина Михайловна**, ассистент;  
адрес: Российская Федерация, 119992, Москва,  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-5838>;  
e-mail: [truelass@hotmail.com](mailto:truelass@hotmail.com)

**Олисова Ольга Юрьевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;  
eLibrary SPIN: 2500-7989;  
e-mail: [olisovaolga@mail.ru](mailto:olisovaolga@mail.ru)

**Теплюк Наталия Павловна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>;  
eLibrary SPIN: 8013-3256;  
e-mail: [teplyukn@gmail.com](mailto:teplyukn@gmail.com)

**Каюмова Ляйля Наилевна**, к.м.н., ассистент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0301-737X>;  
e-mail: [mika20-04@mail.ru](mailto:mika20-04@mail.ru)

**Смирнова Людмила Михайловна**, к.м.н., доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-4529>;  
eLibrary SPIN: 8355-4040;  
e-mail: [slm@mma.ru](mailto:slm@mma.ru)

**Никулина Алёна Сергеевна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0736-8022>;  
e-mail: [a.niku@mail.ru](mailto:a.niku@mail.ru)

\* Автор, ответственный за переписку

## AUTHORS INFO

\* **Ekaterina M. Anpilogova**, MD, Assistant;  
address: 8-2, Trubetskaya street, Moscow, 119992, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-5838>;  
e-mail: [truelass@hotmail.com](mailto:truelass@hotmail.com)

**Olga Yu. Olishova**, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;  
eLibrary SPIN: 2500-7989;  
e-mail: [olisovaolga@mail.ru](mailto:olisovaolga@mail.ru)

**Natalia P. Teplyuk**, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>;  
eLibrary SPIN: 8013-3256;  
e-mail: [teplyukn@gmail.com](mailto:teplyukn@gmail.com)

**Lyailya N. Kayumova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0301-737X>;  
e-mail: [mika20-04@mail.ru](mailto:mika20-04@mail.ru)

**Lyudmila M. Smirnova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-4529>;  
eLibrary SPIN: 8355-4040;  
e-mail: [slm@mma.ru](mailto:slm@mma.ru)

**Alena S. Nikulina**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0736-8022>;  
e-mail: [a.niku@mail.ru](mailto:a.niku@mail.ru)

\* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61847>

# Инверсные акне: клиническое наблюдение

© Н.П. Теплюк, А.С. Пирогова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Инверсные акне представляют собой редкий дерматоз, характеризующийся появлением рецидивирующих воспалительных узлов с гнойным отделяемым, склонных к образованию свищей и рубцов. Процесс протекает хронически и приводит к инвалидизации больных. В типичных случаях заболевание диагностируют уже на поздних этапах, когда требуется более агрессивная терапевтическая тактика. Единого терапевтического алгоритма не разработано, поэтому лечение пациентов представляет особую проблему, что определяет необходимость дальнейшего изучения данного заболевания.

Представлено клиническое наблюдение случая инверсных акне с неклассическими фенотипическими проявлениями, а также промежуточные результаты лечения заболевания с применением системных ретиноидов и метформина. Проведён обзор литературы по этиологии, патогенезу и диагностике данного дерматоза.

В настоящее время не существует единого алгоритма достоверной диагностики и эффективного лечения пациентов с инверсными акне, что определяет необходимость и актуальность дальнейших исследований данной нозологии.

**Ключевые слова:** инверсные акне; гнойный гидраденит; случай клинического наблюдения.

**Для цитирования:** Теплюк Н.П., Пирогова А.С. Инверсные акне: клиническое наблюдение // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 1. С. 71–78. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61847>

Рукопись получена: 25.02.2021

Рукопись одобрена: 03.03.2021

Опубликована: 01.06.2021

## Clinical case of acne inversa

© Natalya P. Teplyuk, Anna S. Pirogova

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

Acne inversa is a rare skin disease characterized by recurrent nodules and abscesses that rupture with suppurative discharge and lead to sinus tracts and scarring. The disease is chronic and debilitating. In typical cases, it is diagnosed at late stages, when more aggressive therapeutic treatment is obligatory. There is not generally any accepted therapeutic algorithms, therefore, it is a difficult-to-manage disease, which determines the necessity for further study.

We present a clinical case of acne inversa with non-classical phenotypic features and the results of its treatment with systemic retinoids, and metformin. We also provide a review of the literature on the etiology, pathogenesis, and diagnosis of acne inversa.

Currently, there is no reliable algorithms of diagnostics and effective treatment for patients with acne inversa, which underlines the importance of further study of this disease.

**Keywords:** acne inversa; hidradenitis suppurativa; clinical case.

**For citation:** Teplyuk NP, Pirogova AS. Clinical case of acne inversa. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(1):71–78. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61847>

Received: 25.02.2021

Accepted: 03.03.2021

Published: 01.06.2021

Гнойный гидраденит / инверсные акне (hidradenitis suppurativa / acne inversa) — хроническое воспалительное, инвалидизирующее заболевание кожи, которое, как правило, манифестирует после пубертатного периода и характеризуется появлением болезненных, воспалительных узлов с гнойным отделяемым, склонных к образованию свищей и рубцов. В типичных случаях поражаются участки расположения апокриновых желёз — подмышечные впадины, паховая и аногенитальная области [1, 2].

Эпидемиологические данные противоречивы: по данным последних исследований, распространённость инверсных акне — от 0,053 до 4,1% [1, 3]. Вероятно, эпидемиологические показатели занижены в связи с отсутствием патогномичного лабораторного теста для диагностики заболевания. В среднем время от манифестации дерматоза до установления диагноза составляет около 7 лет, при этом заболевание подтверждается уже на поздних стадиях (II–III стадия по Hurley) [4–6].

Инверсные акне значительно влияют на качество жизни больного: стандартизированные шкалы GQ (Global Question — универсальный опросник качества жизни) и DLQI (Dermatology Life Quality Index — *дерматологический индекс качества жизни*) оценивают заболевание как сильное или экстремально сильное более чем у 60% пациентов [5, 6]. Особенно велико влияние болезни на психическое здоровье: по данным B. Vazquez и соавт. [7], практически у половины пациентов (42,9%) диагностируется депрессия, также велик риск суицидов [8, 9]. Таким образом, инверсные акне — одно из самых тяжёлых заболеваний в дерматологии, которое приводит как к большим экономическим потерям (высокий уровень безработицы среди пациентов, большинство из которых находится в трудоспособном возрасте), так и дезадаптации больных и их социальной изоляции [1, 9, 10].

Этиопатогенетические факторы при инверсных акне полностью не изучены. В настоящее время считается, что инициирующую роль в развитии заболевания играет фолликулярная окклюзия с последующим воспалением фолликулов. При этом ключевым фактором является нарушение регуляции иммунной системы, активация механизма аутоиммунного воспаления в ответ на комменсальную микробиоту кожи [1, 2, 10–13]. Центральную роль в патогенезе заболевания отводят провоспалительным цитокинам; определённый вклад также вносят генетические факторы, гормоны и патогенные микроорганизмы [14].

Стадирование по Херли (Hurley) является самой распространённой классификацией заболевания и используется для определения тяжести клинических проявлений болезни и выбора тактики лечения. Для динамического наблюдения за эффективностью терапии система малоприменима, так как критериями

классификация являются статические показатели (рубцы и фистулы), которые мало изменяются с течением времени:

- стадия I (68% пациентов): единичные или множественные абсцессы без рубцевания и формирования синусных трактов;
- стадия II (28% пациентов): рецидивирующие абсцессы с формированием рубцов и синусных трактов, где элементы разделены участками здоровой кожи;
- стадия III (4% пациентов): диффузное поражение кожи с множественными взаимосвязанными между собой синусными трактами практически без участков здоровой кожи [1, 14, 15].

Фенотипически на настоящий момент выделяют несколько клинических вариантов заболевания, при этом определение фенотипа заболевания не влияет на выбор терапевтической тактики [14, 16, 17]:

- привычный тип;
- вариант по типу рубцующегося фолликулита;
- вариант по типу фрикционного фурункулёза;
- синдромальный тип;
- конглобатный тип;
- эктопический тип.

Самыми частыми гистологическими находками являются инфундибулярный гиперкератоз, гиперплазия фолликулярного эпителия, перифолликулит и межфолликулярная псориазиформная эпидермальная гиперплазия с субэпидермальным воспалительным инфильтратом [18].

В связи с актуальностью проблемы, редкостью данной нозологии и неклассическими фенотипическими проявлениями заболевания приводим описание клинического случая инверсных акне по типу рубцующегося фолликулита, II стадии по Херли. Такой вариант заболевания более сложен для диагностики, чем привычный тип с классическими проявлениями, и на начальных этапах часто расценивается как простой фолликулит. Даже на поздних стадиях появление синусных трактов и фистул нетипично, а мелкие и поверхностные воспалительные узлы зачастую приводят к гиподиагностике гнойного гидраденита и неадекватной терапии пациентов [16].

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Г., 20 лет, работает таксистом, имеет избыточную массу тела (индекс массы тела 27 кг/м<sup>2</sup>).

Из анамнеза: болен в течение 7 лет (с 2013 г.), когда впервые отметил появление единичных фурункулоподобных высыпаний в области волосистой части головы. Дважды было проведено хирургическое вскрытие и удаление элементов с последующим рецидивом высыпаний в течение 1–2 нед. В течение нескольких лет процесс приобрёл распространённый характер с высыпаниями

по всей поверхности головы. Дерматологом по месту жительства были назначены изотретиноин (Сотрет) в дозе 40 мг/сут и местная обработка антисептиками. Пациент принимал препарат длительно (в течение 5 лет) без перерыва и коррекции дозировки с некоторым положительным эффектом от терапии в виде уменьшения количества высыпаний и кратности обострений. В течение нескольких лет отметил снижение эффекта от терапии, новые локализации высыпаний. С 2018 г. высыпания распространились на паховую область, внутреннюю часть бёдер, перианальную область. В ноябре 2020 г. самостоятельно заменил препарат Сотрет на Акнекутан (Изотретиноин) в аналогичной дозировке. В связи с отсутствием эффекта и прогрессированием процесса в виде новых высыпаний как на волосистой части головы, так и в подмышечных областях и промежности приём препарата отменил. В январе 2021 г. обратился в клинику кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

Аллергоанамнез и наследственность не отягощены. Вредные привычки: курение по 1/2 пачки в день. Сопутствующие заболевания: поставкне.

Локальный статус при поступлении (рис. 1, а–г): на коже волосистой части головы, в паховой области и на внутренней поверхности бёдер отмечаются множественные фолликулярные папулы, пустулы, единичные узлы, очаги поствоспалительной гиперпигментации и рубцовой атрофии. В теменной области продольно расположен келоидный рубец длиной около 8–9 см каменистой плотности, в области локализации которого рост волос разрежен. В теменно-затылочной области отмечается несколько крупных келоидных рубцов после предшествующего хирургического вмешательства. В перианальной области визуализируются вскрывшийся дренирующий абсцесс и формирование синусного хода. В верхней части груди и спины выраженные рубцовые атрофические изменения как проявления поставкне, рост волос в этих областях отсутствует. Во время осмотра выраженное выпадение волос при малейшем механическом контакте. Субъективно: сильные болевые ощущения — 6 баллов по визуально-аналоговой шкале болевого синдрома.

Лабораторные исследования: в клиническом анализе крови повышение скорости оседания эритроцитов до 21 мм/ч (норма до 20); в биохимическом анализе крови повышение альбумина 48,8 г/л (норма 32–48) и С-реактивного белка 14 мг/л (норма 0–5); в липидограмме повышение коэффициента атерогенности 3,71 (норма 2,2–3,5); данные коагулограммы: повышены активированное частичное тромбопластиновое время — 1,36 (норма 0,75–1,25) и концентрация фибриногена до 4,82 г/л (норма 1,8–4); общий анализ мочи без патологии. Антитела к ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) первого и второго типа, маркеры вирусных гепатитов В и С (HBsAg, Anti-HCV), комплекс серологических реакций на сифилис отрицательны.

При гистологическом исследовании (рис. 2, а, б) в эпидермисе незначительный гиперкератоз; в дерме — множество волосных фолликулов, вокруг некоторых наблюдается лимфоидная инфильтрация, а также гиперплазия сальных желёз.

Проведено лечение: в течение первых 14 дней системная антибиотикотерапия (Цефтриаксон по 1 г 2 раза/день, 14 инъекций) и корригирующая терапия (Метронидазол по 250 мг 2 раза/день, Флуконазол по 150 мг 1 раз в 3 дня), далее с 15-го дня — системные ретиноиды (Роаккутан в дозе 20 мг 2 раза/день), бигуаниды (Метформин: первые 2 нед. по 500 мг/день, далее по 1000 мг/день). Наружная антисептическая терапия на очаги высыпаний (Хлоргексидин). Терапия сопутствующей патологии: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (Эналаприл по 5 мг 2 раза/день). Назначенную терапию пациент переносит хорошо, побочных эффектов не отмечает. Динамическое наблюдение за больным продолжается.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Самой трудной задачей в лечении инверсных акне на настоящий момент остаётся выбор оптимальной индивидуальной терапевтической тактики. Согласно данным литературы, проводились исследования различных клинических, как консервативных, так и оперативных, методов терапии заболевания [1, 19], однако ни одно из них, согласно L. Matusiak и соавт. [10], не предотвращает прогрессирования гнойного гидраденита, а лишь играет роль поддерживающей терапии. Стандартные методы лечения оказываются недостаточно эффективными, а заболевание носит хронический рецидивирующий характер. Несмотря на столь тяжёлое течение заболевания и выраженное влияние на качество жизни пациента, рандомизированных клинических исследований (РКИ) терапевтических опций не так много; зачастую конкретная рекомендация основана на результатах единственного проведённого РКИ, поэтому многие рекомендации недостаточно обоснованы и эффективны [10, 12, 20, 21]. Согласно Европейским клиническим рекомендациям, подход к выбору тактики лечения инверсных акне основан на определении степени тяжести заболевания по Hurley [1]. В Российской Федерации единый алгоритм терапевтической тактики для инверсных акне не разработан [6].

Традиционно в лечении заболевания II и III стадии по Херли используют системные ретиноиды, в том числе изотретиноин, в дозировках 0,5–1,2 мг/кг<sup>2</sup>. Мишенями для лекарственного препарата служат основные патогенетические механизмы развития заболевания. Изотретиноин препятствует развитию фолликулярной окклюзии и обладает противовоспалительными свойствами [1, 22].



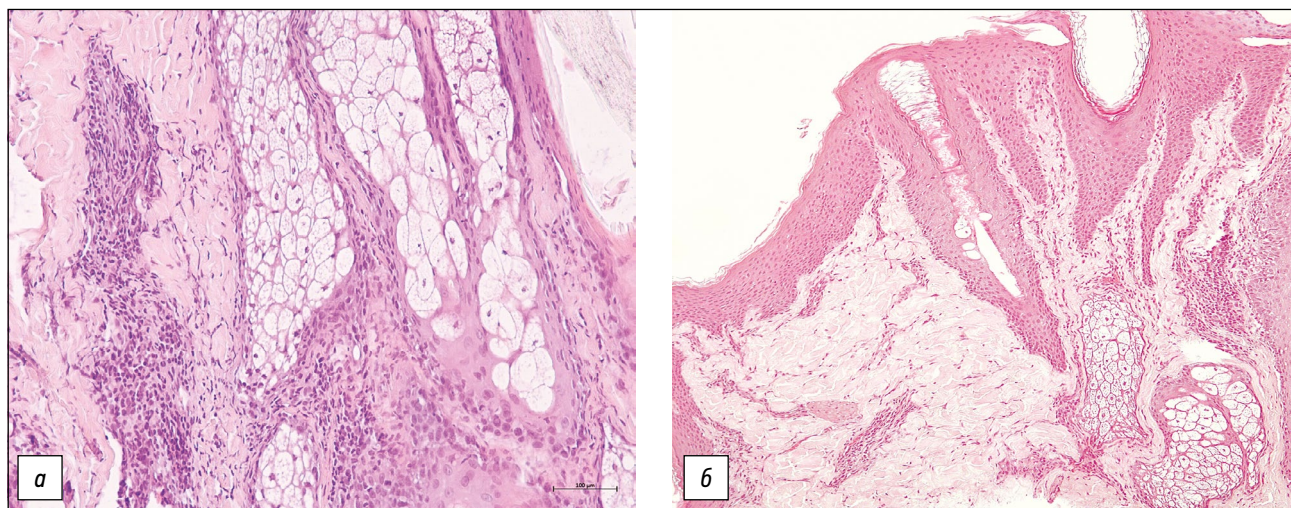
**Рис. 1.** Больной Г., 20 лет, с инверсным акне. Высыпания расположены в области волосистой части головы, паховой области, внутренней части бёдер, перианальной области: *а* — фолликулярные папулы, пустулы, эрозии и очаги рубцовой атрофии; *б* — фиброзный тяж каменистой плотности без отделяемого, в области расположения которого рост волос разрежен; *в* — в перианальной области визуализируется вскрывшийся дренирующий абсцесс и формирование синусного хода; *г* — фолликулярные папулы и единичные пустулы, очаги рубцовой атрофии и поствоспалительная гиперпигментация.

**Fig. 1.** Patient G., 20 years old, with inverse acne. Rashes are located in the scalp, groin, inner thighs, perianal region: *a* — follicular papules, pustules, erosion and foci of cicatricial atrophy; *б* — fibrous cord of stony density without discharge, in the area of which hair growth is sparse; *в* — in the perianal region, an opened draining abscess and the formation of a sinus course are visualized; *г* — follicular papules and single pustules, foci of cicatricial atrophy and post-inflammatory hyperpigmentation.

С учётом недостаточной эффективности на фоне ранее проводимой стандартной терапии, по данным литературы, допустимо применение метформина как в качестве монотерапии, так и вспомогательного препарата. Предложенное лечение отличается хорошим профилем безопасности и невысокой стоимостью. Помимо основных фармакологических эффектов препарата, а именно повышения чувствительности периферических рецепторов к инсулину и усиления утилизации глюкозы клетками, метформин обладает

также способностью подавлять активность таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин 6 (IL-6), фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), IL-17, интерферон гамма (IFN $\gamma$ ) [19, 23–25].

Основной акцент современных исследований сосредоточен на изучении роли провоспалительных цитокинов в иммунной дисрегуляции при инверсных акне: IL-10, IL-1B, IL-12, IL-23, IL-17, IL-22, TNF $\alpha$ , которые служат ключом к разработке новых терапевтических подходов к лечению [6, 26]. Из группы биологических



**Рис. 2.** Тот же больной. Гистологическая картина биоптата кожи волосистой части головы: *а* — гиперплазия сальных желёз; вокруг отдельных сально-волосных юнитов выраженная лимфоидная инфильтрация; *б* — инфундибулярный гиперкератоз, гиперплазия фолликулярного эпителия.

**Fig. 2.** The same patient. The histological picture of the scalp biopsy specimen: *a* — hyperplasia of the sebaceous glands; pronounced lymphoid infiltration around individual sebaceous hair units; *b* — infundibular hyperkeratosis, hyperplasia of follicular epithelium.

препаратов пока только адалимумаб (человеческое моноклональное антитело к TNF $\alpha$ ) одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для лечения инверсных акне среднетяжёлой и тяжёлой степени (II–III стадия по Hurley), являясь препаратом выбора при неэффективности традиционных методов лечения [26–29]. Опыт применения адалимумаба в Российской Федерации ограничивается сообщениями авторов об успешной терапии при описании отдельных клинических случаев [30]. В перспективе полноценная терапия инверсных акне должна будет включать несколько таргетных препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза заболевания [31].

Таким образом, в настоящее время не существует единого алгоритма достоверной диагностики и эффективного лечения пациентов с инверсными акне, что определяет необходимость и актуальность дальнейших исследований данной нозологии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** *Н.П. Теплюк* — концепция и дизайн работы; *А.С. Пирогова* — обзор литературы по теме исследования, форматирование статьи для публикации.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Согласие пациентов.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

## ADDITIONAL INFO

**Funding source.** This work was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** *N.P. Teplyuk* — the concept of the work; *A.S. Pirogova* — review of the literature on the research topic, formatting the article for publication.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Patients permission.** The patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in depersonalized form in the journal «Russian journal of skin and venereal diseases».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Zouboulis C.C., Desai N., Emtestam L., et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015. Vol. 29, N 4. P. 619–644. doi: 10.1111/jdv.12966
2. Van Der Zee H.H., Laman J.D., De Ruiter L., et al. Adalimumab (anti-tumour necrosis factor- $\alpha$ ) treatment of hidradenitis suppurativa ameliorates skin inflammation: An in situ and ex vivo study // *Br J Dermatol*. 2012. Vol. 166, N 2. P. 298–305. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10698.x
3. Gill L., Williams M., Hamzavi I. Update on hidradenitis suppurativa: connecting the tracts // *F1000Prime Rep*. 2014. Vol. 6. P. 112. doi: 10.12703/P6-112
4. Amir Ali A., Seng E.K., Alavi A., Lowes M.A. Exploring changes in placebo treatment arms in hidradenitis suppurativa randomized clinical trials: A systematic review // *J Am Acad Dermatol*. 2020. Vol. 82, N 1. P. 45–53. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.065
5. Gulliver W., Zouboulis C.C., Prens E., et al. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa // *Rev Endocr Metab Disord*. 2016. Vol. 17, N 3. P. 343–351. doi: 10.1007/s11154-016-9328-5
6. Бурова С.А., Потекаев Н.Н., Бородулина К.С. Гнойный гидраденит: распространенность, этиопатогенез, коморбидность (часть 1) // *Клиническая дерматология и венерология*. 2019. Т. 18, № 2. С. 111–114. doi: 10.17116/klinderma201918021111
7. Vazquez B.G., Alikhan A., Weaver A.L., et al. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: A population-based study of Olmsted County, Minnesota // *J Invest Dermatol*. 2013. Vol. 133, N 1. P. 97–103. doi: 10.1038/jid.2012.255
8. Jalenques I., Ciortianu L., Pereira B., et al. The prevalence and odds of anxiety and depression in children and adults with hidradenitis suppurativa: Systematic review and meta-analysis // *J Am Acad Dermatol*. 2020. Vol. 83, N 2. P. 542–553. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.041
9. Alikhan A., Lynch P.J., Eisen D.B. Hidradenitis suppurativa: A comprehensive review // *J Am Acad Dermatol*. 2009. Vol. 60, N 4. P. 539–561. quiz 562–563. doi: 10.1016/j.jaad.2008.11.911
10. Matusiak L., Bieniek A., Szepletowski J.C. Increased serum tumour necrosis factor- $\alpha$  in hidradenitis suppurativa patients: Is there a basis for treatment with anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  agents? // *Acta Derm Venereol*. 2009. Vol. 89, N 6. P. 601–603. doi: 10.2340/00015555-0749
11. Kurzen H., Kurokawa I., Jemec G.B., et al. What causes hidradenitis suppurativa? // *Exp Dermatol*. 2008. Vol. 17, N 5. P. 455–456. discussion 457–472. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00712\_1.x
12. Scheinfeld N. Hidradenitis suppurativa: A practical review of possible medical treatments based on over 350 hidradenitis patients // *Dermatol Online J*. 2013. Vol. 19, N 4. P. 1.
13. Трякина И.П. Фурункулез и гидраденит как проявление нарушений биоциноза // *Медицинский алфавит*. 2012. № 4. С. 54.
14. Goldburg S.R., Strober B.E., Payette M.J. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis // *J Am Acad Dermatol*. 2020. Vol. 82, N 5. P. 1045–1058. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.090
15. Canoui-Poitaine F., Revuz J.E., Wolkenstein P., et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity // *J Am Acad Dermatol*. 2009. Vol. 61, N 1. P. 51–57. doi: 10.1016/j.jaad.2009.02.013
16. Van Der Zee H.H., Jemec G.B. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes // *J Am Acad Dermatol*. 2015. Vol. 73, N 5. P. S23–26. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.047
17. Borovaya A., Olisova O., Ruzicka T., Sardy M. Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? // *International Journal of Dermatology*. 2013. Vol. 52, N 9. P. 1040–1052.
18. Von Laffert M., Stadie V., Wohlrab J., Marsch W.C. Hidradenitis suppurativa / acne inversa: Bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae // *Br J Dermatol*. 2011. Vol. 164, N 2. P. 367–371. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10034.x
19. Theut Riis P., Thorlacius L.R., Jemec G.B. Investigational drugs in clinical trials for Hidradenitis Suppurativa // *Exp Opin Investig Drugs*. 2018. Vol. 27, N 1. P. 43–53. doi: 10.1080/13543784.2018.1412430
20. Ingram J.R., Woo P.N., Chua S.L., et al. Interventions for hidradenitis suppurativa: A Cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality // *Br J Dermatol*. 2016. Vol. 174, N 5. P. 970–978. doi: 10.1111/bjd.14418
21. Alhusayen R., Shear N.H. Scientific evidence for the use of current traditional systemic therapies in patients with hidradenitis suppurativa // *J Am Acad Dermatol*. 2015. Vol. 73, N (5 Suppl 1). P. S42–46. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.049
22. Blok J.L., Van Hattem S., Jonkman M.F., Horvath B. Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: A systematic review // *Br J Dermatol*. 2013. Vol. 168, N 2. P. 243–252. doi: 10.1111/bjd.12104
23. Verdolini R., Clayton N., Smith A et al. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: A little help along the way // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013. Vol. 27, N 9. P. 1101–1108. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04668.x
24. Jennings L., Hambly R., Hughes R., et al. Metformin use in hidradenitis suppurativa // *J Dermatol Treat*. 2020. Vol. 31, N 3. P. 261–263. doi: 10.1080/09546634.2019.1592100
25. Moussa C., Wadowski L., Price H., et al. Metformin as adjunctive therapy for pediatric patients with hidradenitis suppurativa // *J Drugs Dermatol*. 2020. Vol. 19, N 12. P. 1231–1234. doi: 10.36849/JDD.2020.5447
26. Lim S.Y., Oon H.H. Systematic review of immunomodulatory therapies for hidradenitis suppurativa // *Biologics*. 2019. Vol. 13. P. 53–78. doi: 10.2147/BTT.S199862
27. Kimball A.B., Kerdel F., Adams D., et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: A parallel randomized trial // *Ann Intern Med*. 2012. Vol. 157, N 12. P. 846–855. doi: 10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00004
28. Kimball A.B., Okun M.M., Williams D.A., et al. Two phase 3 trials of Adalimumab for hidradenitis suppurativa // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 375, N 5. P. 422–434. doi: 10.1056/NEJMoa1504370
29. Zouboulis C.C., Bechara F.G., Dickinson-Blok J.L., et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization – systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019. Vol. 33, N 1. P. 19–31. doi: 10.1111/jdv.15233
30. Хобейш М.М., Шустов Д.В., Соколовский Е.В. Гидраденит суппуративный: современные представления о патогенезе, терапии и успешный опыт лечения адалимумабом // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017. № 5. С. 70–81.
31. Goldburg S.R., Strober B.E., Payette M.J. Hidradenitis suppurativa: Current and emerging treatments // *J Am Acad Dermatol*. 2020. Vol. 82, N 5. P. 1061–1082. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.089

## REFERENCES

1. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):619–644. doi: 10.1111/jdv.12966
2. Van Der Zee HH, Laman JD, De Ruyter L, et al. Adalimumab (antitumour necrosis factor- $\alpha$ ) treatment of hidradenitis suppurativa ameliorates skin inflammation: An in situ and ex vivo study. *Br J Dermatol*. 2012;166(2):298–305. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10698.x
3. Gill L, Williams M, Hamzavi I. Update on hidradenitis suppurativa: connecting the tracts. *F1000Prime Rep*. 2014;6:112. doi: 10.12703/P6-112
4. Amir Ali A, Seng EK, Alavi A, Lowes MA. Exploring changes in placebo treatment arms in hidradenitis suppurativa randomized clinical trials: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):45–53. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.065
5. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, et al. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):343–351. doi: 10.1007/s11154-016-9328-5
6. Burova SA, Potekhaev NN, Borodulina KS. Hidradenitis suppurativa: prevalence, etiopathogenesis, comorbidity (part 1). *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2019;18(2):111–114. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma201918021111
7. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, et al. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: A population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol*. 2013;133(1):97–103. doi: 10.1038/jid.2012.255
8. Jalenques I, Ciortianu L, Pereira B, et al. The prevalence and odds of anxiety and depression in children and adults with hidradenitis suppurativa: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):542–553. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.041
9. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):539–561. doi: 10.1016/j.jaad.2008.11.911
10. Matusiak L, Bieniek A, Szepletowski JC. Increased serum tumour necrosis factor- $\alpha$  in hidradenitis suppurativa patients: Is there a basis for treatment with anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  agents? *Acta Derm Venereol*. 2009;89(6):601–603. doi: 10.2340/00015555-0749
11. Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GB, et al. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol*. 2008;17(5):455–456. discussion 457–472. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00712\_1.x
12. Scheinfeld N. Hidradenitis suppurativa: A practical review of possible medical treatments based on over 350 hidradenitis patients. *Dermatol Online J*. 2013;19(4):1.
13. Tryakina IP. Boils and hydradenitis as a manifestation of violations biocenosis. *Medical Alphabet. Russian Journal*. 2012;4(24):54. (In Russ).
14. Goldberg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1045–1058. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.090
15. Canoui-Poitrene F, Revuz JE, Wolkenstein P, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(1):51–57. doi: 10.1016/j.jaad.2009.02.013
16. Van Der Zee HH, Jemec GB. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5):S23–26. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.047
17. Borovaya A, Olisova O, Ruzicka T, Sardy M. Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? *International Journal of Dermatology*. 2013;52(9):1040–1052.
18. Von Laffert M, Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa / acne inversa: Bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):367–371. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10034.x
19. Theut Riis P, Thorlacius LR, Jemec GB. Investigational drugs in clinical trials for Hidradenitis Suppurativa. *Exp Opin Investig Drugs*. 2018;27(1):43–53. doi: 10.1080/13543784.2018.1412430
20. Ingram JR, Woo PN, Chua SL, et al. Interventions for hidradenitis suppurativa: A Cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality. *Br J Dermatol*. 2016;174(5):970–978. doi: 10.1111/bjd.14418
21. Alhusayen R, Shear NH. Scientific evidence for the use of current traditional systemic therapies in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5 Suppl 1):S42–46. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.049
22. Blok JL, Van Hattem S, Jonkman MF, Horvath B. Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: A systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):243–252. doi: 10.1111/bjd.12104
23. Verdolini R, Clayton N, Smith A, et al. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: A little help along the way. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(9):1101–1108. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04668.x
24. Jennings L, Hambly R, Hughes R, et al. Metformin use in hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Treat*. 2020;31(3):261–263. doi: 10.1080/09546634.2019.1592100
25. Moussa C, Wadowski L, Price H, et al. Metformin as adjunctive therapy for pediatric patients with hidradenitis suppurativa. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(12):1231–1234. doi: 10.36849/JDD.2020.5447
26. Lim SY, Oon HH. Systematic review of immunomodulatory therapies for hidradenitis suppurativa. *Biologics*. 2019;13:53–78. doi: 10.2147/BTT.S199862
27. Kimball AB, Kerdell F, Adams D, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: A parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(12):846–855. doi: 10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00004
28. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two phase 3 trials of Adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 2016;375(5):422–434. doi: 10.1056/NEJMoa1504370
29. Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization – systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(1):19–31. doi: 10.1111/jdv.15233
30. Khobeish MM, Shustov DV, Sokolovsky EV. Hidradenitis suppurativa: Modern concepts of pathogenesis and therapy; successful experience of Adalimumab therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii. Russian Journal*. 2017;5(5):70–81. (In Russ). doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-70-81
31. Goldberg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Current and emerging treatments. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1061–1082. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.089

## ОБ АВТОРАХ

**\* Пирогова Анна Сергеевна**, аспирант;  
адрес: Российская Федерация, 119992, Москва,  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-1321>;  
e-mail: annese@mail.ru

**Теплюк Наталия Павловна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>;  
e-mail: teplyukn@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку

## AUTHORS INFO

**\* Anna S. Pirogova**, MD, Graduate Student;  
address: 8-2, Trubetskaya street, Moscow, 119992, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-1321>;  
e-mail: annese@mail.ru

**Natalya P. Teplyuk**, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>;  
e-mail: teplyukn@gmail.com

\* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62216>

## Микронидлинг в терапии симптомокомплекса постакне

© А.С. Быканов, Е.С. Снарская

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

В обзоре представлены данные зарубежных и отечественных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности применения процедуры микронидлинга в терапии постакне. Проведён анализ базы данных систематических обзоров российских, европейских, американских исследователей, а также сравнительных исследований по изучению эффективности терапии микронидлингом у пациентов с разным типом кожи для лечения симптомокомплекса постакне. Показаны возможности монотерапии и вариантов комбинированного лечения, в частности комбинации микронидлинга с PRP-терапией, кислотными пилингами, неабляционными лазерами, инъекционными гелями (ПММА-коллаген, гиалуроновая кислота, сукцинат натрия).

**Ключевые слова:** симптомокомплекс постакне; атрофические рубцы; микронидлинг.

### Для цитирования:

Быканов А.С., Снарская Е.С. Микронидлинг в терапии симптомокомплекса постакне // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 1. С. 79–92. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62216>

Рукопись получена: 28.02.2021

Рукопись одобрена: 13.03.2021

Опубликована: 01.06.2021

## Microneedling in the threatment of post-acne symptom complex

© Aleksandr S. Bykanov, Elena S. Snarskaya

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

The review presents data from foreign and domestic clinical studies on the efficacy and safety of microneedling application in the treatment of post-acne symptom complex. An analysis of the database of systematic reviews of Russian, European, American researchers, comparative studies on the effectiveness of the microneedling therapy in patients with different skin types for the treatment of postacne symptom complex is presented. Possibilities of microneedling monotherapy and variants of combined treatment, in particular the combinations of microneedling with PRP-therapy, acid peels, non-ablative lasers, injection gels (PMMA-collagen, hyaluronic acid, sodium succinate) are shown.

**Keywords:** post-acne symptom complex; atrophic acne scars; microneedling.

### For citation:

Bykanov AS, Snarskaya ES. Microneedling in the threatment of post-acne symptom complex. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(1):79–92. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62216>

Received: 28.02.2021

Accepted: 13.03.2021

Published: 01.06.2021

Проблема эффективного лечения симптомокомплекса постакне представляется одной из актуальных проблем современной дерматологии. Формирование симптомокомплекса постакне в процессе эволюции вульгарных акне имеет большое медико-социальное значение в связи с широкой распространённостью, что приводит не только к резкому снижению качества жизни пациентов и формированию психосоматических расстройств, но и значительной социальной дезадаптации [1–4]. Согласно исследованиям ряда зарубежных авторов, к этим расстройствам относятся искажение образа тела, неуверенность в себе, в дружеских и деловых отношениях, выраженное снижение самооценки, ощущение собственной неполноценности, возникающее чувство стыда, гнева, беспокойства, стигматизации и отказу от одежды и причёсок, которые не скрывают высыпаний, чувство тревоги, депрессии [5, 6]. Однако не во всех случаях степень психологического дискомфорта коррелирует с тяжестью проявлений симптомокомплекса постакне. В ряде случаев даже единичные дефекты способны провоцировать дисморфофобию и расстройства депрессивного и тревожного спектра. А в некоторых случаях могут быть причиной более тяжёлых психических расстройств и даже суицидальных мыслей [6–9]. Стойкая клиническая манифестация патологических рубцов в косметически значимых зонах (кожа лица, зоны декольте, верхней трети спины) способна вызывать психоэмоциональный стресс, связанный не только с симптомокомплексом постакне, но и с применением агрессивных методик лечения рубцов и/или длительным реабилитационным периодом. Стоит также отметить, что даже успешная патогенетическая терапия акне любой степени тяжести может сопровождаться развитием постакне [3]. Формированию симптомокомплекса постакне различной степени тяжести способствует развитие затяжного хронического воспаления в процессе эволюции и даже лечения вульгарных угрей [10].

Целый ряд ошибок в тактике ведения пациентов с вульгарными акне (недостаточная кумулятивная доза препаратов на ранних этапах развития патологии; отсутствие ожидаемого эффекта на предрасполагающий патогенетический фон; назначение неактивных в отношении *Propionibacterium acnes* антибактериальных препаратов, в частности пенициллинового ряда; хирургическое вскрытие кистозных полостей; наличие системных осложнений от длительной монотерапии; гиперинсоляция) ведёт в результате к хронизации воспаления. Корреляция между длительностью персистенции воспаления и вероятностью патологического рубцевания составляет 95% [10, 11]. К наиболее тяжёлым последствиям относится патологическое рубцевание, которое завершается формированием атрофических, гипертрофических или келоидных рубцов [12, 13]. Кроме того, в понятие симптомокомплекс постакне входят гипо- и гиперпигментация, атеромы и милиумы [13–16].

Патологические рубцовые изменения той или иной степени тяжести наблюдаются почти у 95% пациентов с вульгарными угрями, что длительное время считалось естественным процессом [10, 13], при этом наиболее активная обращаемость пациентов по поводу лечения рубцов в косметически значимых зонах и основных проявлений симптомокомплекса постакне отмечается только через 10–12 мес или даже несколько лет после завершения курса лечения вульгарных угрей [10, 17].

Наиболее тяжёлые формы заболевания отмечаются в случае, если оба родителя страдали акне [18–20]. Наследование повышенного синтеза андрогенов, обеспечивающих избыточную продукцию себума сальными железами, также говорит в пользу генетической предрасположенности к заболеванию [21]. Стандартные протоколы лечения вульгарных угрей не предусматривают назначения специальных препаратов с целью профилактического влияния на процессы патологического рубцевания, т.е. основное проявление симптомокомплекса постакне [15, 22, 23]. Несмотря на то что заболевание не является жизнеугрожающим, у 10–40% пациентов оно оказывает существенное влияние на социальную и психологическую сферу жизни, способствует снижению самооценки, развитию психопатологических и тревожно-депрессивных расстройств, тенденции к суициду, прежде всего из-за формирования устойчивых косметических дефектов на лице и открытых участках кожного покрова [24–29]. Так, по данным Е.Е. Жильцовой и соавт. [30], у пациентов с вульгарными угрями среди изменений психической сферы, приводящих к нарушению качества жизни, встречаются чувство беспокойства/тревожности (85,2%), неуверенность в себе (77,8%), повышенная раздражительность (33,3%), замкнутость (42,6%), признаки состояния депрессии и нарушения сна (5,6%). При этом чем тяжелее течение акне, тем сильнее проявления депрессии и ниже уровень качества жизни [29]. В исследованиях ряда авторов есть указания на то, что «большинство пациентов отмечают чувство неуверенности, снижение настроения, эмоциональную лабильность, раздражительность, сложности в межличностном общении» [29–31]. Кроме того, 10,7% пациентов предъявляют жалобы, не соответствующие реальной клинической картине дерматоза [31, 32]. Нередко у таких пациентов могут появляться эксфолиированные акне, что в свою очередь может увеличивать риск формирования симптомокомплекса постакне [31–33].

Физиологическая эпителизация и восстановление барьерных функций кожи происходят в результате комплекса взаимодействий между гуморальными, тканевыми и клеточными факторами и имеют строгие временные параметры [34–37]. В процессе нормального ранозаживления морфологически выделяют три стадии — альтерации и воспаления, пролиферации грануляционной ткани и ремоделирования [35, 38]. Сразу после повреждения тканей инициируется агрегация тромбоцитов,

процесс свёртывания крови и формирование фибринового сгустка, т.е. фаза активного воспаления. На первых этапах данной фазы фибробласты начинают активно синтезировать провоспалительные цитокины — трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ), тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF), фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF), интерлейкин-8 (IL-8) [39]. В ответ к месту повреждения начинают мигрировать полиморфноядерные нейтрофилы (PMN), создающие дополнительную защиту раневого участка от микробной инвазии и мёртвых тканей посредством фагоцитоза. Количество нейтрофилов достигает своего максимума к концу первых суток после повреждения ткани [40]. Следует отметить, что повреждения, лишённые нейтрофилов, заживают физиологично, что позволяет предположить не определяющую роль этих клеток в процессах ранозаживления [41]. Переходу фазы раннего воспаления в позднюю соответствует трансформация моноцитов в макрофаги, синтезирующие факторы роста и медиаторы воспаления для привлечения фибробластов к месту повреждения (1–2-е сут) [42].

Следующая стадия физиологического ранозаживления — пролиферационная. Она может длиться от 2 до 6 нед., в течение которых под действием стимуляторов ангиогенеза, служащих индукторами фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), TGF- $\beta$ , ангиотропина и тромбоспондина, происходит врастание новых капилляров во внеклеточный матрикс. Дермальные фибробласты, находящиеся вблизи повреждения, мигрируют в рану и заполняют внеклеточный матрикс наряду с фибрином, фибронектином, витронектином и гликозаминогликанами. На 2–5-й день фибробласты начинают продуцировать коллаген и новый экстрацеллюлярный матрикс, при этом на ранних этапах ранозаживления коллаген типа III преобладает над коллагеном типа I. В зрелых же рубцах, так же как и в неповреждённой коже, соотношение этих двух видов коллагена обратное [35, 38]. Грануляционная ткань преимущественно образуется за счёт проколлагена, эластина, гиалуроновой кислоты и протеогликанов. Миофибробласты — особая популяция фибробластов — синтезируют актин и десмин, ответственные за сокращение раны. Помимо этого, интенсивно пролиферирующие кератиноциты направляются в рану и участвуют в лизисе фибринозного экссудата путём активации тканевого активатора плазминогена и урокиназы и увеличения количества рецепторов к урокиназе [33, 42].

Третья стадия физиологического ранозаживления может протекать длительно (от нескольких недель до нескольких лет): в этот период происходит реорганизация внеклеточного матрикса. Кератиноциты, фибробласты и себоциты продуцируют множество активных субстанций: EGF, фактор роста основных фибробластов (BFGF),

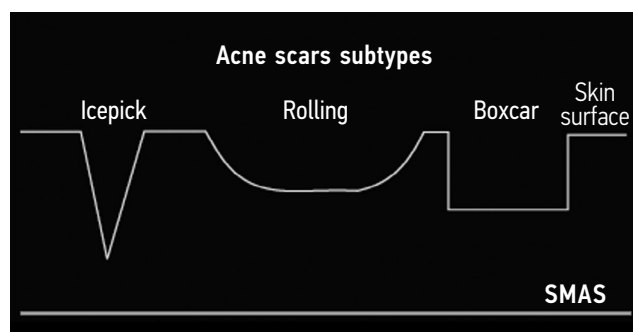
TGF- $\beta$ , митогенактивируемые протеинкиназы (MAPs), металлопротеиназы (MMPs; MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-13, proMMP-1, proMMP-2, proMMP-9). Коллагеназы и матриксные металлопротеиназы, а также интерфероны  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  (INF) отвечают за перестройку внеклеточного матрикса: коллаген III постепенно сменяется на более структурированный коллаген I, исчезает фибронектин, гиалуроновая кислота и гликозаминогликаны замещаются на протеогликаны. Дисбаланс между MMPs и TIMPs приводит к патологическому рубцеванию повреждённых тканей [33, 40, 42].

В процессе патологического рубцевания при переходе из фазы позднего воспаления в фазу пролиферации в условиях гипоксии и нарушенной микроциркуляции наблюдаются накопление в ране детрита и аномальная продукция цитокинов избыточным количеством макрофагов, что приводит к удлинению стадии воспаления и препятствует активации процессов заживления [38, 40].

Продукты тканевого распада, выступая в роли биологических стимуляторов фиброгенеза, вызывают дисбаланс системы фиброгенез–фибролиз с образованием большого количества клеток фибробластического ряда, отличающихся высоким обменом веществ. Увеличивается концентрация функционально активных фибробластов в зоне патологического процесса, но из-за нарушения микроциркуляции в очаг воспаления перестают проникать свежие макрофаги, активно синтезирующие коллагеназу, т.е. создаются предпосылки для накопления коллагена, что и определяет характер последующих преобразований рубцовой ткани [11, 43]. Именно этот этап является ключевым в запуске процессов образования келоидных и гипертрофических рубцов, что необходимо учитывать при подключении превентивной терапии возможного патологического рубцевания у больных акне. На процесс формирования рубцовой ткани значительное влияние оказывают также местные и общие факторы: наличие полирезистентной ассоциативной микрофлоры, наличие системных осложнений от длительной монотерапии, нарушение оттока и ухудшение регионарного кровообращения, постоянная травматизация, хирургическое вскрытие кистозных полостей [11]. Все эти процессы способствуют хронизации процесса и приводят к дисгенерации соединительной ткани и дисбалансированному накоплению макромолекулярных компонентов соединительной ткани, что в результате приводит к формированию патологических рубцов.

При развитии атрофических рубцов предшествующего нарушения целостности эпидермиса может и быть, однако атрофические изменения в нижележащих слоях кожи приводят к формированию атрофических рубцов [10, 44].

В основе формирования атрофической рубцовой деформации на молекулярном уровне лежит локальный лизис белковых компонентов соединительной ткани.



**Рис.** Подтипы атрофических рубцов [49].

**Fig.** Subtypes of atrophic scars [49].

Процесс имеет достаточно универсальный характер, однако при этом триггерными факторами могут выступать различные вещества [45].

Т.У. Гафаров и соавт. [46] на экспериментальной модели атрофического рубца у лабораторных крыс показали, что формирование атрофической рубцовой деформации происходит в среднем за 7–10 дней и проходит несколько этапов: отёк, геморрагия, асептическое воспаление и западение очагов по отношению к окружающим тканям. При гистологическом изучении ткань атрофического рубца выглядит «как нормотрофический рубец, но с истончением эпидермально-дермальных и гиподермальных слоёв, также характерным является меньшая васкуляризация тканей» [47].

Со стороны местных иммунных нарушений при атрофических рубцах наблюдается уменьшение количества тучных, плазматических и лимфоидных клеток в очагах, что ведёт к «избыточному накоплению свободных радикалов и медиаторов воспаления, которые подавляют фибробласты и приводят к нарушению микроциркуляции и прогрессированию патологического процесса» [47, 48].

По данным J. Tap и соавт. [10], у пациентов с вульгарными угрями вероятность развития атрофического рубца на непоражённой коже составила 5,7%; большинство (83%) рубцов развивались из эритематозных макул или на участках гиперпигментации, непосредственно из папул и пустул развились 16% атрофических рубцов. Длительность папул была ключевым фактором риска рубцевания.

Сегодня используются разные классификации патологического рубцевания симптомокомплекса постакне. Так, С. Яacob и соавт. [49] предложили выделить следующие подтипы атрофических рубцов: V-образные (Ice-pick), M-образные (rolling), U-образные (Boxcar) (рисунок).

Классификация основана на оценке ширины, глубины и трёхмерной структуры рубцов, однако на практике часто встречаются комбинации данных подтипов, что затрудняет дифференциальную диагностику между ними [49]. Исходя из этого предложены другие варианты оценки степени тяжести и эффективности проводимой коррекции рубцовых изменений постакне. Одни из них основаны на количественной, другие на качественной (морфологической) оценке. Наиболее подробные и актуальные шкалы предложили D. Goodman и соавт. [50] (количественная и качественная шкалы оценки тяжести рубцов постакне) (табл. 1) и B. Dreno и соавт. [12] (количественная шкала рубцов постакне на лице ECCA) (табл. 2).

Количественная оценка по D. Goodman и соавт. [50] представляет собой сумму баллов, вычисляемую по формуле:

$$N = \sum A \times B,$$

где  $A$  — число баллов, соответствующее уровню поражения;  $B$  — множитель, который определяется количеством рубцов определённого уровня поражения:

**Таблица 1.** Шкала общей оценки рубцов, основанная на утверждённой шкале тяжести шрамов от угревой сыпи SCAR-S [12, 50, 51]

**Table 1.** Scale of the scars overall assessment based on the approved scale of severity of acne scars SCAR-S [12, 50, 51]

| Оценочная шкала рубцов постакне, балл | Уровень поражения      | Клинические проявления                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                     | Макулярный (пятнистый) | Эритематозные, гипер- или гипопигментные плоские рубцы, не меняющие рельеф кожи, но влияющие на её цвет                                                                                                                                                                                     |
| 2                                     | Слабый                 | Слабовыраженные атрофические или гипертрофические рубцы, не различимые на расстоянии 50 см и более, легко маскируемые косметикой, на подбородке у мужчин — тенью отрастающих после бритья волос, при экстрафациальной локализации — естественно растущими волосами                          |
| 3                                     | Средний                | Умеренные атрофические или гипертрофические рубцы, хорошо заметные с расстояния 50 см и более, плохо маскируемые косметикой, тенью отрастающих после бритья волос или естественно растущими волосами при экстрафациальной локализации; при натяжении кожи атрофические рубцы сглаживаются   |
| 4                                     | Выраженный             | Выраженные атрофические или гипертрофические рубцы, хорошо заметные с расстояния более 50 см, плохо маскируемые косметикой, тенью отрастающих после бритья волос или естественно растущими волосами при экстрафациальной локализации; при натяжении кожи атрофические рубцы не сглаживаются |

**Таблица 2.** Шкала оценки степени тяжести рубцов (Scar Global Assessment, SGA) для определения степени выраженности рубцов постакне**Table 2.** Scar Global Assessment (SGA) for determining the severity of scarspost-acne

| Степень           | Оценка | Описание                                                                  |
|-------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------|
| Чистая кожа       | 0      | Отсутствуют заметные постакне-рубцы                                       |
| Почти чистая кожа | 1      | С расстояния 50 см рубцы почти не видны                                   |
| Лёгкая            | 2      | Рубцы легко распознаются, занимают менее половины поверхности лица с акне |
| Умеренная         | 3      | Рубцами поражено более половины, но менее 75% поверхности лица с акне     |
| Тяжёлая           | 4      | Рубцами поражено более 75% поверхности лица с акне                        |

1–10 элементов — множитель 1; 11–20 элементов — множитель 2; более 20 элементов — множитель 3.

Количественная шкала ECCA (Echelle d’Evaluation clinique des Cicatrices d’acne) позволяет оценить степень тяжести постакне на лице и основана на выявлении отдельных типов рубцов (показатель А) и оценке их количества (показатель Б). Так, например, атрофические рубцы диаметром менее 2 мм оценивают в 15 баллов, U-образные атрофические рубцы диаметром 2–4 мм — в 20 баллов, М-образные диаметром более 4 мм — в 25 баллов, поверхностный эластоз — в 30 баллов, гипертрофические рубцы, существующие менее 2 лет — в 40 баллов, гипертрофические и келоидные рубцы, существующие более 2 лет — в 50 баллов. Далее по четырёхбалльной шкале оценивается количество рубцов каждого вида: рубцов нет — 0 баллов, менее 5 рубцов — 1 балл, от 5 до 20 рубцов — 2 балла, более 20 рубцов — 3 балла. Окончательная сумма баллов может составить от 0 до 540 и получается в результате перемножения показателей А и Б. Среди недостатков данной шкалы следует отметить применимость её только для рубцов с фациальной локализацией и оценку атрофических рубцов без учёта длительности их существования [38, 52].

В настоящее время отмечается тенденция к пересмотру основанных на оценке формы рубцов постакне классификаций, так как они субъективны. За основу авторы предлагают взять размер элементов (рубцы менее 2 мм, 2–4 мм, более 4 мм), однако пока не рекомендуют учитывать рубцы менее 2 мм ввиду сложности подсчёта [53].

В настоящее время широко распространены методы агрессивной коррекции проявлений симптомокомплекса постакне, такие как лазерная аблятивная шлифовка, термокоагуляция, диатермокоагуляция, криодеструкция, физиотерапевтические методики (лекарственный форец, Букки-терапия, ультразвуковая терапия, лазеротерапия), субцизия, хирургическое иссечение, инъекционные методики с использованием глюкокортикоидов [54–58]. Однако большинство из этих методов применяются уже на поздних стадиях развития патологии, требуют длительного многокурсового применения и не всегда эффективны.

## МИКРОНИДЛИНГ: МАЛОИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ РУБЦОВОЙ ТКАНИ

На основании вышесказанного, особый интерес представляет малоинвазивный метод коррекции и ремоделирования рубцовой ткани — микронидлинг [59, 60].

Микронидлинг — процедура, заключающаяся в поверхностном контролируемом микроповреждении кожи миниатюрными тонкими иглами для стимуляции синтеза волокон коллагена и эластина правильной структурной организации. Процесс протекает с высвобождением нескольких факторов роста, включая PDGF, FGF и TGF- $\alpha$ /TGF- $\beta$ , которые стимулируют миграцию и пролиферацию фибробластов [61–63].

Преимуществом данной методики являются эффективность, безопасность, доступность (проведение процедуры возможно в амбулаторных условиях), низкая себестоимость процедуры и непродолжительное время, необходимое для восстановления кожи после воздействия. Иногда этот метод регенерации тканей называют «естественным» или «безрубцовым» [64, 65]. Помимо этого, к преимуществам микронидлинга относится низкий риск нежелательных явлений, которые могут возникнуть при применении лазерных методик, так как в сравнении с абляционными процедурами в данном случае сохраняется частично неповреждённый эпидермис. Это особенно актуально для кожи фототипов III, IV и V по Фитцпатрику, которые более подвержены риску возникновения гиперпигментации [66].

Методика эффективно применяется для коррекции хирургических и других рубцовых изменений кожи, меланодермии, для коррекции стрий, а также андрогенетической алопеции и омоложения кожи [66–68].

Основным недостатком является отсутствие стандартизации количества используемых игл, их глубины, количество проходов и прокалываний кожи, конечные точки, количество процедур [69–71].

Эффективность микронидлинга даже в качестве монотерапии подтверждается проведёнными по этой теме исследованиями [72]. Так, по данным одного масштабного исследования [72], в котором принимало участие 120 пациентов с проявлениями симптомокомплекса постакне, было отмечено клиническое улучшение состояния рубцов. Для коррекции дефектов применялся микронидлинг в качестве монотерапии с интервалом между процедурами 1 мес. Оценку проводили по пятибалльной шкале: 0 — нет изменений, 1 — улучшение 1–25%, 2 — улучшение 26–50%, 3 — улучшение 51–75%, 4 — 76–100% улучшение. Все проявления симптомокомплекса постакне улучшились не менее чем на 50% после 2–3 процедур. Более 80% пациентов отметили улучшение на 50–75%, а 65% пациентов продемонстрировали улучшение более чем на 75%. Побочные эффекты и нежелательные реакции ограничивались преходящей эритемой и отёком, единично — образованием пурпуры и реактивацией простого герпеса.

В другом исследовании приняло участие 39 человек с фототипом кожи III, IV, V по Фитцпатрику [73]. В результате было выявлено значительное улучшение качества и рельефа кожи по сравнению с исходными данными. Важно отметить, что после применения данной процедуры ни у одного из исследуемых не наблюдалось гиперпигментации в местах воздействия микроигл, отсутствовали и другие нежелательные явления [74].

S. Dogra и соавт. [75] проанализировали данные 36 пациентов с атрофическими рубцами постакне с фототипом кожи IV и V по Фитцпатрику, для коррекции которых применялся микронидлинг. Оценку результатов проводили по визуальной аналоговой шкале. После 5 проведённых сеансов микронидлинга улучшение состояния кожного покрова отметили все испытуемые, из них 22 отметили вариант «отличный ответ», а 4 — «хороший ответ». Процедура хорошо переносилась пациентами, из них только у 5 наблюдалось появление гиперпигментации после курса процедур.

Исследование N. Moftah и соавт. [76], включавшее 32 пациентов с кожей типа II, III и IV по Фитцпатрику с атрофическими рубцами постакне, показало улучшение состояния кожи лица в ответ на терапию микронидлингом: у 18 пациентов отличный ответ, у 12 — хороший. Средняя доля уменьшения общего количества рубцовой ткани постакне составила 60,68; 59,71; 50,85 и 57,69%. Исходно коллагеновые волокна были дезорганизованы, межфибриллярные промежутки — увеличены. После лечения волокна коллагена стали тонкими, плотными, в виде решётки с выраженным уменьшением межфибриллярных пространств. У 14 пациентов до начала терапии эластическая ткань была аномально плотной. После лечения наблюдалось снижение плотности эластичной ткани: она состояла из более тонких и правильно расположенных вновь синтезированных волокон [76].

Другое исследование с участием 31 человека с атрофическими рубцами также показало хорошую эффективность микронидлинга в качестве монотерапии для лечения симптомокомплекса постакне. Улучшения наблюдались у всех участвующих пациентов. Средняя оценка по шкале Гуттмана и Бэррона до начала терапии составляла  $3,29 \pm 0,59$ , сразу после завершения лечения —  $2,23 \pm 0,56$ , через 1 мес после завершения терапии —  $1,93 \pm 0,58$ , через 2 мес после завершения терапии —  $1,77 \pm 0,57$ . Ни у одного из исследуемых не наблюдалось нежелательных реакций в виде поствоспалительной гиперпигментации, а 83,3% пациентов остались довольны результатом после завершения терапии [77].

У 7 из 50 пациентов в исследовании M. Bandal и соавт. [78] отмечен «отличный» ответ на применение микронидлинга в качестве монотерапии симптомокомплекса постакне, у 26 пациентов ответ был оценён как «хороший», у 14 — как «удовлетворительный» и только у 3 пациентов ответ был недостаточным.

В другом исследовании участвовали 32 пациента с атрофическими рубцами постакне. В результате, значительной разницы между эффективностью микронидлинга в сочетании с 20% трихлоруксусной кислотой и неабляционным фракционным лазером (1540 и 1340 нм) не выявлено [67].

Методика показала также высокую эффективность при сочетанном применении с кислотными пилингами [79]: наиболее часто используемыми отшелушивающими средствами в коррекции рубцовых изменений кожи были салициловая кислота (SA), гликолевая кислота (GA), пировиноградная кислота (PA), молочная кислота (LA), миндальная кислота (MA), раствор Джесснера (JS), трихлоруксусная кислота (TCA) и фенол [80].

Был проведён анализ данных 60 пациентов с атрофическими рубцами постакне: в лечении половины из них применяли микронидлинг в качестве монотерапии, у оставшихся — микронидлинг в сочетании с пилингом 70% гликолевой кислотой. Значительное улучшение качества и рельефа кожи было отмечено в обеих исследуемых группах, однако сочетание микронидлинга с пилингами гликолевой кислотой дало более выраженные результаты [81].

В другом исследовании 30 пациентов с кожей типа III–V по Фитцпатрику, с атрофическими рубцами постакне были разделены на две группы. Для коррекции изменений кожи в первой группе применяли микронидлинг в качестве монотерапии 1 раз в 6 нед., во второй группе метод сочетался с выполнением пилинга на основе 35% гликолевой кислоты. Всего было проведено 5 сеансов. Среднее улучшение в группе, применяющей микронидлинг в моноварианте, составило 31,33%, во 2-й группе — 62%. Был также сделан вывод о безопасности применения данных процедур для пациентов с тёмной кожей (тип кожи III–V) и минимальных рисках развития гиперпигментации в области воздействия методик [82].

Схожие данные об эффективности сочетанного применения микронидлинга и пилинга на основе 35% гликолевой кислоты были получены и другими авторами [83].

Выраженное улучшение состояния качества кожи отмечалось и в группе 20 пациентов, которым проводилась комбинированная терапия — микронидлинг и химический пилинг раствором Джесснера (8 сеансов) [84].

При сочетании микронидлинга и PRP-терапии также был продемонстрирован высокий уровень эффективности и безопасности терапии [68, 85]. Плазма, богатая тромбоцитами (PRP), содержит множество биологически активных веществ, которые способны влиять на пролиферацию, дифференциацию, ремоделирование матрикса, ангиогенез и регенерацию тканей. Ключевые компоненты этих биоактивных веществ в основном высвобождаются из  $\alpha$ -гранул тромбоцитов, включая TGF- $\beta$ , PDGF, VEGF и FGF. Таким образом, возможен синергетический эффект PRP и микронидлинга из-за повышенной абсорбции PRP после процедуры [86].

По данным исследования, в котором участвовали 92 пациента, все применяющие микронидлинг в качестве монотерапии и в сочетании его с внутрикожным введением PRP показали значительное улучшение качества кожи. Однако самый высокий средний балл наблюдался в группе сочетанной терапии. Удовлетворённость пациентов также была значительно выше при использовании комбинации процедур [85].

В другом исследовании участвовало 50 человек: все применяли микронидлинг для одной половины лица и сочетание с PRP-терапией — для другой. На обеих сторонах было отмечено значительное улучшение состояния рубцовых проявлений, однако на стороне, где дополнительно проводилась PRP-терапия, эффект был более выраженным по шкале Гуттмана [87]. Положительные результаты у 41 исследуемого получили и в другом исследовании эффективности применения микронидлинга в сочетании с PRP-терапией [88].

Аналогичное исследование было проведено и другими авторами, в результате чего было продемонстрировано улучшение состояния кожи на 62,2 и 45,84% по количественной шкале Гуттмана, по качественной составляющей отличный результат наблюдался у 40% пациентов, хороший — у 60% [5].

Комбинированное лечение, состоящее из процедур микронидлинга, PRP-терапии и применения пилингов на основе трихлоруксусной кислоты 15%, также показало значительное улучшение состояния кожи лица по сравнению с микронидлингом в качестве монотерапии [89].

В сравнительном исследовании эффективности сочетанного применения мезенхимальных стволовых клеток, полученных из околоплодных вод, и микронидлинга по сравнению с микронидлингом в качестве монотерапии был проведён гистопатологический и компьютерный гистометрический анализ через 1 мес после окончания терапии. В результате этого были получены данные

о гистологическом улучшении качества коллагеновых и эластических волокон с обеих сторон. Однако на стороне лица, где дополнительно применялись мезенхимальные стволовые клетки, эффект был более выраженным [90].

У 45 пациентов, прошедших 4 сеанса процедур субцизии и микронидлинга, также наблюдалось улучшение состояния рубцов постакне (у 95,6% исследуемых) [91].

В исследовании P. Rullan и соавт. [92] приняли участие 139 пациентов, из них 89 (64%) имели IV–VI типы кожи по Фитцпатрику, все получали тройную комбинацию: химическая реконструкция рубцов кожи, субцизия и микронидлинг. Такой тройной подход к лечению рубцов постакне привёл к неизменно высокому уровню эффективности терапии и высокой степени удовлетворения пациентов.

Получены также хорошие результаты у 44 пациентов [93], применявших микронидлинг в сочетании с инъекциями геля PMMA-коллагена. Всего было выполнено 3 процедуры в течение 12 нед. Через 24 нед. группа достигла статистически значимого улучшения. Имеются также данные об эффективной и безопасной кратности проведения процедур микронидлинга кожи лица [94].

Одним из перспективных направлений по применению микронидлинга является его комбинированное использование в сочетании с сукцинатом натрия и гиалуроновой кислотой. Локальное внеклеточное скопление сукцината индуцирует экспрессию SUNCR-1 в макрофагах, запуская процессы репрограммирования и их переход в противовоспалительный M2-фенотип [95], для которого характерна секреция ростовых факторов и противовоспалительных цитокинов VEGF, TGF- $\beta$ , IL-10, необходимых для пролиферации эндотелиоцитов и ангиогенеза, пролиферации фибробластов и синтеза коллагена [93–97]. Поскольку M2-макрофаги пролиферируют, мигрируют в области повышения концентрации сукцината, где стимулируют пролиферацию фибробластов, ангиогенез, подавление механизмов воспаления, применение сукцинатсодержащих препаратов может рассматриваться как эффективный подход в коррекции возрастных изменений кожи, связанных с активацией механизмов воспаления, снижением репаративного и пролиферативного потенциала ткани [96]. Гиалуроновая кислота — гликозаминогликан, составляющий большую часть внеклеточного матрикса дермы и участвующий в межклеточных взаимодействиях, взаимодействуя с CD44-рецепторами, способствует миграции иммунных клеток в повреждённые участки кожи, адгезии и перемещению фибробластов и таким образом усиливает восстановление и редермализацию поражённых участков [97–100]. Микронидлинг в комбинации с 0,55% гиалуроновой кислотой и 1,6% сукцинатом натрия у пациентов с атрофическими рубцами постакне продемонстрировал улучшение показателей тона кожи и эластичности, что оценивалось путём эластометрии и пигментометрии [99].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение микронидлинга у пациентов с различными фототипами кожи по Фитцпатрику является перспективным, эффективным и безопасным методом коррекции рубцовых изменений кожи.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Е.С. Снарская — концепция и дизайн статьи; А.С. Быканов — концепция и дизайн статьи, написание текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства

международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## ADDITIONAL INFO

**Funding source.** This work was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** E.S. Snarskaya — the concept and design of the article; A.S. Bykanov — the concept and design of the article, text writing.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Goodman G.J. Treatment of acne scarring // *Inter J Dermatol*. 2011. Vol. 50, N 10. P. 1179–1194. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05029.x
2. Круглова Л.С., Грязева Н.В., Талыбова А.М. Симптомокомплекс постакне: методы профилактики и терапии // *Клиническая дерматология и венерология*. 2020. Т. 19, № 5. С. 622–629.
3. Снарская Е.С., Вишневская О.А., Острецова М.Н. Рациональная терапия угревой болезни и профилактика симптомокомплекса постакне // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016. Т. 18, № 2. С. 108–109.
4. Дороженко И.Ю., Матюшенко Е.Н. Нозогенные психические расстройства у пациентов с угревой болезнью // *Психические расстройства в общей медицине*. 2009. № 2. С. 32–36.
5. Asif M., Kanodia S., Singh K. Combined autologous platelet-rich plasma with microneedling verses microneedling with distilled water in the treatment of atrophic acne scars: a concurrent split-face study // *J Cosmet Dermatol*. 2016. Vol. 15, N 4. P. 434–443. doi: 10.1111/jocd.12207
6. O'Brien C.S., Jafferany M., Carniciu S., Abdelmaksoud A. Psychodermatology of acne: psychological aspects and effects of acne vulgaris // *J Cosmet Dermatol*. 2020. Vol. 20, N 4. P. 1080–1083. doi: 10.1111/jocd.13765
7. Lepidoth M., Levi A. Post acne scars treatment – do picosecond lasers offer a superior non-ablative modality? // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Vol. 34, N 12. P. 2687–2688. doi: 10.1111/jdv.17017
8. Nilforoushzadeh M.A., Fakhim T., Heidari-Kharaji M., et al. Efficacy evaluation of Endolift-based Subcision on acne scar treatment // *J Cosmet Dermatol*. 2020. doi: 10.1111/jocd.13876
9. Borovaya A., Olisova O., Ruzicka T., Sardy M. Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? // *Inter J Dermatol*. 2013. Vol. 52, N 9. P. 1040–1052. doi: 10.1111/ijd.12169
10. Tan J., Thiboutot D., Gollnick H., et al. Development of an atrophic acne scar risk assessment tool // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017. Vol. 31, N 9. P. 1547–1554. doi: 10.1111/jdv.14325
11. Снарская Е.С. Комплексная терапия эстетических дефектов кожи в результате патологического фиброгенеза // *Consilium Medicum. Дерматология*. 2013. № 2-3. С. 15–20.
12. Dreno B., Khammari A., Orain N., et al. ECCA grading scale: an original validated acne scar grading scale for clinical practice in dermatology // *Dermatology*. 2007. Vol. 214, N 1. P. 46–51. doi: 10.1159/000096912
13. Ахтямов С.Н. Практическая дерматокосметология. Акне, рубцы постакне и акнемоформные дерматозы. Москва : Медицина, 2010.
14. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., ред. Руководство по дерматокосметологии. Санкт-Петербург : Фолиант, 2008.
15. Снарская Е.С., Кряжева С.С. Эпигаллокатехин-3-галлат (Эггаллохит) в коррекции симптомокомплекса постакне // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2010. Т. 13, № 6. С. 46–50.
16. Олисова О.Ю., Андреева Е.В. Еще раз о проблеме гиперпигментации // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014. Т. 17, № 2. С. 20–24.
17. Tan J.K., Tang J., Fung K., et al. Development and validation of a comprehensive acne severity scale // *J Cutan Med Surg*. 2007. Vol. 11, N 6. P. 211–216. doi: 10.2310/7750.2007.00037
18. Layton A. The use of isotretinoin in acne // *Dermatoendocrinol*. 2009. Vol. 1, N 3. P. 162–169. doi: 10.4161/derm.1.3.9364
19. Szabo K., Kemeny L. Studying the genetic predisposing factors in the pathogenesis of acne vulgaris // *Human Immunol*. 2011. Vol. 72, N 9. P. 766–773. doi: 10.1016/j.humimm.2011.05.012
20. Lichtenberger R., Simpson M.A., Smith C., et al. Genetic architecture of acne vulgaris // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017. Vol. 31, N 12. P. 1978–1990. doi: 10.1111/jdv.14385
21. Голоусенко И.Ю. Акне у женщин: этиологические и патогенетические механизмы, диагностика и лечение: Автореф. дис. .... д-ра мед. наук. Москва, 2014.
22. Nast A., Dreno B., Bettoli V., et al.; European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012. Vol. 26, Suppl 1. P. 1–29. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04374.x
23. Толстая А.И. Комбинированный метод лечения и реабилитации больных папулопустулезной формой акне и атрофически-

- ми рубцами постакне: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2013.
24. Перламутров Ю. Н., Ольховская К. Б., Ляпон А.О. Терапия акне у детей подросткового возраста // Вестник дерматологии и венерологии. 2018. Т. 94, № 6. С. 60–66.
25. Шавловская О.А. Терапия астении и связанных с ней состояний препаратами витаминно-минерального комплекса // Медицинский совет. 2015. № 17. С. 55–61.
26. Halvorsen J.A., Stern R.S., Dalgard F., et al. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study // *J Invest Dermatol.* 2011. Vol. 131, N 2. P. 363–370. doi: 10.1038/jid.2010.264
27. Tasoula E., Gregoriou S., Chalikias J., et al. The impact of acne vulgaris on quality of life and psychic health in young adolescents in Greece. Results of a population survey // *An Bras Dermatol.* 2012. Vol. 87, N 6. P. 862–869. doi: 10.1590/s0365-05962012000600007
28. Schrom K., Nagy T., Mostow E. Depression screening using health questionnaires in patients receiving oral isotretinoin for acne vulgaris // *J Am Acad Dermatol.* 2016. Vol. 75, N 1. P. 237–239. doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1148
29. Kang L., Liu J., An R., et al. [Depression in patients with facial acne vulgaris and the influential factors. (In Chinese)] // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2015. Vol. 40, N 10. P. 1115–1120. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2015.10.010
30. Жильцова Е.Е., Ермошина Н.П. Психосоматические аспекты качества жизни у больных акне // Архивъ внутренней медицины. 2016. Т. 6, № S1. С. 79–81.
31. Музыченко А.П., Качук М.В. Особенности психосоматического статуса у пациентов с акнеформными дерматозами // *ARS MEDICA.* 2014. Т. 25, № 1. С. 67–72.
32. Nguyen C.M., Beroukhi K., Danesh M.J., et al. The psychosocial impact of acne, vitiligo, and psoriasis: a review // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016. Vol. 9. P. 383–392. doi: 10.2147/CCID.S76088
33. Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Толстая А.И., Кохан М.М. Патогенетическая и клиническая основа результативности комбинированной терапии больных акне и постакне // *Лечащий врач.* 2013. № 10. С. 24–28.
34. Eming S.A., Martin P., Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation // *Sci Transl Med.* 2014. Vol. 6, N 265. P. 265sr6. doi: 10.1126/scitranslmed.3009337
35. Strong A.L., Neumeister M.W., Levi B. Stem cells and tissue engineering: regeneration of the skin and its contents // *Clin Plast Surg.* 2017. Vol. 44, N 3. P. 635–650. doi: 10.1016/j.cps.2017.02.020
36. Сускова В.С., Пинсон И.Я., Олисова О.Ю. Иммунопатогенез псориаза // *Клиническая дерматология и венерология.* 2006. Т. 4, № 1. С. 68–70.
37. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза // *Русский медицинский журнал.* 2015. Т. 23, № 9. С. 483–484.
38. Fabbrocini G., Annunziata M.C., D'Arco V., et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract.* 2010. Vol. 2010. P. 893080. doi: 10.1155/2010/893080
39. Portou M.J., Baker D., Abraham D., Tsui J. The innate immune system, toll-like receptors and dermal wound healing: A review // *Vascul Pharmacol.* 2015. Vol. 71. P. 31–36. doi: 10.1016/j.vph.2015.02.007
40. Roupe K.M., Nybo M., Sjobring U., et al. Injury is a major inducer of epidermal innate immune responses during wound healing // *J Invest Dermatol.* 2010. Vol. 130, N 4. P. 1167–1177. doi: 10.1038/jid.2009.284
41. Huang C., Ogawa R. Pharmacological treatment for keloids // *Exp Opin Pharmacother.* 2013. Vol. 14, N 15. P. 2087–2100. doi: 10.1517/14656566.2013.826651
42. Круглова Л.С., Стенько А.Г., Шматова А.А. К вопросу коррекции гипертрофических и келоидных рубцовых деформаций // *Клиническая дерматология и венерология.* 2012. Т. 15, № 6. С. 46–54.
43. Орехова Э.М., Кончугова Т.В. Лукьянова Т.В. и др. Применение препарата «Лонгидаза 3000МЕ» при заболеваниях, сопровождающихся патологией соединительной ткани. Пособие для врачей. Москва, 2008.
44. Stoddard M.A., Herrmann J., Moy L., Moy R. Improvement of atrophic acne scars in skin of color using topical synthetic Epidermal Growth Factor (EGF) serum: a pilot study // *J Drugs Dermatol.* 2017. Vol. 16, N 4. P. 322–326.
45. Wang H.B., Fang Y., Yu W.R. [Advancement in the research of fractional carbon dioxide laser in treating burn scars. (In Chinese)] // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2012. Vol. 28, N 6. P. 465–467.
46. Гафаров Т.У., Еникеев Д.А., Идрисова Л.Т. и др. Моделирование атрофического рубцового дефекта кожи у лабораторных животных // *Успехи современного естествознания.* 2013. № 6. С. 28–42.
47. Течиева С.Г. Комбинированное применение фореза экстракта плаценты и лазерных технологий в коррекции атрофических рубцов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2016.
48. Фисенко Г.И. Коррекция рубцовых изменений кожи лица методом ранней повторной дермабразии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2005.
49. Jacob C.I., Dover J.S., Kaminer M.S. Acne scarring: a classification system and review of treatment options // *J Am Acad Dermatol.* 2001. Vol. 45, N 1. P. 109–117. doi: 10.1067/mjd.2001.113451
50. Goodman G.J., Baron J.A. Postacne scarring – a quantitative global scarring grading system // *J Cosmetic Dermatol.* 2006. Vol. 5, N 1. P. 48–52. doi: 10.1111/j.1473-2165.2006.00222.x
51. Dreno B., Tan J., Rivier M., et al. Adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel reduces the risk of atrophic scar formation in moderate inflammatory acne: a split-face randomized controlled trial // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017. Vol. 31, N 4. P. 737–742. doi: 10.1111/jdv.14026
52. Толстая А.И. Рубцы постакне: патогенез, типы, методы коррекции // *Cosmetic International.* 2011. № 1. С. 89–94.
53. Kang S., Lozada V.T., Bettoli V., et al. New atrophic acne scar classification: reliability of assessments based on size, shape, and number // *J Drugs Dermatol.* 2016. Vol. 15, N 6. P. 693–702.
54. Fabbrocini G., De Vita V., Pastore F., et al. Collagen induction therapy for the treatment of upper lip wrinkles // *J Dermatol Treat.* 2012. Vol. 23, N 2. P. 144–152. doi: 10.3109/09546634.2010.544709
55. Sobanko J.F., Alster T.S. Management of acne scarring, part I: a comparative review of laser surgical approaches // *Am J Clin Dermatol.* 2012. Vol. 13, N 5. P. 319–330. doi: 10.2165/11598910-000000000-00000
56. Harth Y., Eiman M., Ackerman E., Frank I. Depressed acne scars – effective, minimal downtime treatment with a novel smooth motion non-insulated microneedle radiofrequency technology // *J Cosmet Dermatol Sci Applic.* 2014. Vol. 4, N 3. P. 212–218. doi: 10.4236/jcdsa.2014.43029
57. Снарская Е.С., Корнева Л.В., Кряжева С.С. Комплексная терапия рубцовых изменений кожи с применением ферментных

препаратов // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. Т. 15, № 2. С. 28–32.

**58.** Флакс Г.А., Таганов А.В., Гладыко В.В. и др. Сравнительная оценка различных методов лечения келоидных и гипертрофических рубцов // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2012. № 3. С. 43–46.

**59.** Iriarte C., Awosika O., Rengifo-Pardo M., Ehrlich A. Review of applications of microneedling in dermatology // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017. Vol. 10. P. 289–298. doi: 10.2147/CCID.S142450

**60.** Aust M., Walezko N. [Acne scars and striae distensae: Effective treatment with medical skin needling. (In German)] // *Hautarzt*. 2015. Vol. 66, N 10. P. 748–752. doi: 10.1007/s00105-015-3662-5

**61.** Boen M., Jacob C. A review and update of treatment options using the acne scar classification system // *Dermatol Surg*. 2019. Vol. 45, N 3. P. 411–422. doi: 10.1097/DSS.0000000000001765

**62.** Ibrahim M.K., Ibrahim S.M., Salem A.M. Skin microneedling plus platelet-rich plasma versus skin microneedling alone in the treatment of atrophic post acne scars: a split face comparative study // *J Dermatol Treat*. 2017. Vol. 29, N 3. P. 281–286. doi: 10.1080/09546634.2017.1365111

**63.** Yang D., Chen M., Sun Y., et al. Microneedle-mediated transdermal drug delivery for treating diverse skin diseases // *Acta Biomater*. 2020. Vol. 121. P. 119–133. doi: 10.1016/j.actbio.2020.12.004

**64.** Villani A., Annunziata M.C., Luciano M.A., Fabbrocini G. Skin needling for the treatment of acne scarring: a comprehensive review // *J Cosmet Dermatol*. 2020. Vol. 19, N 9. P. 2174–2181. doi: 10.1111/jocd.13577

**65.** Singh A., Yadav S. Microneedling: Advances and widening horizons // *Indian Dermatol Online J*. 2016. Vol. 7, N 4. P. 244–254. doi: 10.4103/2229-5178.185468

**66.** Park J.Y., Lee E.G., Yoon M.S., Lee H.J. The efficacy and safety of combined microneedle fractional radiofrequency and subablative fractional radiofrequency for acne scars in Asian skin // *J Cosmet Dermatol*. 2015. Vol. 15, N 2. P. 102–107. doi: 10.1111/jocd.12195

**67.** Alessa D., Bloom J.D. Microneedling options for skin rejuvenation, including non-temperature-controlled fractional microneedle radiofrequency treatments // *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2020. Vol. 28, N 1. P. 1–7. doi: 10.1016/j.fsc.2019.09.001

**68.** Pathania V., Oberoi B., Bhatt S., Shankar P. Sindle-handed vampire facial: combining microneedling with platelet-rich plasma for single-hand use // *J Am Acad Dermatol*. 2021. Vol. 84, N 2. P. e77–78. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.013

**69.** Alster T.S., Graham P.M. Microneedling: a review and practical guide // *Dermatol Surg*. 2018. Vol. 44, N 3. P. 397–404. doi: 10.1097/DSS.0000000000001248

**70.** Taub A.F. The treatment of acne scars, a 30-year journey // *Am J Clin Dermatol*. 2019. Vol. 20, N 5. P. 683–690. doi: 10.1007/s40257-019-00451-9

**71.** Bhargava S., Cunha P.R., Lee J., Kroumpouzou G. Acne scarring management: systematic review and evaluation of the evidence // *Am J Clin Dermatol*. 2018. Vol. 19, N 4. P. 459–477. doi: 10.1007/s40257-018-0358-5

**72.** Alster T.S., Li M.K. Microneedling of scars: a large prospective study with long-term follow-up // *Plast Reconstr Surg*. 2020. Vol. 145, N 2. P. 358–364. doi: 10.1097/PRS.0000000000006462

**73.** Олисова О.Ю., Владимирова Е.В., Бабушкин А.М. Кожа и солнце // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. Т. 15, № 6. С. 57–62.

**74.** Al Qarqaz F., Al-Yousef A. Skin microneedling for acne scars associated with pigmentation in patients with dark skin // *J Cosmet Dermatol*. 2018. Vol. 17, N 3. P. 390–395. doi: 10.1111/jocd.12520

**75.** Dogra S., Yadav S., Sarangal R. Microneedling for acne scars in Asian skin type: an effective low cost treatment modality // *J Cosmet Dermatol*. 2014. Vol. 13, N 3. P. 180–187. doi: 10.1111/jocd.12095

**76.** Moftah N.H., El Khayyat M.A., Ragai M.H., Alaa H. Carboxytherapy versus skin microneedling in treatment of atrophic postacne scars: a comparative clinical, histopathological, and histometrical study // *Dermatol Surg*. 2018. Vol. 44, N 10. P. 1332–1341. doi: 10.1097/DSS.0000000000001560

**77.** Minh P.P., Bich D.D., Hai Van N.T., et al. Microneedling therapy for atrophic acne scar: effectiveness and safety in Vietnamese patients // *Open Access Maced J Med Sci*. 2019. Vol. 7, N 2. P. 293–297. doi: 10.3889/oamjms.2019.098

**78.** Bandral M.R., Padgavankar P.H., Japatti S.R., et al. Clinical evaluation of microneedling therapy in the management of facial scar: a prospective randomized study // *J Maxillofac Oral Surg*. 2019. Vol. 18, N 4. P. 572–578. doi: 10.1007/s12663-018-1155-7

**79.** Konicke K., Knabel M., Olasz E. Microneedling in dermatology: a review // *Plast Surg Nurs*. 2017. Vol. 37, N 3. P. 112–115. doi: 10.1097/PSN.0000000000000197

**80.** Kontochristopoulos G., Platsidaki E. Chemical peels in active acne and acne scars // *Clin Dermatol*. 2017. Vol. 35, N 2. P. 179–182. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.10.011

**81.** Rana S., Mendiratta V., Chander R. Efficacy of microneedling with 70% glycolic acid peel vs microneedling alone in treatment of atrophic acne scars—A randomized controlled trial // *J Cosmet Dermatol*. 2017. Vol. 16, N 4. P. 454–459. doi: 10.1111/jocd.12377

**82.** Sharad J. Combination of microneedling and glycolic acid peels for the treatment of acne scars in dark skin // *J Cosmet Dermatol*. 2011. Vol. 10, N 4. P. 317–323. doi: 10.1111/j.1473-2165.2011.00583.x

**83.** Saadawi A.N., Esawy A.M., Kandeel A.H., El-Sayed W. Microneedling by dermapen and glycolic acid peel for the treatment of acne scars: Comparative study // *J Cosmet Dermatol*. 2019. Vol. 18, N 1. P. 107–114. doi: 10.1111/jocd.12827

**84.** Ali B., ElMahdy N., Elfar N.N. Microneedling (Dermapen) and Jessner's solution peeling in treatment of atrophic acne scars: a comparative randomized clinical study // *J Cosmet Laser Ther*. 2019. Vol. 21, N 6. P. 357–363. doi: 10.1080/14764172.2019.1661490

**85.** Hashim P.W., Levy Z., Cohen J.L., Goldenberg G. Microneedling therapy with and without platelet-rich plasma // *Cutis*. 2017. Vol. 99, N 4. P. 239–242.

**86.** Chang H.C., Sung C.W., Lin M.H. Combination therapy with microneedling and platelet-rich plasma for acne scarring: a systematic review and meta-analysis // *Dermatol Surg*. 2020. Vol. 46, N 8. P. 1118–1122. doi: 10.1097/DSS.0000000000002033

**87.** Schoenberg E., O'Connor M., Wang J.V., et al. Microneedling and PRP for acne scars: A new tool in our arsenal // *J Cosmet Dermatol*. 2020. Vol. 19, N 1. P. 112–114. doi: 10.1111/jocd.12988

**88.** Amer A., Elhariy S., Al-Balat W. Combined autologous platelet-rich plasma with microneedling versus microneedling with non-cross-linked hyaluronic acid in the treatment of atrophic acne scars: Split-face study // *Dermatol Ther*. 2021. Vol. 34, N 1. P. e14457. doi: 10.1111/dth.14457

**89.** El-Domyati M., Abdel-Wahab H., Hossam A. Microneedling combined with platelet-rich plasma or trichloroacetic acid peeling for management of acne scarring: A split-face clinical and

histologic comparison // *J Cosmet Dermatol*. 2017. Vol. 17, N 1. P. 73–83. doi: 10.1111/jocd.12459

90. El-Domyati M., Moftah N.H., Nasif G.A., et al. Amniotic fluid-derived mesenchymal stem cell products combined with microneedling for acne scars: A split-face clinical, histological, and histometric study // *J Cosmet Dermatol*. 2019. doi: 10.1111/jocd.13039

91. Bhargava S., Kumar U., Varma K. Subcision and microneedling as an inexpensive and safe combination to treat atrophic acne scars in dark skin: a prospective study of 45 patients at a Tertiary Care Center // *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019. Vol. 12, N 8. P. 18–22.

92. Rullan P.P., Olson R., Lee K.C. A combination approach to treating acne scars in all skin types: carbolic chemical reconstruction of skin scars, blunt Bi-level cannula subcision, and microneedling: a case series // *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020. Vol. 13, N 5. P. 19–23.

93. Biesman B.S., Cohen J.L., DiBernardo B.E., et al. Treatment of atrophic facial acne scars with microneedling followed by polymethylmethacrylate-collagen gel dermal filler // *Dermatol Surg*. 2019. Vol. 45, N 12. P. 1570–1579. doi: 10.1097/DSS.0000000000001872

94. Von Dalwig-Nolda D.F., Ablon G. Safety and effectiveness of an automated microneedling device in improving acne scarring // *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020. Vol. 13, N 8. P. 17–22.

95. Keiran N., Ceperuelo-Mallafre V., Calvo E., et al. SUCNR1 controls an anti-inflammatory program in macrophages to regulate the

metabolic response to obesity // *Nat Immunol*. 2019. Vol. 20, N 5. P. 581–592. doi: 10.1038/s41590-019-0372-7

96. Van Diepen J.A., Robben J.H., Hooiveld G.J., et al. SUCNR1-mediated chemotaxis of macrophages aggravates obesity-induced inflammation and diabetes // *Diabetologia*. 2017. Vol. 60, N 7. P. 1304–1313. doi: 10.1007/s00125-017-4261-z

97. Mills E.L., Kelly B., Logan A., et al. Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages // *Cell*. 2016. Vol. 167, N 2. P. 457–470. doi: 10.1016/j.cell.2016.08.064

98. Maharjan A.S., Pilling D., Gomer R.H. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially regulate human fibrocyte differentiation // *PloS One*. 2011. Vol. 6, N 10. P. e26078. doi: 10.1371/journal.pone.0026078

99. Голуб Н.Ю., Панова О.С., Гурочкина Л.П., Санчес Е.А. Применение инъекционного препарата нового поколения HYALUAL в качестве эффективного редермализирующего средства в косметологической практике // *Инъекционные методы в косметологии*. 2014. № 4. С. 160–163.

100. Trong H.N., Phuong T., Van T.N., et al. The efficacy and safety of hyaluronic acid Microinjection for skin Rejuvenation in Vietnam // *Open Access Macedon J Med Sci*. 2019. Vol. 7, N 2. P. 234–236. doi: 10.3889/oamjms.2019.059

## REFERENCES

1. Goodman GJ. Treatment of acne scarring. *Inter J Dermatol*. 2011;50(10):1179–1194. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05029.x

2. Kruglova LS, Gryazeva NV, Talybova AM. Post-acne symptom-complex: methods of prevention and treatment. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;19(5):622–629. (In Russ).

3. Snarskaya ES, Vishnevskaya OA, Ostretsova MN. Rational therapy of acne and prevention of postacne symptom. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;18(2):108–109. (In Russ).

4. Dorozhenok IYu, Matushenko EN. Nosogenic mental disorders in patients with acne. *Mental Disorders in General Medicine*. 2009;(2):32–36. (In Russ).

5. Asif M, Kanodia S, Singh K. Combined autologous platelet-rich plasma with microneedling verses microneedling with distilled water in the treatment of atrophic acne scars: a concurrent split-face study. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(4):434–443. doi: 10.1111/jocd.12207

6. O'Brien CS, Jafferany M, Carniciu S, Abdelmaksoud A. Psychodermatology of acne: psychological aspects and effects of acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol*. 2020;20(4):1080–1083. doi: 10.1111/jocd.13765

7. Lepidoth M, Levi A. Post acne scars treatment – do picosecond lasers offer a superior non-ablative modality? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2687–2688. doi: 10.1111/jdv.17017

8. Nilforoushzadeh MA, Fakhim T, Heidari-Kharaji M, et al. Efficacy evaluation of Endolift-based Subcision on acne scar treatment. *J Cosmet Dermatol*. 2020. doi: 10.1111/jocd.13876

9. Borovaya A, Olisova O, Ruzicka T, Sardy M. Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? *Inter J Dermatol*. 2013;52(9):1040–1052. doi: 10.1111/ijd.12169

10. Tan J, Thiboutot D, Gollnick H, et al. Development of an atrophic acne scar risk assessment tool. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):1547–1554. doi: 10.1111/jdv.14325

11. Snarskaya ES. Complex therapy of aesthetic skin defects as a result of pathological fibrogenesis. *Consilium Medicum. Dermatology*. 2013;(2-3):15–20. (In Russ).

12. Dreno B, Khammari A, Orain N, et al. ECCA grading scale: an original validated acne scar grading scale for clinical practice in dermatology. *Dermatology*. 2007;214(1):46–51. doi: 10.1159/000096912

13. Achtyamov SN. Practical Dermatocosmetology. Acne, postacne scars and acne-like dermatoses. Moscow: Medicine; 2010. (In Russ).

14. Araviiskaya ER, Sokolovsky EV., eds. Guide to Dermatocosmetology. Saint Petersburg: Foliant; 2008. (In Russ).

15. Snarskaya ES, Kryazheva SS. Epigallokatechin-3-gallate (Egalohit) in the correction complex of postacne symptoms. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2010;13(6):46–50. (In Russ).

16. Olisova OYu, Andreeva EV. Once more about hyperpigmentation. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;17(2):20–24. (In Russ).

17. Tan JK, Tang J, Fung K, et al. Development and validation of a comprehensive acne severity scale. *J Cutan Med Surg*. 2007;11(6):211–216. doi: 10.2310/7750.2007.00037

18. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(3):162–169. doi: 10.4161/derm.1.3.9364

19. Szabo K, Kemeny L. Studying the genetic predisposing factors in the pathogenesis of acne vulgaris. *Human Immunol*. 2011;72(9):766–773. doi: 10.1016/j.humimm.2011.05.012

20. Lichtenberger R, Simpson MA, Smith C, et al. Genetic architecture of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(12):1978–1990. doi: 10.1111/jdv.14385

21. Golousenko IYu. Acne in women: etiological and pathogenetic mechanisms, diagnosis and treatment [dissertation abstract]. Moscow; 2014. (In Russ).

22. Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al.; European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(Suppl 1):1–29. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04374.x

23. Tolstaya AI. Combined method of treatment and rehabilitation of patients with papulopustular acne and atrophic post-acne scars [dissertation abstract]. Moscow; 2013. (In Russ).
24. Perlamutrov YuN, Olkhovskaya KB, Lyapon AO. Acne therapy in adolescent children. *Vestnik dermatologii i kosmetologii*. 2018;94(6):60–66. (In Russ).
25. Shavlovskaya OA. Therapy of asthenia and associated conditions with vitamin and mineral supplements. *Medical Council. Russian Journal*. 2015;(17):55–61. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2015-17-55-61
26. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, et al. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol*. 2011;131(2):363–370. doi: 10.1038/jid.2010.264
27. Tasoula E, Gregoriou S, Chalikias J, et al. The impact of acne vulgaris on quality of life and psychic health in young adolescents in Greece. Results of a population survey. *An Bras Dermatol*. 2012;87(6):862–869. doi: 10.1590/s0365-05962012000600007
28. Schrom K, Nagy T, Mostow E. Depression screening using health questionnaires in patients receiving oral isotretinoin for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):237–239. doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1148
29. Kang L, Liu J, An R, et al. Depression in patients with facial acne vulgaris and the influential factors. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2015;40(10):1115–1120. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2015.10.010
30. Zhiltsova EE, Ermoshina NP. Psychosomatic aspects quality life in patients with acne. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(S1):79–81. (In Russ).
31. Muzychenko HP, Kachuk MV. Features psychosomatic patients with acneiform dermatoses. *ARS MEDICA*. 2014;25(1):67–72. (In Russ).
32. Nguyen CM, Beroukhim K, Danesh MJ, et al. The psychosocial impact of acne, vitiligo, and psoriasis: a review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:383–392. doi: 10.2147/CCID.S76088
33. Kungurov NV, Zilberberg NV, Tolstaya AI, Kokhan MM. Pathogenetic and clinical basis of the effectiveness of combination therapy in patients with acne and post-acne. *Lechashiy vrach*. 2013;(10):24–28. (In Russ).
34. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med*. 2014;6(265):265sr6. doi: 10.1126/scitranslmed.3009337
35. Strong AL, Neumeister MW, Levi B. Stem cells and tissue engineering: regeneration of the skin and its contents. *Clin Plast Surg*. 2017;44(3):635–650. doi: 10.1016/j.cps.2017.02.020
36. Suskova VS, Pinson IYa, Olisova OYu. Immunopathological mechanisms of psoriasis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2006;4(1):68–70. (In Russ).
37. Olisova OYu, Teplyuk NP, Pinegin VB. Modern methods of psoriasis treatment. *Russian Journal of Medicine*. 2015;(9):483–486. (In Russ).
38. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:893080. doi: 10.1155/2010/893080
39. Portou MJ, Baker D, Abraham D, Tsui J. The innate immune system, toll-like receptors and dermal wound healing: A review. *Vascul Pharmacol*. 2015;71:31–36. doi: 10.1016/j.vph.2015.02.007
40. Roupe KM, Nybo M, Sjobring U, et al. Injury is a major inducer of epidermal innate immune responses during wound healing. *J Invest Dermatol*. 2010;130(4):1167–1177. doi: 10.1038/jid.2009.284
41. Huang C, Ogawa R. Pharmacological treatment for keloids. *Exp Opin Pharmacother*. 2013;14(15):2087–2100. doi: 10.1517/14656566.2013.826651
42. Kruglova LS, Stenko AG, Shmatova AA. On the issue of correction of hypertrophic and keloid cicatricial deformities. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2012;15(6):46–54. (In Russ).
43. Orekhova EM, Konchugova TV, Lukiyanova TV, et al. Application of the drug Longidaza 3000ME for diseases accompanied by pathology of connective tissue: a guide for doctors. Moscow; 2008. (In Russ).
44. Stoddard MA, Herrmann J, Moy L, Moy R. Improvement of atrophic acne scars in skin of color using topical synthetic Epidermal Growth Factor (EGF) serum: a pilot study. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(4):322–326.
45. Wang HB, Fang Y, Yu WR. [Advancement in the research of fractional carbon dioxide laser in treating burn scars. (In Chinese)]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2012;28(6):465–467.
46. Gafarov TYu, Enikeev DA, Idrisova LT, et al. Simulation of atrophic cicatricial skin defect in laboratory animals. *Advances in current natural sciences. Russian Journal*. 2013;(6):28–42. (In Russ).
47. Techieva SG. Combined use of placenta extract phoresis and laser technology in the correction of atrophic scars [dissertation abstract]. Moscow; 2016. (In Russ).
48. Fisenko GI. Correction of cicatricial changes in the skin of the face by the method of early repeated dermabrasion [dissertation abstract]. Moscow; 2005. (In Russ).
49. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(1):109–117. doi: 10.1067/mjd.2001.113451
50. Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring – a quantitative global scarring grading system. *J Cosmetic Dermatol*. 2006;5(1):48–52. doi: 10.1111/j.1473-2165.2006.00222.x
51. Dreno B, Tan J, Rivier M, et al. Adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel reduces the risk of atrophic scar formation in moderate inflammatory acne: a split-face randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(4):737–742. doi: 10.1111/jdv.14026
52. Tolstaya AI. Post-acne scars: pathogenesis, types, methods of correction. *Cosmetic International*. 2011;(1):89–94. (In Russ).
53. Kang S, Lozada VT, Bettoli V, et al. New atrophic acne scar classification: reliability of assessments based on size, shape, and number. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(6):693–702.
54. Fabbrocini G, De Vita V, Pastore F, et al. Collagen induction therapy for the treatment of upper lip wrinkles. *J Dermatol Treat*. 2012;23(2):144–152. doi: 10.3109/09546634.2010.544709
55. Sobanko JF, Alster TS. Management of acne scarring, part I: a comparative review of laser surgical approaches. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(5):319–330. doi: 10.2165/11598910-000000000-00000
56. Harth Y, Eiman M, Ackerman E, Frank I. Depressed acne scars – effective, minimal downtime treatment with a novel smooth motion non-insulated microneedle radiofrequency technology. *J Cosmet Dermatol Sci Applic*. 2014;4(3):212–218. doi: 10.4236/jcdsa.2014.43029
57. Snarskaya ES, Korneva LV, Kryazheva SS. Combined therapy of cicatricial changes in the skin using enzymatic drugs. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2012;15(2):28–32. (In Russ).

58. Flaks GA, Taganov VV, Gladko VV, et al. Comparative assessment of different treatments for keloid and hypertrophic scars. *Experimental and Clinical Dermatocosmetology. Russian Journal*. 2012;(3):43–46. (In Russ).
59. Iriarte C, Awosika O, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Review of applications of microneedling in dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:289–298. doi: 10.2147/CCID.S142450
60. Aust M, Walezko N. [Acne scars and striae distensae: Effective treatment with medical skin needling. (In German)]. *Hautarzt*. 2015;66(10):748–752. doi: 10.1007/s00105-015-3662-5
61. Boen M, Jacob C. A review and update of treatment options using the acne scar classification system. *Dermatol Surg*. 2019;45(3):411–422. doi: 10.1097/DSS.0000000000001765
62. Ibrahim MK, Ibrahim SM, Salem AM. Skin microneedling plus platelet-rich plasma versus skin microneedling alone in the treatment of atrophic post acne scars: a split face comparative study. *J Dermatol Treat*. 2017;29(3):281–286. doi: 10.1080/09546634.2017.1365111
63. Yang D, Chen M, Sun Y, et al. Microneedle-mediated transdermal drug delivery for treating diverse skin diseases. *Acta Biomater*. 2020;121:119–133. doi: 10.1016/j.actbio.2020.12.004
64. Villani A, Annunziata MC, Luciano MA, Fabbrocini G. Skin needling for the treatment of acne scarring: a comprehensive review. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(9):2174–2181. doi: 10.1111/jocd.13577
65. Singh A, Yadav S. Microneedling: Advances and widening horizons. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(4):244–254. doi: 10.4103/2229-5178.185468
66. Park JY, Lee EG, Yoon MS, Lee HJ. The efficacy and safety of combined microneedle fractional radiofrequency and subablative fractional radiofrequency for acne scars in Asian skin. *J Cosmet Dermatol*. 2015;15(2):102–107. doi: 10.1111/jocd.12195
67. Alessa D, Bloom JD. Microneedling options for skin rejuvenation, including non-temperature-controlled fractional microneedle radiofrequency treatments. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2020;28(1):1–7. doi: 10.1016/j.fsc.2019.09.001
68. Pathania V, Oberoi B, Bhatt S, Shankar P. Sindle-handed vampire facial: combining microneedling with platelet-rich plasma for single-hand use. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(2):e77–78. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.013
69. Alster TS, Graham PM. Microneedling: a review and practical guide. *Dermatol Surg*. 2018;44(3):397–404. doi: 10.1097/DSS.0000000000001248
70. Taub AF. The treatment of acne scars, a 30-year journey. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(5):683–690. doi: 10.1007/s40257-019-00451-9
71. Bhargava S, Cunha PR, Lee J, Kroumpouzou G. Acne scarring management: systematic review and evaluation of the evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(4):459–477. doi: 10.1007/s40257-018-0358-5
72. Alster TS, Li MK. Microneedling of scars: a large prospective study with long-term follow-up. *Plast Reconstr Surg*. 2020;145(2):358–364. doi: 10.1097/PRS.0000000000006462
73. Olisova OYu, Vladimirova EV, Babushkin AM. The skin and the sun. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2012;15(6):57–62. (In Russ).
74. Al Qarqaz F, Al-Yousef A. Skin microneedling for acne scars associated with pigmentation in patients with dark skin. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(3):390–395. doi: 10.1111/jocd.12520
75. Dogra S, Yadav S, Sarangal R. Microneedling for acne scars in Asian skin type: an effective low cost treatment modality. *J Cosmet Dermatol*. 2014;13(3):180–187. doi: 10.1111/jocd.12095
76. Moftah NH, El Khayyat MA, Ragai MH, Alaa H. Carboxy-therapy versus skin microneedling in treatment of atrophic postacne scars: a comparative clinical, histopathological, and histometrical study. *Dermatol Surg*. 2018;44(10):1332–1341. doi: 10.1097/DSS.0000000000001560
77. Minh PP, Bich DD, Hai Van NT, et al. Microneedling therapy for atrophic acne scar: effectiveness and safety in Vietnamese patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(2):293–297. doi: 10.3889/oamjms.2019.098
78. Bandral MR, Padgavankar PH, Japatti SR, et al. Clinical evaluation of microneedling therapy in the management of facial scar: a prospective randomized study. *J Maxillofac Oral Surg*. 2019;18(4):572–578. doi: 10.1007/s12663-018-1155-7
79. Konicke K, Knabel M, Olasz E. Microneedling in dermatology: a review. *Plast Surg Nurs*. 2017;37(3):112–115. doi: 10.1097/PSN.0000000000000197
80. Kontochristopoulos G, Platsidaki E. Chemical peels in active acne and acne scars. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):179–182. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.10.011
81. Rana S, Mendiratta V, Chander R. Efficacy of microneedling with 70% glycolic acid peel vs microneedling alone in treatment of atrophic acne scars-A randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16(4):454–459. doi: 10.1111/jocd.12377
82. Sharad J. Combination of microneedling and glycolic acid peels for the treatment of acne scars in dark skin. *J Cosmet Dermatol*. 2011;10(4):317–323. doi: 10.1111/j.1473-2165.2011.00583.x
83. Saadawi AN, Esawy AM, Kandeel AH, El-Sayed W. Microneedling by dermapen and glycolic acid peel for the treatment of acne scars: Comparative study. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(1):107–114. doi: 10.1111/jocd.12827
84. Ali B, ElMahdy N, Elfar NN. Microneedling (Dermapen) and Jessner's solution peeling in treatment of atrophic acne scars: a comparative randomized clinical study. *J Cosmet Laser Ther*. 2019;21(6):357–363. doi: 10.1080/14764172.2019.1661490
85. Hashim PW, Levy Z, Cohen JL, Goldenberg G. Microneedling therapy with and without platelet-rich plasma. *Cutis*. 2017;99(4):239–242.
86. Chang HC, Sung CW, Lin MH. Combination therapy with microneedling and platelet-rich plasma for acne scarring: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Surg*. 2020;46(8):1118–1122. doi: 10.1097/DSS.0000000000002033
87. Schoenberg E, O'Connor M, Wang JV, et al. Microneedling and PRP for acne scars: A new tool in our arsenal. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(1):112–114. doi: 10.1111/jocd.12988
88. Amer A, Elhariry S, Al-Balat W. Combined autologous platelet-rich plasma with microneedling versus microneedling with non-cross-linked hyaluronic acid in the treatment of atrophic acne scars: Split-face study. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14457. doi: 10.1111/dth.14457
89. El-Domyati M, Abdel-Wahab H, Hossam A. Microneedling combined with platelet-rich plasma or trichloroacetic acid peeling for management of acne scarring: A split-face clinical and histologic comparison. *J Cosmet Dermatol*. 2017;17(1):73–83. doi: 10.1111/jocd.12459
90. El-Domyati M, Moftah NH, Nasif GA, et al. Amniotic fluid-derived mesenchymal stem cell products combined with microneedling for acne scars: A split-face clinical, histological, and histometric study. *J Cosmet Dermatol*. 2019. doi: 10.1111/jocd.13039

91. Bhargava S, Kumar U, Varma K. Subcision and microneedling as an inexpensive and safe combination to treat atrophic acne scars in dark skin: a prospective study of 45 patients at a Tertiary Care Center. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(8):18–22.
92. Rullan PP, Olson R, Lee KC. A combination approach to treating acne scars in all skin types: carbolic chemical reconstruction of skin scars, blunt Bi-level cannula subcision, and microneedling: a case series. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(5):19–23.
93. Biesman BS, Cohen JL, DiBernardo BE, et al. Treatment of atrophic facial acne scars with microneedling followed by polymethylmethacrylate-collagen gel dermal filler. *Dermatol Surg*. 2019;45(12):1570–1579. doi: 10.1097/DSS.0000000000001872
94. Von Dalwig-Nolda DF, Ablon G. Safety and effectiveness of an automated microneedling device in improving acne scarring. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(8):17–22.
95. Keiran N, Ceperuelo-Mallafre V, Calvo E, et al. SUCNR1 controls an anti-inflammatory program in macrophages to regulate the metabolic response to obesity. *Nat Immunol*. 2019;20(5):581–592. doi: 10.1038/s41590-019-0372-7
96. Van Diepen JA, Robben JH, Hooiveld GJ, et al. SUCNR1-mediated chemotaxis of macrophages aggravates obesity-induced inflammation and diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(7):1304–1313. doi: 10.1007/s00125-017-4261-z
97. Mills EL, Kelly B, Logan A, et al. Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages. *Cell*. 2016;167(2):457–470. doi: 10.1016/j.cell.2016.08.064
98. Maharjan AS, Pilling D, Gomer RH. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially regulate human fibrocyte differentiation. *PLoS One*. 2011;6(10):e26078. doi: 10.1371/journal.pone.0026078
99. Golub NYu, Panova OS, Gurochikina LP, Sanches EA. Application of the new generation injection preparation HYALUAL as an effective redermalizing agent in cosmetology practice. *Injection Methods in Cosmetology. Russian Journal*. 2014;(4):160–163. (In Russ).
100. Trong HN, Phuong T, Van TN, et al. The efficacy and safety of hyaluronic acid Microinjection for skin Rejuvenation in Vietnam. *Open Access Macedon J Med Sci*. 2019;7(2):234–236. doi: 10.3889/oamjms.2019.059

## ОБ АВТОРАХ

\* **Быканов Александр Сергеевич**, аспирант;  
адрес: Российская Федерация, 119992, Москва,  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;  
e-mail: doctor.bykanov@mail.ru

**Снарская Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;  
eLibrary SPIN: 3785-7859;  
e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку

## AUTHORS INFO

\* **Aleksandr S. Bykanov**, Graduate Student;  
address: 8-2, Trubetskaya street, Moscow, 119992, Russia;  
e-mail: doctor.bykanov@mail.ru

**Elena S. Snarskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;  
eLibrary SPIN: 3785-7859;  
e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

\* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61472>

## Отсроченная воспалительная реакция на филлеры на основе гиалуроновой кислоты на фоне гриппоподобного заболевания

© Е.В. Иконникова<sup>1,2</sup>, Н.Е. Мантурова<sup>2,3</sup>, Л.С. Круглова<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Институт пластической хирургии и косметологии, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Традиционно считается, что воспалительные реакции с отсроченным началом, возникающие вследствие применения филлеров на основе гиалуроновой кислоты (ГК), входят в категорию редких осложнений. Однако в последние годы в связи с возрастающей популярностью инъекционных процедур подобные реакции стали наблюдаться всё чаще, что обращает на себя внимание как научного сообщества, так и клиницистов.

Представлен клинический случай позднего (спустя 7 мес) воспалительного ответа на введение филлера ГК в область обеих носослезных борозд у пациентки после острой респираторной вирусной инфекции, перенесённой через 3 мес после процедуры. Описана диагностика и тактика проведённой терапии. Рассматриваются проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и терапии подобных реакций.

Подобные воспалительные реакции могут возникать с любым наполнителем ГК, но их частота варьирует в зависимости от разных факторов. Своевременное выявление и правильное лечение позволяют успешно устранить воспалительную реакцию в течение нескольких дней.

**Ключевые слова:** гиалуроновая кислота; филлеры; осложнения; иммунный ответ; воспаление; инъекции.

### Для цитирования:

Иконникова Е.В., Мантурова Н.Е., Круглова Л.С. Отсроченная воспалительная реакция на филлеры на основе гиалуроновой кислоты на фоне гриппоподобного заболевания // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 1. С. 93–100.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61472>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61472>

## Delayed inflammatory reaction of hyaluronic acid fillers against the background of flu-like illness

© Evgeniya V. Ikonnikova<sup>1,2</sup>, Natalia E. Manturova<sup>2,3</sup>, Larisa S. Kruglova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

Traditionally, it is considered that inflammatory reactions with delayed onset that occur due to the use of fillers based on hyaluronic acid (HA) are included in the category of rare complications. But in recent years, due to the increasing popularity of injection procedures, such reactions have become more common, which attracts the attention of both the scientific community and clinicians.

This article presents a clinical case of a late inflammatory response, describes the diagnosis and tactics of therapy, and provides an overview of the etiology, pathogenesis, diagnosis, and therapy of such reactions. 7 months ago, HA filler was injected into the area of both tear troughs. 3 months after the procedure, the patient underwent acute respiratory viral infection, against which for the first time she noted the sudden appearance of inflammation. 3 months after the first episode of an inflammatory reaction in the tear troughs, against the background of acute pharyngitis, its relapse occurred, accompanied by similar symptoms.

Similar inflammatory reactions can occur with any HA filler, but their frequency may vary depending on various factors. Timely detection and proper treatment can successfully eliminate the inflammatory reaction within a few days.

**Keywords:** hyaluronic acid; fillers; complications; immune response; inflammation; injections.

### For citation:

Ikonnikova EV, Manturova NE, Kruglova LS. Delayed inflammatory reaction of hyaluronic acid fillers against the background of flu-like illness. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(1):93–100. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv61472>

Гиалуроновая кислота (ГК) является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса дермы. Она может быть модифицирована с образованием высоковязкого геля, в котором молекулы ГК стабилизируются, т.е. сшиваются поперечно с помощью специализированных агентов, например бутандиолдиглицидовым эфиром (butanediol diglycidyl ether, BDDE).

Таким образом, происходит образование трёхмерной сети, которая обеспечивает высокую степень устойчивости к природной ферментативной резорбции, что позволяет находиться наполнителю в тканях в течение долгого срока, обеспечивая коррекцию дефектов мягких тканей и улучшая контуры лица.

Эстетические процедуры с использованием таких наполнителей являются второй по популярности косметологической процедурой, и частота их применения неуклонно возрастает [1]. Этому способствует относительная простота применения филлеров в сочетании с быстротой достижения желаемого эстетического улучшения и его наглядностью. Несмотря на высокий профиль безопасности процедуры, в научных публикациях периодически сообщается о разных побочных эффектах той или иной степени тяжести [2–5].

Ранние побочные явления чаще всего включают в себя экхимозы, гематомы, эритему и посттравматическую отёчность и склонны исчезать в течение нескольких дней. Реакции гиперчувствительности в зависимости от времени их начала можно разделить на острые или замедленные [6].

Реакции гиперчувствительности I типа возникают в течение нескольких минут или часов после инъекции из-за иммунного ответа на кожный наполнитель, опосредованного иммуноглобулином E (IgE) [3]. Они могут проявляться в виде ангионевротического отёка или анафилактической реакции как после первоначального, так и многократного введения филлера [7, 8].

Реакции гиперчувствительности замедленного типа IV характеризуются изменением цвета (чаще всего в виде эритемы), возникновением уплотнения тканей, отёка и появлением болезненных подкожных узелков. Они опосредуются Т-лимфоцитами, а не антителами. Возникают через 48–72 ч после инъекции, но также могут проявляться через несколько недель и месяцев, сохраняясь продолжительное время [3, 9].

Несмотря на то, что этиология гиперчувствительности замедленного типа в отношении наполнителей ГК до конца не изучена, в число предполагаемых триггеров включают инфекции и травмы, активный синусит, некачественную продукцию, комбинацию различных филлеров в одном регионе, стоматологические процедуры, особенности наполнителя и его свойства, а также саму технику инъекции (например, объём филлера, повторное введение и внутримышечную имплантацию) [2, 10–13].

Согласно наблюдениям последних лет, отмечается, что различные филлеры на основе ГК связаны с разной

частотой возникновения гиперчувствительности замедленного типа [14].

Подобные клинические случаи вызывают широкий интерес как у клиницистов, так и у производителей, обсуждаются на многих специализированных конференциях, а также в научной литературе. Тем не менее точные этиология и патогенез возникновения подобных реакций до сих пор не определены, так же как и тактика их терапии и профилактики.

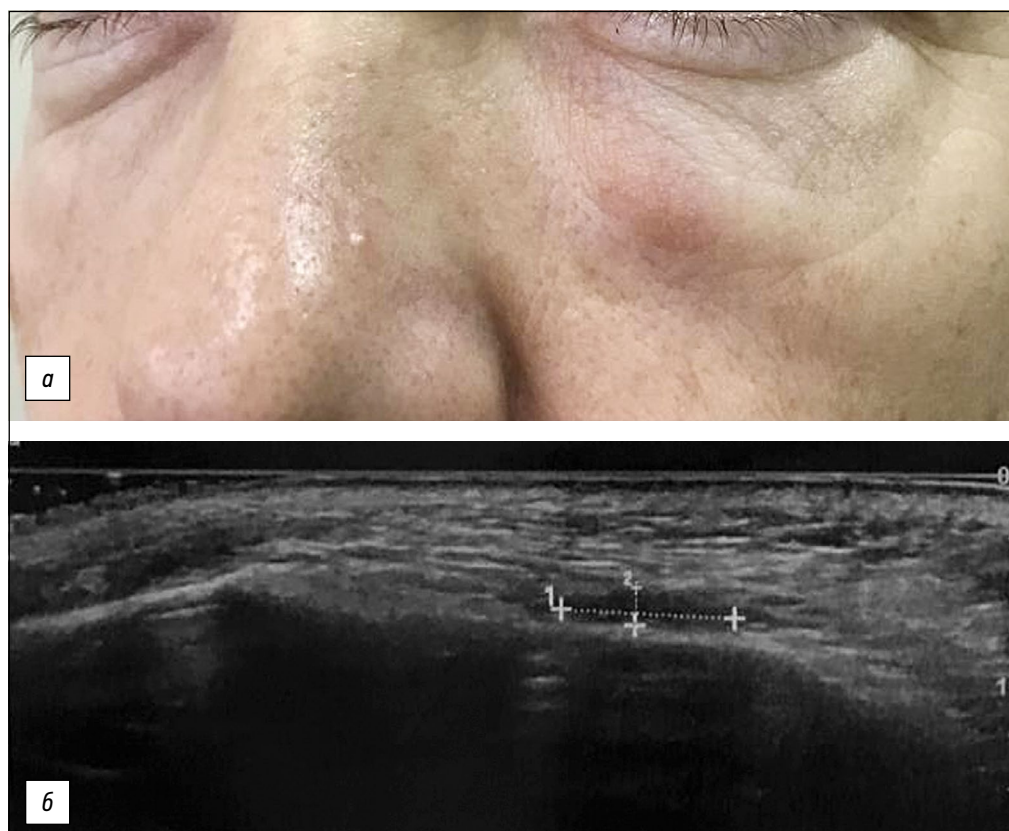
Приводим случай клинического наблюдения отсроченной воспалительной реакции на филлеры на основе ГК на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ).

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка В., 53 года. Обратилась в отделение дерматологии и косметологии АО «Институт пластической хирургии и косметологии» (Москва) с жалобами на отёк, уплотнение, покраснение, боль в области обеих носослезных борозд (преимущественно слева) после введения филлера ГК (**рис. 1, а**).

*Из анамнеза* (со слов пациентки): 7 мес назад в область обеих носослезных борозд с помощью иглы был введён 1 мл филлера ГК европейского производителя. Подобную процедуру проводили впервые. Аллергоанамнез не отягощён. После процедуры пациентка не отмечала каких-либо нежелательных явлений. Через 3 мес после процедуры пациентка перенесла ОРВИ, на фоне которой впервые отметила внезапное появление отёка, боли, покраснения и уплотнения в области носослезных борозд, преимущественно слева. В связи с возникшим состоянием за врачебной помощью не обращалась, так как ей были назначены антибиотики широкого спектра действия по поводу респираторных осложнений после ОРВИ. На фоне проводимой терапии и улучшения общего состояния отмечалось разрешение негативной симптоматики в области введённого филлера. Через 3 мес после первого эпизода воспалительной реакции на фоне острого фарингита развился рецидив воспаления в области носослезных борозд с аналогичной симптоматикой. Лечилась самостоятельно без применения антибиотиков. Купирование яркой симптоматики в области введения филлера на фоне общего выздоровления сопровождалось появлением локализованного уплотнения (слева) и изменением цвета эритемы на более тёмный. Спустя 1 мес данная симптоматика сохранялась, и пациентка обратилась в нашу клинику.

*Объективно*: на момент осмотра наблюдается безболезненный локализованный слабовыраженный отёк в проекции носослезной борозды слева, где пальпаторно определяется участок уплотнения продолговатой формы, не спаянный с окружающими тканями, без флюктуации, размером 1×1,5 см. На кожных покровах в области воспаления отмечается эритема умеренной интенсивности. Область левой носослезной борозды без изменений.



**Рис. 1.** Пациентка В., 53 года, диагноз: L08.9 Местная инфекция кожи и подкожной клетчатки неуточнённая; T81.9 Осложнение процедуры неуточнённое. Отёк и эритема в области носослёзной борозды слева: *а* — на момент обращения в клинику; *б* — ультразвуковое исследование кожи и мягких тканей в области левой носослёзной борозды.

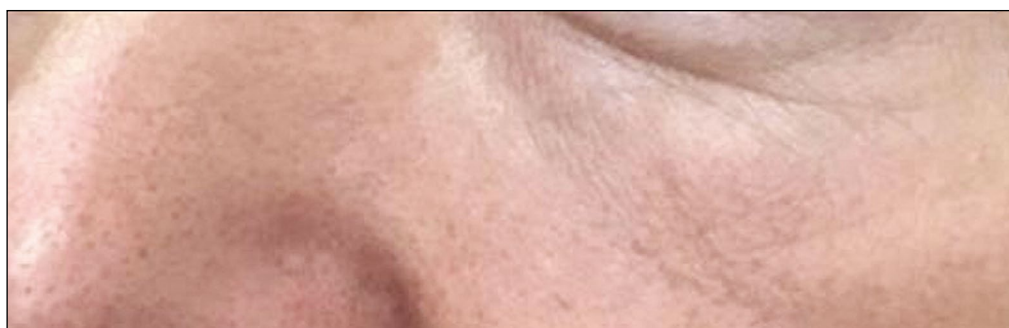
**Fig. 1.** Patient B., 53 years old, diagnosis: L08.9 Local infection of the skin and subcutaneous tissue, unspecified; T81.9 Complication of procedure, unspecified Edema and erythema in the area of the nasolacrimal groove on the left: *a* — at the time of going to the clinic; *b* — ultrasound examination of the skin and soft tissues in the area of the left nasolacrimal groove.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) в проекции носослёзных борозд наднадкостнично определяются анэхогенные включения препарата, характерные для препаратов на основе ГК по УЗ-картине, с признаками перифокального фиброза: справа 5,8×1,4 мм, слева 8,2×1,8 мм. УЗ-признаков отёчно-инфильтративных изменений тканей не выявлено (**рис. 1, б**).

Диагноз: L08.9 Местная инфекция кожи и подкожной клетчатки неуточнённая. T81.9 Осложнение процедуры неуточнённое.

Лечение: антибиотик широкого спектра действия (амоксциллин + клавулановая кислота в дозе 875 мг / 125 мг 2 раза/сут, 10 дней). На 4-е сут продолжающейся антибиотикотерапии была произведена ферментная резорбция филлера гиалуронидазой с обеих сторон в разведении 3000 МЕ на 4 мл физиологического раствора техникой множественных вколов и широкой инфильтрацией (однократно).

Контрольное УЗИ по окончании лечения не обнаружило признаков воспаления и остаточных фрагментов филлера (**рис. 2**).



**Рис. 2.** Та же пациентка. Область носослёзной борозды слева через 3 нед. после окончания терапии.

**Fig. 2.** The same patient. The area of the nasolacrimal groove on the left 3 weeks after the end of therapy.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Воспалительные реакции с отсроченным началом — редкий вид осложнений, который может возникнуть после инъекций филлеров ГК. Причина может иметь инфекционную или иммуноопосредованную природу, а к манифестации приводят такие, в частности, факторы, как гриппоподобные заболевания [3, 15–17]. Тем не менее чёткая зависимость от каких-либо факторов пока не определена.

Гиперчувствительность замедленного IV типа является наиболее вероятным объяснением наблюдаемых событий с поздним началом после введения филлеров ГК [17]. Этот редкий системный ответ инициируется Т-лимфоцитами и опосредуется CD4<sup>+</sup>-клетками. Реакция проявляется в виде стойкого отёка с чёткой локализацией в обработанной области, иногда сопровождается воспалительными узелками [3, 4, 18]. Гранулёма инородного тела может быть заподозрена у данной пациентки по характеру клинической картины — длительно существующему плотному безболезненному участку, не флюктуирующему и не спаянному с окружающими тканями, что подтвердило УЗИ (перифокальные фиброзные изменения).

Согласно проведённому анализу литературы, ещё 10 лет назад описание подобных осложнений имело единичный характер. Но поскольку число инъекционных процедур в последние годы неуклонно растёт, ожидаемо возрастает и количество связанных с ними осложнений, оценка и систематизация которых представляет несомненный интерес для научного сообщества и практикующих врачей [19].

Гиперчувствительность замедленного типа может возникать в разные сроки — от нескольких недель и месяцев до года и более. Её возникновение предсказать невозможно, и это может произойти как у пациентов, имевших опыт введения филлера, так и у первичных. Опубликовано несколько отчётов о случаях, в которых авторы пытались понять этиологию возникших осложнений [7, 10, 20–23]. Хотя побочные эффекты такого рода могут возникать при введении любого наполнителя ГК, некоторые авторы предполагают, что их частота может различаться для филлеров разных производителей [22].

Большинство наполнителей ГК традиционно характеризуются как неиммуногенные, биосовместимые и нетоксичные имплантаты, состоящие из гиалуроната натрия неживотного происхождения, поперечно сшитого 1,4-бутандиолдиглицидиловым эфиром [24, 25]. Однако технология сшивки различается у разных производителей. Основываясь на доклинических данных, некоторые авторы высказывают мнение, что не рекомендуется изменять молекулу ГК до такой степени, чтобы она не распознавалась иммунной системой как ГК и таким образом приводила к потенциальному возникновению реакции на инородное тело [26].

Тем не менее общепринятый предел степени модификации ГК до сих пор не определён. Дополнительные факторы, связанные с наполнителем, которые предположительно могут оказывать влияние на воспалительную активность, включают наличие разных примесей, получаемых в результате процессов сшивки и биоферментации, более высокую концентрацию ГК и характеристики частиц наполнителя (размер, поверхность и их заряд) [20, 25, 27]. Однако, поскольку производственные технологии остаются конфиденциальными, и компании-производители их не разглашают, можно только предполагать их влияние на возникновение осложнений, связанных с наполнителем [22].

Отсроченные осложнения особенно трудно диагностировать, потому что с момента последней процедуры часто проходит много времени, и дифференциальный диагноз может представлять трудности [28]. Ультразвуковая визуализация считается диагностическим золотым стандартом из-за способности определять точное расположение гранулём и остатков филлера по отношению к другим структурам, а также определять характер и плотность состава наполнителя [29–31]. Это представляется особенно важным, так как ограничением для максимально точной диагностики служит отказ пациентов от гистологического анализа для выявления макрофагов, многоядерных гигантских клеток, гистиоцитов и лимфоцитарных инфильтратов и, таким образом, подтверждения гранулематозной реакции на ГК.

Биопсию проводят крайне редко из-за желания пациентов минимально инвазивно провести диагностику.

Диагностика гранулём была предложена в литературе многими авторами. Большинство из них подчеркивают необходимость первоначального исключения флюктуации как симптома гнойного воспаления, при наличии которого требуется проведение вскрытия и дренирования содержимого с последующим культуральным исследованием [32, 33].

В настоящее время известны разные варианты терапии реакций гиперчувствительности замедленного типа [12, 34, 35], в частности антибиотикотерапия, внутривенные инъекции гиалуронидазы, пероральные кортикостероиды, однако до сих пор отсутствует единый общепризнанный поэтапный алгоритм лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поздний воспалительный ответ возникает в отсроченном временном периоде после инъекции ГК и проявляется в виде диффузного, плотного, эритематозного, нефлюктуирующего участка воспаления в областях, содержащих наполнитель. Как правило, общее состояние пациентов остаётся удовлетворительным.

Такие реакции могут возникать с любым наполнителем ГК, но их частота может варьировать в зависимости от разных факторов.

Своевременное выявление и правильное лечение позволяют успешно устранить воспалительную реакцию в течение нескольких дней. При отсутствии формирования гранулём подобные реакции могут разрешиться самостоятельно, особенно возникшие впервые, но в большинстве случаев требуется применение пероральных стероидов для быстрого, стойкого улучшения и снижения риска возникновения рецидива. Лечение гранулём, а также рецидивирование воспаления дополнительно требует проведения инъекций гиалуронидазы для их успешного разрешения и резорбции остатков филлера ГК.

Пациенты должны быть проинформированы обо всех возможных редких побочных явлениях перед началом лечения, а врачи должны уметь обеспечить быструю и правильную терапию в случае необходимости.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** *Е.В. Иконникова* — концепция работы, набор пациентов, написание текста статьи, редактирование, оформление статьи для публикации; *Л.С. Круглова, Н.Е. Мантурова* — концепция работы, редактирование. Все авторы

подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Согласие пациентов.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

## ADDITIONAL INFO

**Funding source.** This work was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** *E.V. Ikonnikova* — concept of study, recruitment of patients, writing the text of the article, editing, the design of the article for publication; *L.S. Kruglova, N.E. Manturova* — concept of work, editing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Patients permission.** The patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in depersonalized form in the journal «Russian journal of skin and venereal diseases».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Procedural Statistics. Cosmetic surgery national data bank statistics. Surgery ASoAP; 2019. Available from: <http://www.surgery.org/media/statistics>
2. Alijotas-Reig J., Fernandez-Figueras M.T., Puig L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers // *Semin Arthritis Rheum*. 2013. Vol. 43, N 2. P. 241–258. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.02.001
3. Funt D., Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013. Vol. 6. P. 295–316. doi: 10.2147/CCID.S50546
4. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part I // *Aesthet Surg J*. 2013. Vol. 33, N 4. P. 561–575. doi: 10.1177/1090820X13484492
5. Иконникова Е.В., Круглова Л.С. Рецидивирующая воспалительная реакция после коррекции носослезной борозды филлером на основе гиалуроновой кислоты: клинический случай // *Клиническая дерматология и венерология*. 2020. Т. 19, №4. С. 558–562.
6. Rzany B., DeLorenzi C. Understanding, avoiding, and managing severe filler complications // *Plast Reconstr Surg*. 2015. Vol. 136, N 5. P. 196–203. doi: 10.1097/PRS.0000000000001760
7. Alijotas-Reig J., Fernandez-Figueras M.T., Puig L. Late-onset inflammatory adverse reactions related to soft tissue filler injections // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013. Vol. 45, N 1. P. 97–108. doi: 10.1007/s12016-012-8348-5
8. Dayan S.H. Complications from toxins and fillers in the dermatology clinic: recognition, prevention, and treatment // *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2013. Vol. 21, N 4. P. 663–673. doi: 10.1016/j.fsc.2013.07.008
9. Arron S.T., Neuhaus I.M. Persistent delayed-type hypersensitivity reaction to injectable non-animal-stabilized hyaluronic acid // *J Cosmet Dermatol*. 2007. Vol. 6, N 3. P. 167–171. doi: 10.1111/j.1473-2165.2007.00331.x
10. Rongioletti F. Granulomatous reactions from aesthetic dermal micro-implants // *Ann Dermatol Venerol*. 2008. Vol. 135, N 1 (Pt 2). P. 1559–65. doi: 10.1016/S0151-9638(08)70213-8
11. Funt D., Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches // *Plast Surg Nurs*. 2015. Vol. 35, N 1. P. 13–32. doi: 10.1097/PSN.0000000000000087
12. Beleznyay K., Carruthers J.D., Carruthers A., et al. Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/ml hyaluronic acid filler: cause and management // *Dermatol Surg*. 2015. Vol. 41, N 8. P. 929–939. doi: 10.1097/DSS.0000000000000418
13. De Bouille K., Heydenrych I. Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015. Vol. 8. P. 205–214. doi: 10.2147/CCID.S80446
14. Sadeghpour M., Quatrano N.A., Bonati L.M., et al. Delayed-onset nodules to differentially crosslinked hyaluronic acids: comparative incidence and risk assessment // *Dermatol Surg*. 2019. Vol. 45, N 8. P. 1085–1094. doi: 10.1097/DSS.0000000000001814
15. Ozturk C.N., Li Y., Tung R., et al. Complications following injection of soft-tissue fillers // *Aesthet Surg J*. 2013. Vol. 33, N 6. P. 862–877. doi: 10.1177/1090820X13493638
16. Lemperele G., Gauthier-Hazan N. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 2. Treatment options //

Plast Reconstr Surg. 2009. Vol. 123, N 6. P. 1864–1873. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181858f4f

17. Bhojani-Lynch T. Late-onset inflammatory response to hyaluronic acid dermal fillers // *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017. Vol. 5, N 12. P. e1532. doi: 10.1097/GOX.0000000000001532

18. Al-Shraim M., Jaragh M., Geddie W. Granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid (Restylane) diagnosed by fine needle biopsy // *J Clin Pathol*. 2007. Vol. 60, N 9. P. 1060–1061. doi: 10.1136/jcp.2007.048330

19. Artzi O., Cohen J.L., Dover J.S., et al. Delayed inflammatory reactions to hyaluronic acid fillers: a literature review and proposed treatment algorithm // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020. Vol. 13. P. 371–378. doi: 10.2147/CCID.S247171

20. Lee J.M., Kim Y.J. Foreign body granulomas after the use of dermal fillers: pathophysiology, clinical appearance, histologic features, and treatment // *Arch Plast Surg*. 2015. Vol. 42, N 2. P. 232–239. doi: 10.5999/aps.2015.42.2.232

21. Hatcher J.L., Goldman N.D. Recognition and treatment of non-infectious hyaluronic acid reactions // *J Dermatolog Treat*. 2014. Vol. 25, N 6. P. 513–515. doi: 10.3109/09546634.2012.703307

22. Artzi O., Loizides C., Verner I., Landau M. Resistant and recurrent late reaction to hyaluronic acid-based gel // *Dermatol Surg*. 2016. Vol. 42, N 1. P. 31–37. doi: 10.1097/DSS.0000000000000562

23. Bitterman-Deutsch O., Kogan L., Nasser F. Delayed immune mediated adverse effects to hyaluronic acid fillers: report of five cases and review of the literature // *Dermatol Rep*. 2015. Vol. 7, N 1. P. 5851. doi: 10.4081/dr.2015.5851

24. Sanchez O., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C., et al. Study of biomaterial-induced macrophage activation, cell-mediated immune response and molecular oxidative damage in patients with dermal bioimplants // *Immunobiology*. 2012. Vol. 217, N 1. P. 44–53. doi: 10.1016/j.imbio.2011.08.003

25. Romagnoli M., Belmontesi M. Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice // *Clin Dermatol*. 2008. Vol. 26, N 2. P. 123–159. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.09.001

26. Tezel A., Fredrickson G.H. The science of hyaluronic acid

dermal fillers // *J Cosmet Laser Ther*. 2008. Vol. 10, N 1. P. 35–42. doi: 10.1080/14764170701774901

27. Friedman P.M., Mafong E.A., Kauvar A.N., Geronemus R.G. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation // *Dermatol Surg*. 2002. Vol. 28, N 6. P. 491–494. doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.01251.x

28. Tseng C.H., Chen A.M., Chang J.Y. Hyaluronic acid injection-induced delayed-onset foreign body granuloma // *J Dental Sci*. 2015. Vol. 10, N 3. P. 341–343. doi: 10.1016/j.jds.2015.03.008

29. Cassuto D., Sundaram H. A problem-oriented approach to nodular complications from hyaluronic acid and calcium hydroxylapatite fillers: classification and recommendations for treatment // *Plast Reconstr Surg*. 2013. Vol. 132, N 2. P. 48–58. doi: 10.1097/PRS.0b013e31829e52a7

30. Иконникова Е.В., Круглова Л.С., Зубарев А.В. и др. Применение ультразвука для дифференциальной диагностики осложнений после контурной инъекционной пластики: клинический случай // *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2019. №3. С. 70–74. doi: 10.17116/plast.hirurgia201903170

31. Иконникова Е.В., Зубарев А.В., Поткин С.Б., Гаранкин Н.А. Ультразвуковая диагностика и терапия в косметологической практике // *Физиотерапевт*. 2019. №4. С. 72–75.

32. Chiang Y.Z., Pierone G., Al-Niimi F. Dermal fillers: pathophysiology, prevention and treatment of complications // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017. Vol. 31, N 3. P. 405–413. doi: 10.1111/jdv.13977

33. Hartmann D., Ruzicka T., Gauglitz G.G. Complications associated with cutaneous aesthetic procedures // *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015. Vol. 13, N 8. P. 778–786. doi: 10.1111/ddg.12757

34. Snozzi P., van Loghem J.A. Complication management following rejuvenation procedures with hyaluronic acid fillers – an algorithm-based approach // *Plas Reconstr Surg Glob Open*. 2018. Vol. 6, N 12. P. e2061. doi: 10.1097/GOX.0000000000002061

35. Иконникова Е.В., Круглова Л.С. Отсроченный иммуновоспалительный ответ после введения филлера на основе гиалуроновой кислоты: клинический случай // *Фарматека*. 2019. №8. С. 88–91. doi: 10.18565/pharmateca

## REFERENCES

1. Procedural Statistics. Cosmetic surgery national data bank statistics. Surgery ASoAP; 2019. Available from: <http://www.surgery.org/media/statistics>
2. Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):241–258. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.02.001
3. Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:295–316. doi: 10.2147/CCID.S50546
4. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part I. *Aesthet Surg J*. 2013;33(4):561–575. doi: 10.1177/1090820X13484492
5. Ikonnikova EV, Kruglova LS. Recurrent inflammatory reaction after correction of the nasolacrimal furrow with a filler based on hyaluronic acid: a clinical case. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;19(4):558–662. (In Russ).
6. Rzany B, DeLorenzi C. Understanding, avoiding, and managing severe filler complications. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(5):196–203. doi: 10.1097/PRS.0000000000001760
7. Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Late-onset inflammatory adverse reactions related to soft tissue filler injections. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(1):97–108. doi: 10.1007/s12016-012-8348-5
8. Dayan SH. Complications from toxins and fillers in the dermatology clinic: recognition, prevention, and treatment. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2013;21(4):663–673. doi: 10.1016/j.fsc.2013.07.008
9. Arron ST, Neuhaus IM. Persistent delayed-type hypersensitivity reaction to injectable non-animal-stabilized hyaluronic acid. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(3):167–171. doi: 10.1111/j.1473-2165.2007.00331.x
10. Rongioletti F. Granulomatous reactions from aesthetic dermal micro-implants. *Ann Dermatol Venerol*. 2008;135(1 Pt 2):1S59–65. doi: 10.1016/S0151-9638(08)70213-8
11. Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Plast Surg Nurs*. 2015;35(1):13–32. doi: 10.1097/PSN.0000000000000087
12. Beleznay K, Carruthers JD, Carruthers A, et al. Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/ml hyaluronic acid

filler: cause and management. *Dermatol Surg.* 2015;41(8):929–939. doi: 10.1097/DSS.0000000000000418

13. De Boulle K, Heydenrych I. Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2015;8:205–214. doi: 10.2147/CCID.S80446

14. Sadeghpour M, Quatrano NA, Bonati LM, et al. Delayed-onset nodules to differentially crosslinked hyaluronic acids: comparative incidence and risk assessment. *Dermatol Surg.* 2019;45(8):1085–1094. doi: 10.1097/DSS.0000000000001814

15. Ozturk CN, Li Y, Tung R, et al. Complications following injection of soft-tissue fillers. *Aesthet Surg J.* 2013;33(6):862–877. doi: 10.1177/1090820X13493638

16. Lemperle G, Gauthier-Hazan N. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 2. Treatment options. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(6):1864–1873. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181858f4f

17. Bhojani-Lynch T. Late-onset inflammatory response to hyaluronic acid dermal fillers. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017;5(12):e1532. doi: 10.1097/GOX.0000000000001532

18. Al-Shraim M, Jaragh M, Geddie W. Granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid (Restylane) diagnosed by fine needle biopsy. *J Clin Pathol.* 2007;60(9):1060–1061. doi: 10.1136/jcp.2007.048330

19. Artzi O, Cohen JL, Dover JS, et al. Delayed inflammatory reactions to hyaluronic acid fillers: a literature review and proposed treatment algorithm. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2020;13:371–378. doi: 10.2147/CCID.S247171

20. Lee JM, Kim YJ. Foreign body granulomas after the use of dermal fillers: pathophysiology, clinical appearance, histologic features, and treatment. *Arch Plast Surg.* 2015;42(2):232–239. doi: 10.5999/aps.2015.42.2.232

21. Hatcher JL, Goldman ND. Recognition and treatment of non-infectious hyaluronic acid reactions. *J Dermatolog Treat.* 2014;25(6):513–515. doi: 10.3109/09546634.2012.703307

22. Artzi O, Loizides C, Verner I, Landau M. Resistant and recurrent late reaction to hyaluronic acid-based gel. *Dermatol Surg.* 2016;42(1):31–37. doi: 10.1097/DSS.0000000000000562

23. Bitterman-Deutsch O, Kogan L, Nasser F. Delayed immune mediated adverse effects to hyaluronic acid fillers: report of five cases and review of the literature. *Dermatol Rep.* 2015;7(1):5851. doi: 10.4081/dr.2015.5851

24. Sanchez O, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. Study of biomaterial-induced macrophage activation, cell-mediated

immune response and molecular oxidative damage in patients with dermal bioimplants. *Immunobiology.* 2012;217(1):44–53. doi: 10.1016/j.imbio.2011.08.003

25. Romagnoli M, Belmontesi M. Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice. *Clin Dermatol.* 2008;26(2):123–159. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.09.001

26. Tezel A, Fredrickson GH. The science of hyaluronic acid dermal fillers. *J Cosmet Laser Ther.* 2008;10(1):35–42. doi: 10.1080/14764170701774901

27. Friedman PM, Mafong EA, Kauvar AN, Geronemus RG. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg.* 2002;28(6):491–494. doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.01251.x

28. Tseng CH, Chen AM, Chang JY. Hyaluronic acid injection-induced delayed-onset foreign body granuloma. *J Dental Sci.* 2015;10(3):341–343. doi: 10.1016/j.jds.2015.03.008

29. Cassuto D, Sundaram H. A problem-oriented approach to nodular complications from hyaluronic acid and calcium hydroxylapatite fillers: classification and recommendations for treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(2):48–58. doi: 10.1097 / PRS.0b013e31829e52a7

30. Ikonnikova EV, Kruglova LS, Zubarev AV, et al. Application of ultrasound for differential diagnosis of complications after contour injection plastic surgery: a clinical case. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine.* 2019;(3):70–74. (In Russ). doi: 10.17116/plast.hirurgia201903170

31. Ikonnikova EV, Zubarev AV, Potkin SB, Garankin NA. Ultrasound diagnostics and therapy in cosmetology practice. *Physiotherapist. Russian Journal.* 2019;(4):72–75. (In Russ).

32. Chiang YZ, Pierone G, Al-Niimi F. Dermal fillers: pathophysiology, prevention and treatment of complications. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2017;31(3):405–413. doi: 10.1111/jdv.13977

33. Hartmann D, Ruzicka T, Gauglitz GG. Complications associated with cutaneous aesthetic procedures. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(8):778–786. doi: 10.1111/ddg.12757

34. Snozzi P, van Loghem JA. Complication management following rejuvenation procedures with hyaluronic acid fillers – an algorithm-based approach. *Plas Reconstr Surg Glob Open.* 2018;6(12):e2061. doi: 10.1097/GOX.0000000000002061

35. Ikonnikova EV, Kruglova LS. Determined immunosuppressive response after introduction of fillers based on hyaluronic acid: clinical case. *Pharmacy.* 2019;(8):88–91. doi: 10.18565/pharmateca. (In Russ).

## ОБ АВТОРАХ

\* **Иконникова Евгения Владимировна**, к.м.н., доцент; адрес: Российская Федерация, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8813-9132>; eLibrary SPIN: 9210-8396; e-mail: [evikonnikova@bk.ru](mailto:evikonnikova@bk.ru)

**Мантурова Наталья Евгеньевна**, д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4281-1947>; eLibrary SPIN: 5232-0412; e-mail: [manturovane@mail.ru](mailto:manturovane@mail.ru)

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

\* Автор, ответственный за переписку

## AUTHORS INFO

\* **Evgeniya V. Ikonnikova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 19, Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8813-9132>; eLibrary SPIN: 9210-8396; e-mail: [evikonnikova@bk.ru](mailto:evikonnikova@bk.ru)

**Natalia E. Manturova**, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4281-1947>; eLibrary SPIN: 5232-0412; e-mail: [manturovane@mail.ru](mailto:manturovane@mail.ru)

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

\* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv75794>

## Лимфомы кожи (фотогалерея)

© О.Ю. Олисова<sup>1</sup>, Е.В. Грекова<sup>1</sup>, Н.Г. Чернова<sup>2</sup><sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Российская Федерация

Лимфомы кожи — гетерогенная группа лимфопролиферативных заболеваний, характеризующаяся клональной пролиферацией и первичным накоплением опухолевых лимфоцитов в коже с возможностью вторичного внекожного распространения (лимфатические узлы, кровь, селезёнка, лёгкие, печень). 65% всех лимфом кожи образуются из зрелых Т-клеток, 25% — из зрелых В-клеток, 10% происходят из натуральных киллерных клеток.

**Ключевые слова:** дерматология; лимфомы кожи; фотогалерея.

### Для цитирования:

Олисова О.Ю., Грекова Е.В., Чернова Н.Г. Лимфомы кожи (фотогалерея) // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 1. С. 101–106. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv75794>

Рукопись получена: 18.02.2021

Рукопись одобрена: 03.03.2021

Опубликована: 01.06.2021

## Skin lymphomas (photogallery)

© Olga Yu. Olisova<sup>1</sup>, Ekaterina V. Grekova<sup>1</sup>, Natal'ya G. Chernova<sup>2</sup><sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Skin lymphomas are a heterogeneous group of lymphoproliferative diseases characterized by clonal proliferation and primary accumulation of tumor lymphocytes in the skin with the possibility of secondary extracutaneous spread (lymph nodes, blood, spleen, lungs, liver). 65% of all skin lymphomas originate from mature T-cells, 25% from mature B-cells, 10% originate from natural killer cells (NK).

**Keywords:** dermatology; skin lymphomas; photogallery.

### For citation:

Olisova OYu, Grekova EV, Chernova NG. Skin lymphomas (photogallery). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(1):101–106. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv75794>

Received: 18.02.2021

Accepted: 03.03.2021

Published: 01.06.2021

## WHO-EORTC-КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ (ПЕРЕСМОТР 2018 ГОДА)

### Т-клеточные лимфомы кожи

1. Грибовидный микоз
  - 1.1. Фолликулотропная форма
  - 1.2. Педжетоидный ретикулёз
  - 1.3. Синдром гранулематозной вялой кожи
2. Синдром Сезари
3. Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых
4. Первичные кожные CD30+ лимфопролиферативные заболевания
  - 4.1. Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома
  - 4.2. Лимфоматоидный папулёз
5. Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной жировой клетчатки
6. Экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип
7. Хроническая активная EBV-инфекция

8. Первичные кожные периферические Т-клеточные лимфомы, редкие варианты

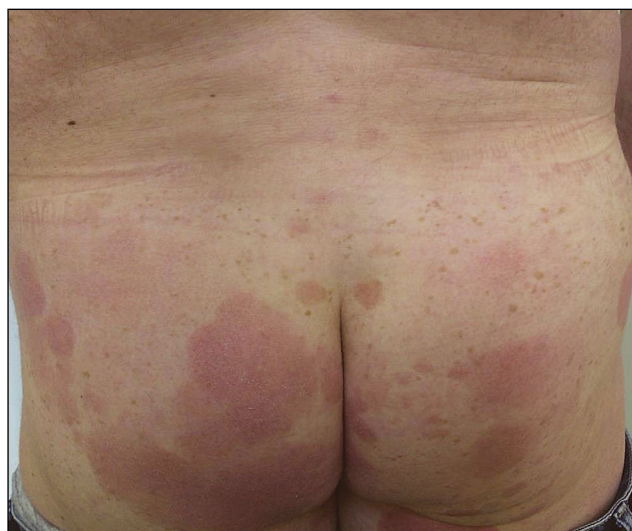
- 8.1. Первичная кожная  $\gamma/\delta$  Т-клеточная лимфома
- 8.2. Первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8<sup>+</sup> Т-клеточная лимфома
- 8.3. Т-клеточное CD4<sup>+</sup> лимфопролиферативное заболевание из лимфоцитов малого и среднего размеров
- 8.4. Первичная кожная акральная CD8<sup>+</sup> Т-клеточная лимфома

9. Первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неутонченная.

### В-клеточные лимфомы кожи

1. Первичная кожная В-клеточная лимфома маргинальной зоны
2. Первичная кожная лимфома из клеток фолликулярного центра
3. Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, тип нижних конечностей
4. EBV<sup>+</sup> слизисто-кожная язва
5. Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома

В группе больных Т-клеточной лимфомой кожи подавляющее большинство (75–80%) составляют больные грибовидным микозом.



**Рис. 1.** Пятнистая стадия классической формы грибовидного микоза.

**Fig. 1.** Spotted stage of the classical form of fungal mycosis.



**Рис. 2.** Бляшечная стадия классической формы грибовидного микоза.

**Fig. 2.** Plaque stage of the classical form of fungal mycosis.



**Рис. 3.** Лимфоматоидный папулёз, тип С, ассоциированный с грибовидным микозом.

**Fig. 3.** Lymphatic papulosis, type C, associated with fungal mycosis.



**Рис. 4.** Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома.

**Fig. 4.** Panniculitis-like T-cell lymphoma.



**Рис. 5.** Склеродермоподобная форма грибовидного микоза.

**Fig. 5.** Scleroderm-like form of fungal mycosis.



**Рис. 6.** Сиринготропная форма грибовидного микоза. Фото Коломейцева О.А.

**Fig. 6.** Syringotropic form of fungal mycosis. Photo by O. Kolomeytsev.



**Рис. 7.** Грибовидный микоз: пятна и бляшки.

**Fig. 7.** Fungal mycosis: spots and plaques.



**Рис. 9.** Опухолевая стадия грибовидного микоза: множественные узлы.

**Fig. 9.** Tumor stage of fungal mycosis: multiple nodes.



**Рис. 8.** Фолликулотропный подтип грибовидного микоза, ассоциированный с фолликулярным муцинозом.

**Fig. 8.** Folliculotropic subtype of fungal mycosis associated with follicular mucinosis.



**Рис. 10.** Опухолевая стадия грибовидного микоза: узлы на лице.

**Fig. 10.** Tumor stage of fungal mycosis: nodes on the face.



**Рис. 11.** Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома: рупеоидные высыпания кожи спины. Фото Черновой Н.Г.

**Fig. 11.** Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: rupeoid eruptions of the back skin. Photo by N.G. Chernovaya.

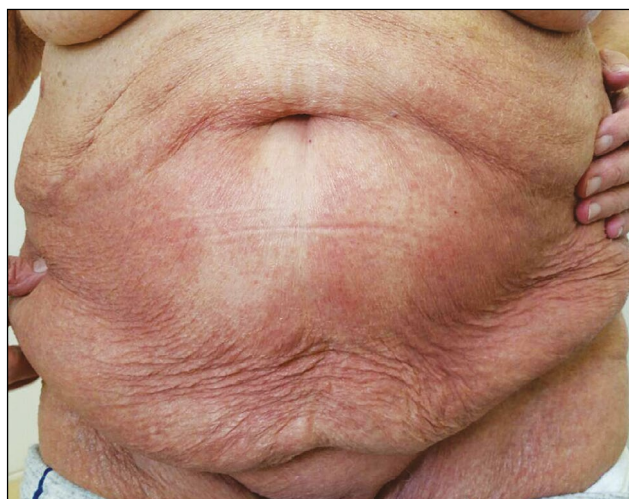


**Рис. 12.** Первичная кожная CD4<sup>+</sup> плеоморфная Т-клеточная лимфома: а — пятна и бляшки на коже туловища; б — узел на стопе.

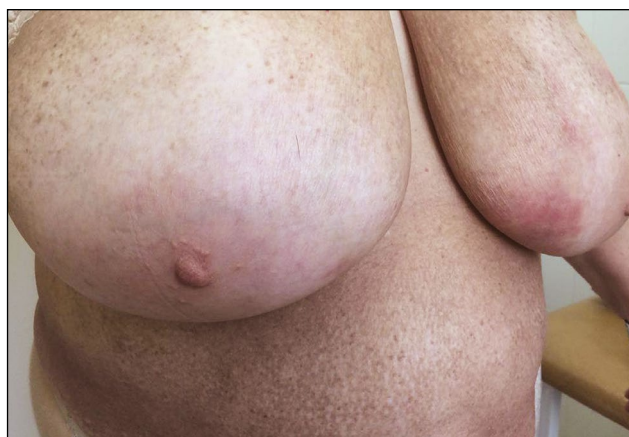
**Fig. 12.** Primary cutaneous CD4<sup>+</sup> pleomorphic T-cell lymphoma: а — spots and plaques on the skin of the trunk; б — knot on the foot.



**Рис. 13.** Грибовидный микоз: множественные узлы на голове.  
**Fig. 13.** Fungal mycosis: multiple nodes on the head.



**Рис. 14.** Синдром гранулематозной вялой кожи.  
**Fig. 14.** Syndrome of granulomatous flaccid skin.



**Рис. 15.** Пойкилодермическая форма грибовидного микоза.  
**Fig. 15.** Poikilodermic form of fungal mycosis.