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

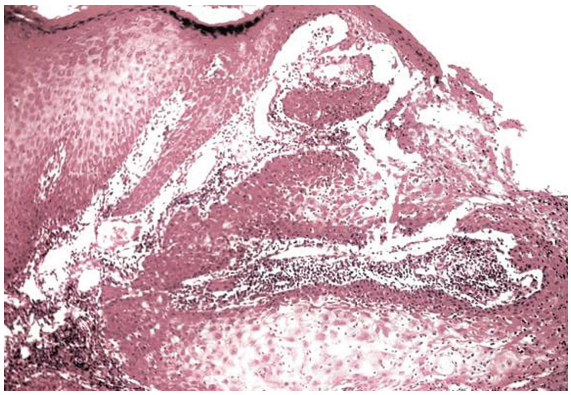
Научно-практический журнал

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Том 23 **6**.2020

RUSSIAN JOURNAL OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Vol. 23 **6**.2020



Атипичная кератоакантома (стр. 364)

Дерматоскопические паттерны витилиго

Вульгарные угри и микробиота

Красный плоский лишай вульвы

Бактериальный вагиноз

ISSN 1560-9588

www.eco-vector.com

ЭКО • ВЕКТОР

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

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

том 23 — 6.2020

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА:

Главный редактор ОЛИСОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА, доктор медицинских наук, профессор

Заместитель главного редактора Снарская Елена Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор
Ответственный секретарь Ломоносов Константин Михайлович, доктор медицинских наук, профессор
Научный редактор Теплюк Наталия Павловна, доктор медицинских наук, профессор

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

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

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

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

ЭКО • ВЕКТОР

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

RUSSIAN JOURNAL OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Vol. 23 — 6.2020

ROSSIYSKIY ZHURNAL KOZHNYKH I VENERICHESKIKH BOLEZNEY

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

Editor-in-Chief OLGA Yu. OLISOVA, MD, PhD, DSc, prof. I.M.Setchenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Deputy Editors Elena S. Snarskaya, MD, PhD, DSc, prof. I.M.Setchenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Executive Editor Konstantin M. Lomonosov, MD, PhD, DSc, prof. I.M.Setchenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Scientific Editor Natalia P. Teplyuk, MD, PhD, DSc, prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD:

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

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

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

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

ECO•VECTOR

СОДЕРЖАНИЕ

ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ

Снарская Е.С., Шнахова Л.М., Гомич Д.А., Васильева К.Д. Клинический случай атипичной кератоакантомы 364

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Метотрексат в лечении псориаза: одноцентровое ретроспективное исследование за 2018–2020 гг. 373

Давлетшина А.Ю., Ломоносов К.М. Дерматоскопические паттерны витилиго 381

Ма Цзыюань, Кочергин Н.Г. Микробиом и вульгарные угри 388

Файзуллина Е.В., Марсина А.Р., Хисматулина И.М., Зинатулина Г.М. Эволюция биологической терапии псориаза: реалии и перспективы 395

Соколова Т.В., Малярчук А.П., Гладько В.В., Монтес Росель К.В. Причины высокого уровня заболеваемости населения микозами стоп: роль врача и больного 402

Суркичин С.И., Холупова Л.С. Опыт применения фотодинамической терапии при красном плоском лишае вульвовагинальной локализации 408

Балтабаев А.М., Балтабаев М.К. Сопутствующая патология у пациентов с гнёздной алопецией 414

СИФИЛИС И УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Охлопков В.А., Баринов С.В., Тирская Ю.И., Бабаева Т.Ш., Синельникова Л.Б., Терлецкая Т.В. Оценка эффективности лечения половых партнеров у женщин с бактериальным вагинозом 422

КОСМЕТОЛОГИЯ

Иконникова Е.В., Круглова Л.С., Мантурова Н.Е., Петрий М.А. Сравнительное исследование эффективности и безопасности инъекционной комбинированной терапии келоидных и гипертрофических рубцов 5-фторурацилом и бетаметазоном 432

ФОТОГАЛЕРЕЯ

Олисова О.Ю. Фотогалерея клинических случаев, представленных на международный конкурс профессора Marc Larregue 2020 443

CONTENTS

DERMATOONCOLOGY

Snarskaya E.S., Shnakhova L.M., Gomich D.A., Vasilieva K.D. Atypical keratoacanthoma: a case report

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

Olisova O.Yu., Anpilogova E.M. Methotrexate in psoriasis treatment: a single-center retrospective study (2018–2020)

Davletshina A.Yu., Lomonosov K.M. Dermatoscopic patterns in vitiligo

Ma Ziyuan, Kochergin N.G. Microbiome and acne vulgaris

Fayzullina E.V., Marsina A.R., Khismatulina I.M., Zinatulina G.M. Evolution of biological therapy for psoriasis: realities and prospects

Sokolova T.V., Malyarchuk A.P., Gladko V.V., Montes Rosel K.V. Reasons of the high rate of the population incidence of micosis of feet: role of doctor and patient

Surkichin S.I., Kholupova L.S. Experience on the use of photodynamic therapy in vulvovaginal lichen plane

Baltabaev A.M., Baltabaev M.K. Comorbidity in patients with alopecia areata

SYPHILIS AND UROGENITAL INFECTIONS

Okhlopkov V.A., Barinov S.V., Tirskaya Y.I., Babaeva T.S., Sinelnikova L.B., Terletskaya T.V. Bacterial vaginosis: evaluation of the effectiveness of simultaneous treatment of sexual partners

COSMETOLOGY

Ikonnikova E.V., Kruglova L.S., Manturova N.E., Petrii M.A. A comparative study of the effectiveness and safety of injectable combination therapy of keloid and hypertrophic scars with 5-fluorouracil and betamethasone

PHOTO GALLERY

Olisova O.Yu. Photogallery of clinical cases presented at the international contest of Professor Marc Larregue 2020 (organized by Uriage Laboratory France)

Зав. редакцией

Маргарита Юрьевна БЕЛОУСОВА

rjdv@eco-vector.com

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел.: +7 495 308 83 89

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

Литературный редактор *М.Н. Шошина*

Переводчик *А.А. Богачёв*

Корректор *М.Н. Шошина*

Вёрстка, обработка графического материала *С.М. Мешкорудникова*

Сдано в набор 02.03.2021. Подписано в печать 30.03.2021. Формат 60 × 88⅛. Печать офсетная. Печ. л. 11,75. Усл. печ. л. 10,93. Уч.-изд. л. 6,4. Тираж 500 экз. Заказ 1-2418-lv.

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»

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

ПОДПИСКА ЧЕРЕЗ ИНТЕРНЕТ: www.akc.ru, www.pressa-rf.ru

ПОДПИСКА НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ ЖУРНАЛА: elibrary.ru, https://journals.eco-vector.com/1560-9588

Рос. ж-л кожн. и венер. болезней. 2020; т. 23, № 6: 361–454.

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

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

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

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

© ООО «Эко-Вектор Ай-Пи», 2020

ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Снарская Е.С., Шнахова Л.М., Гомич Д.А., Васильева К.Д.

Клинический случай атипичной кератоакантомы

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

В статье обобщены данные этиопатогенеза и клинической картины, а также представлена классификация кератоакантомы. Описаны сложности диагностики заболевания. Кератоакантома – одна из распространённых эпителиальных опухолей – характеризуется быстрым ростом, сходной с плоскоклеточным раком кожи гистологической картиной и склонностью к спонтанной инволюции. Трудности в дифференциации типичных и атипичных кератоакантом связаны с их схожим развитием на ранних этапах. Особую актуальность приобретает перспективность использования иммуноморфологических и иммуногистохимических методов выявления атипично протекающих кератоакантом, что позволяет надёжно дифференцировать их от плоскоклеточного рака кожи. Многолетний опыт ведения больных кератоакантомой, а также данные ряда зарубежных исследователей свидетельствуют о том, что подход к лечению должен быть дифференцированным, основанным на выделении клинических особенностей типичных и атипичных кератоакантом.
Приведено описание клинического случая гигантской кератоакантомы.

Ключевые слова: *кератоакантома; атипичная кератоакантома; плоскоклеточный рак; клинический случай.*

Для цитирования: Снарская Е.С., Шнахова Л.М., Гомич Д.А., Васильева К.Д. Клинический случай атипичной кератоакантомы // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2020;23(6):364-372.
DOI: https://doi.org/10.17816/dv60490

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

Поступила 20.01.2021
Принята к печати 29.01.2021

Snarskaya E.S., Shnakhova L.M., Gomich D.A., Vasilieva K.D.

Atypical keratoacanthoma: a case report

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

In this article we summarized etiopathogenesis and clinical data, presented classification and described diagnosis challenges. One of the most common epithelial tumors, keratoacanthoma (KA) is characterized by rapid growth, histopathological features of squamous cell skin cancer and spontaneous regression tendency. Differential diagnosis of typical and atypical KA can be challenging since an early stage atypical KA may present similar to typical KA. Immunomorphological and immunohistochemical methods are particularly relevant for detecting atypical KA, making it possible to reliably differentiate it from squamous cell skin cancer. Years of experience in the management of KA patients, as well as foreign researchers' data, suggest that the treatment approach should be based on the differentiation of clinical features of a typical KA from an atypical one.
This report describes a clinical case of a giant keratoacanthoma.

Keywords: *keratoacanthoma; atypical keratoacanthoma; squamous cell cancer; case report.*

For citation: Snarskaya ES, Shnakhova LM, Gomich DA, Vasilieva KD. Atypical keratoacanthoma: a case report. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2020;23(6):364-372. DOI: https://doi.org/10.17816/dv60490

Acknowledgements. No funding was received for this study.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 20 Jan 2021
Accepted 29 Jan 2021

Для корреспонденции:
Снарская Елена Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: snarskaya-dok@mail.ru

For correspondence:
Elena S. Snarskaya, MD, PhD, DSc., Professor of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovsky University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Information about authors:
Snarskaya E.S., https://orcid.org/0000-0002-7968-7663; Shnakhova L.M., https://orcid.org/0000-0003-3000-0987;
Gomich D.A., https://orcid.org/0000-0002-4624-3046; Vasilieva KD., https://orcid.org/0000-0001-8693-9622

Кератоакантома (КА) (*син.*: вегетирующие сальные кисты, псевдоэпителиома, эпителиоподобная веррукома Гужеро, опухолевидный кератоз, ложный рак, доброкачественная акантома, роговой моллюск) – доброкачественная эпителиальная опухоль кожи, отличающаяся циклическим характером течения, стремительным ростом и спонтанной инволюцией [1, 2].

До XIX века КА не отличали от рака кожи, возможно, что в случаях описания самоизлечения плоскоклеточного рака (ПКР) кожи речь шла именно о КА. Об опухоли, которая впоследствии получила название КА, сообщил J. Hutchinson на заседании Лондонского общества патологов в 1889 г. [1], где впервые предложил описание гистологических признаков этой опухоли, а также выделил «типичные» и «менее типичные» её варианты [1, 2]. Похожее заболевание описал немецкий дерматолог O. Lassar в 1893 г. [1], а в 1907 г. французский дерматолог H. Gougerot предложил термин «веррукома», описывая случаи успешной терапии подобной опухоли препаратами мышьяка [1]. В 1936 г. ввиду некоторого клинического сходства строения опухоли с контагиозным моллюском был даже предложен термин «сальный моллюск», который вошёл в гистологическую номенклатуру опухолей человека, составленную и дополненную Всемирной организацией здравоохранения в 1958 и 1965 гг. [1].

В 1936 г. Вальтер Фройденталь (V. Freudenthal), дерматолог немецкого происхождения [3], считавший, что важнейшим гистологическим признаком опухоли является акантоз, предложил для её обозначения наиболее удачный термин – кератоакантома, который стал общепринятым в 1950 г. благодаря работе A. Rook и I. Whimster [4]. В Международную гистологическую классификацию опухолей кожи термин был включён лишь в 1996 г. [2].

КА чаще встречается у людей с I–III фототипом кожи [5]. Данные о частоте встречаемости КА в сравнении с ПКР кожи довольно противоречивы, однако в большинстве исследований первенство отдаётся плоскоклеточному раку [5].

Гендерных различий в заболеваемости КА не выявлено, отмечена лишь некоторая тенденция к большей распространённости среди мужчин [5], пик заболеваемости приходится на период от 55 до 65 лет. Случаи кератоакантомы среди молодых крайне редки [5]. Однако в литературе есть описания семейных случаев КА [5], а также случай врождённого новообразования [5]. Ранее считалось, что риски развития КА уменьшаются после 60-летнего возраста, однако в фундаментальном исследовании, проведённом на Гавайях, было установлено, что с возрастом заболеваемость КА только увеличивается, так же как и заболеваемость ПКР кожи и базалиомой [5].

В большинстве случаев причиной развития КА является солнечная радиация в активном ультрафиолетовом (UV) диапазоне: неслучайно она возникает в 80–85% случаев на открытых участках кожного покрова, подвергающегося интенсивному солнечному воздействию [6].

В соответствии с современными представлениями, канцерогенный эффект UV-излучения обусловлен не только специфическим повреждением ДНК клетки и подавлением иммунных механизмов противоопухолевой защиты, но и местным воздействием на кожу, приводящим к торможению апоптоза [6–8]. Описанные немногочисленные случаи развития КА после лучевой и ПУВА-терапии могут быть связаны с увеличением суммарной дозы воздействующих на организм канцерогенов, приводящих к повреждению ДНК, а также снижением иммунного ответа организма на опухолевые антигены [9, 10]. Кроме того, отмечается немаловажная роль воздействия химических канцерогенов, что убедительно доказано на животных (кроликах, крысах, хомяках, мышах, цыплятах, ежах), у которых эта опухоль развивалась после нанесения на кожу компонентов дёгтя [2]. При этом как у человека, так и в экспериментальной КА у животных отмечалась относительно высокая частота активации H-Ras-онкогена [10]. При обследовании 238 больных КА достоверное повышение частоты развития заболевания отмечено у рабочих, имевших производственный контакт со смолой и дёгтем, причём большинство из них были курильщиками; кроме того, несколько человек работали с минеральными маслами, а ряд пациентов в течение многих лет проходили лечение дёгтем и UV-облучением, которое потенцирует действие химических канцерогенов [10].

В настоящее время широко обсуждается роль вируса папилломы человека в патогенезе развития КА [11–16]. Описаны случаи возникновения опухоли после пересадки кожи, причём как в донорских, так и реципиентных участках, а также в местах пункции артерии и введения вакцины [17, 18].

В литературе сообщается о случаях развития КА на месте сформировавшихся рубцов, в том числе после недавно излеченного опоясывающего лишая [19], узловатой почесухи [20], на фоне элементов красного плоского лишая [21], дискоидной красной волчанки [22], невуса сальных желёз Ядассона [23], линеарного эпидермального невуса [2], эластической псевдоксантомы [24], пигментной ксеродермы [2], цветущего орального папилломатоза [25], микседематозного лихена [26], листовидной пузырчатки [2], дистрофического буллёзного эпидермолиза [27], псориаза [28]. Обсуждаются вопросы общности патогенеза некоторых дерматозов и КА: так, например, развитие гипертрофической формы красного плоского лишая, как и КА, может быть обусловлено хроническим воспалением, длительной механической травматизацией кожи, которые могут трансформироваться в рак [29–31].

Описаны многочисленные случаи сочетания КА со злокачественными новообразованиями гортани, внутренних органов, лимфопролиферативными заболеваниями (хроническим лейкозом и др.), злокачественными опухолями кожи [2, 32]. Известны случаи КА как составной части синдромов, например, возникновение КА наряду с базалиомой, меланомой и ПКР кожи у больных пигментной ксеродермой [2]. Особенно следует выделить синдром Мюир–Торре (редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования), при котором КА сочетается с множественными аденомами сальных желёз и со злокачественными новообразованиями внутренних органов) [33]. КА нередко развивается у пациентов с иммуносупрессией после пересадки костного мозга, курсов лечения цитостатиками, на фоне ВИЧ-инфекции [5]. Иммунные нарушения более характерны для атипичной КА; кроме того, при этом типе КА выявляют антиген HLA-A2 [15–17, 34].

Гистологическая картина типичной КА представляет собой структуры с экзофитно-эндофитным характером роста, которые представлены папилломатозно-бородавчатыми разрастаниями многослойного плоского эпителия и избыточной продукцией кератина, заполняющими центральное чашеобразное углубление. Наблюдаются паракератоз и образование роговых жемчужин в погруженных в дерму выростах эпидермиса, без чётких границ, глубина погружения которых ограничена уровнем придатков кожи. В строме и подлежащей дерме, как правило, имеется мононуклеарный инфильтрат, часто отмечается умеренная очаговая атипия кератиноцитов. Количество митозов в прогрессирующей КА может быть значительным, однако атипичные митозы редки. В фазе регресса появляются множество апоптотических кератиноцитов, некроз и воспалительная инфильтрация роговых жемчужин [1, 17].

В наиболее актуальной клинической классификации опухолей кожи выделяют два основных клинических варианта КА – типичные и атипичные КА кожи и слизистых оболочек [2].

К типичным вариантам КА относят:

А. Солитарные:

I. Кожи:

- стойкие; гигантские; грибовидные (плоские); в форме «кожного рога»;
- мультинодулярные (агрегированные); центробежные; бородавчатые (вегетирующие); туберо-серпигинозные; подногтевые; рецидивные.

II. Слизистых оболочек:

- стойкие; гигантские; рецидивные.

Б. Множественные:

- тип Fergusson–Smith;
- тип Grzybowsky, или эруптивные.

Данная классификация охватывает практически все известные в настоящее время клинические формы КА. Включение стойких и гигантских КА в группу атипичных КА обосновано значительными иммунными нарушениями в организме больных и общими для атипичных КА иммуногенетическими особенностями.

Клиническая картина типичной КА представляет собой солитарный узел куполообразной формы величиной от 10 до 20 мм, в центральной части которого расположено кратерообразное углубление (псевдоязва), заполненное плотными или рыхлыми ортокератозными массами серо-коричневого цвета, легко удаляющимися без кровотечения. Периферическая валикообразная зона розовая или цвета окружающей кожи, плотная, со сглаженным кожным рельефом и наличием телеангиэктазий [1, 2].

КА отличается цикличностью развития, которая включает три фазы – рост, стабилизацию и спонтанную инволюцию. Каждая фаза имеет определённые сроки развития и варьирует в пределах 1 мес. При увеличении сроков развития КА (более 3 мес) и отсутствии признаков спонтанной эволюции КА считается атипичной [1, 2, 17].

К атипичным клиническим вариантам КА относят:

- стойкую КА, которая существует более 3 мес;
- гигантскую КА диаметром более 2 см;
- грибовидную КА в виде плоского узла с гладкой поверхностью, покрытой ортокератозными массами;
- КА в форме кожного рога с центральным кратером, выступающим в виде гребня;
- мультинодулярную КА с несколькими роговыми кратерами, расположенными изолированно или сливающимися;
- центробежную КА, отличающуюся быстрым ростом до 20 см в диаметре и инволюцией в центре с образованием рубцовой ткани;
- туберо-серпигинозную КА в виде полушаровидной формы, состоящей из примыкающих друг к другу узлов, по периферии которых формируется атрофический рубец;
- подногтевую КА с локализацией на кончике пальца; характеризуется нарастающей болью и отделением ногтевой пластины, после чего становится заметен узел, покрытый коркой;
- КА на слизистых оболочках в виде твёрдого или мягкого узла с гладкой блестящей красноватой или беловатой поверхностью, в центре может быть вдавление; локализуется на слизистой оболочке щёк, твёрдого нёба, дёсен, языка, голосовых складок, конъюнктиве глаза;
- множественную КА типа Фергюсона–Смита с внезапным появлением десятка и даже сотен элементов КА; возникает в молодом или детском возрасте; периоды спонтанной инволюции сменяются рецидивами;

- эруптивную КА типа Гржебовски, представляющую собой сотни или тысячи мелких (до 2–3 мм в диаметре) фолликулярных узелков; течение длительное, рецидивирующее; наблюдаются выраженный зуд и увеличение печени [20];
- рецидивные КА, которые развиваются после удаления первичных кератоакантом; имеют бóльший размер и длительное персистирование, а также риски злокачественной трансформации.

Диагностика КА в типичных случаях основана на характерной клинической картине и данных гистологического исследования. В типичных ситуациях спонтанная инволюция КА в сроки до 3 мес подтверждает правильность диагноза. При персистирующих атипичных КА – обязательно гистологическое исследование для исключения ПКР кожи. В литературе сообщается о метастазах рака с летальным исходом у больных, которым диагноз атипичной КА был установлен клинически, и в случае, когда клинически диагностированная гигантская КА оказалась высокодифференцированным ПКР кожи [1, 2].

Таким образом, диагноз КА должен устанавливать клиницист в тесном сотрудничестве с патологоанатомом. При этом важное внимание при установлении диагноза следует уделять сбору анамнеза, в частности установлению продолжительности существования опухоли, скорости роста, локализации, симптомам, сопутствующим заболеваниям, особенностям предыдущего лечения, что имеет большое значение для диагностики рецидивных КА, или так называемого псевдорецидива. Особое значение анамнестические данные имеют при подозрении на синдром Мюир–Торре, при котором появление КА может быть одним из ранних симптомов развития висцеральной неоплазии [33].

Дифференциальную диагностику КА следует проводить прежде всего с ПКР кожи, средняя частота метастазирования которого составляет 16% [2]. Гистологическая картина на косых и тангенциальных срезах, где эпителиальные тяжи зачастую представлены гнёздами псевдокарциноматозной гиперплазии, являющейся основой гистологических изменений при КА, в некоторых случаях невозможно отличить от высокодифференцированного ПКР кожи [2]. Так, при сравнительном анализе 19 патоморфологических признаков в биоптатах КА и ПКР кожи выявленные различия патоморфологической картины атипичной КА и ПКР не были достаточно убедительными [35]. Ни один из признаков не мог быть признан достаточно чувствительным для проведения дифференциального диагноза, и ни один из них не может быть диагностическим критерием лишь одной из этих опухолей [1, 36]. Клиническая картина КА и ПКР имеет некоторые особенности, благодаря которым можно провести дифференциальный диагноз (см. **таблицу**).

Множественные формы КА следует отличать от метастазов рака внутренних органов в кожу [37]. При метастазах образуются многочисленные плотные, изначально безболезненные узелки, красно-синюшные либо цвета нормальной кожи, затем быстро увеличивающиеся в размере, подвергающиеся изъязвлению в центре. Зачастую они сопровождаются общими нарушениями (слабость, потеря массы тела, анемия).

Стойкие и плоские (грибовидные) КА имеют некоторое сходство с язвенной формой базалиомы, при которой язва покрыта кровянистой коркой. В диагностике помогают результаты гистологического и цитологического исследования.

Таблица

Основные клинические и диагностические критерии кератоакантомы и плоскоклеточного рака кожи

Критерий	Кератоакантома	Плоскоклеточный рак кожи
Рост опухоли	Быстрый; достигает диаметра 1–2 см за 2–6 нед; растёт быстрее, чем любая другая эпителиальная опухоль человека	Медленный, в течение нескольких месяцев
Динамика	Наличие стадии стабилизации, длительностью от 4 до 7 нед	Неуклонное прогрессирование
Локализация	В 83% случаев на открытых участках кожи	Преимущественно около естественных отверстий (красная кайма губ, язык, гениталии), также на рубце после хронического воспаления, изъязвления, рентгеновского облучения
Развитие	На фоне здоровой кожи	На фоне предраковых поражений
Наличие язвы	Кратерообразная воронка (псевдоязва), заполненная крошащимися роговыми массами и грануляциями. Дно псевдоязвы при КА лежит на уровне поверхности кожи или выше неё	Язва обычно ниже уровня кожи, кровление
Кровоточивость язвы	Роговые массы с поверхности псевдоязвы у больных КА безболезненно удаляются пинцетом, при этом не возникает кровотечения	Легко кровоточит и болезненна при малейшей травме
Телеангиэктазии	Бывают видны на поверхности валикообразной периферической зоны	Не бывает
Субъективные ощущения	Болезненность практически отсутствует при всех формах КА, кроме центробежной и подногтевой, при которых наблюдается умеренная болезненность; при эруптивной форме – зуд	В стадии распада возникает болезненность при пальпации, а в более поздних случаях – спонтанная болезненность

Себорейный кератоз, в отличие от КА, в основном локализуется на закрытых участках кожи и проявляется бляшками с трещинами на поверхности или жирными корками тёмно-коричневого цвета. Гистологически характеризуется наличием толстых клеточных тяжей, сливающихся в крупные поля, разрастающихся вширь по глубине дермы, тем не менее отмечается связь с эпидермисом; а также пигментом и «базалоидными» клетками [1, 2].

Большие трудности возникают при проведении дифференциального диагноза КА и беспигментной меланомы, которая часто представлена округлой папулой телесного или розового цвета, имеющей быстрый рост и изменение формы [38].

Дифференциальную диагностику КА с ПКР проводят на основании иммуногистохимического тестирования на онкомаркер Ki-67, которое при КА имеет перибазальное окрашивание, а при ПКР кожи располагается диффузно по всей структуре опухоли [39]. Кроме того, экспрессия белка Bcl-2 исчезает в случаях типичных регрессирующих КА, в отличие от ПРК кожи [40]; содержание циклина Е в структурах КА существенно ниже, чем в структурах ПКР; стромелизин-3 чаще обнаруживают в строме ПКР, чем при КА [41]; онкостатин-М окрашивает ткань КА чаще и интенсивнее, чем при ПКР кожи [42].

В некоторых исследованиях авторы отмечают, что характер экспрессии Е-кадгерина и CD44H значительно отличается в клетках КА и высокодифференцированного ПКР кожи [35, 36].

Так, 77,4% клеток КА характеризуются мембранным типом экспрессии, а в ПКР кожи 47,9% клеток имеют аномальный тип экспрессии Е-кадгерина. Уровень экспрессии CD44H в КА определяется исключительно в мембранах клеток, локализованных по периферии клеточных комплексов, при этом экспрессия CD44H при ПКР кожи выявляется в 56% случаев практически во всех клетках. Зональность экспрессии Е-кадгерина в CD44H в клеточных комплексах и отсутствие грубых аномалий их экспрессии является чётким дифференциально-диагностическим признаком, отличающим КА от высокодифференцированного ПКР кожи [34, 36].

В исследованиях, изучающих особенности экспрессии Т-кадгерина в кератиноцитах и сосудах эпителиальных опухолей кожи [41], показано, что в нормальной коже Т-кадгерин экспрессировали базальные клетки эпидермиса, базальная экспрессия отмечалась также при КА. В клетках злокачественных новообразований (инфильтративная базалиома, метатипический и плоскоклеточный рак кожи) экспрессия Т-кадгерина была резко снижена [42].

Типичные КА не сопровождаются выраженными иммунными нарушениями и самостоятельно регрессируют в срок до 3 мес. Атипичные КА имеют затяжное течение со спонтанной инволюцией только в 32% случаев (в среднем на 20-й нед) и злокачественной трансформацией в 19% случаев [34], при этом отмечается более низкий, чем при типичных КА, специфический клеточный иммунный ответ на антигены КА. Формирование специфического иммунного ответа происходит у них не всегда или наступает значительно позже, что обусловлено высокой (78%) частотой антигена HLA-A2 – иммуногенетического маркера слабого иммунного ответа организма на антигены КА [43].

В последние годы большую актуальность приобретает флюоресцентная диагностика (ФД) и фотодинамическая терапия (ФДТ) опухолей кожи [43–46]. В экспериментальных и клинических исследованиях ведётся разработка новых форм и методов применения фотосенсибилизаторов (ФС) [46]. Метод хирургического удаления атипичных КА сопровождается высокой частотой рецидивов и не предотвращает их злокачественной трансформации в ПКР кожи, что может быть обусловлено нерадикальностью удаления опухолей (с сохранением в рубце опухолевых клеток), выраженными иммунными нарушениями у больных типичными КА, вместе с тем дальнейшим подавлением иммунного статуса и иммунологической реактивности у этих больных после хирургического вмешательства. Патогенетически обоснованной является иммунотерапия атипичных КА, а также иммунопрофилактика их рецидивирования и трансформации в ПКР кожи. С этой целью используют иммунотропный препарат Бемитил и ароматические ретиноиды (Тигазон и Неотигазон) [47].

Несмотря на то, что типичная КА регрессирует спонтанно, её лечат инъекциями препаратов интерферона-а2в, реаферона [48], метотрексата, аппликациями 5% имиквимода [1, 2]. В некоторых случаях используют рентгенотерапию, аппликации мази с 5-фторурацилом, кридеструкцию, кюретаж и электрокоагуляцию. Выжидательная тактика в течение 3 месяцев со времени начала КА, рассчитана на спонтанную инволюцию опухоли и показана при отсутствии у больного антигена HLA-A2 [1, 2, 5].

Клиническое наблюдение

Пациент Ж., 73 года, болен в течение 7,5 мес. Заболевание началось с появления резко выступающего над окружающей кожей узелка розового цвета величиной с булавочную головку на коже левой щеки. Образование в течение 3 недель быстро увеличилось в размере. Субъективные ощущения варьировали в течении этого периода от зуда до резкой болезненности при касании, в последнее время отмечал умеренное кровление.

Локальный статус: на коже лица в центральной части левой щеки располагается солитарное образование в виде куполообразного крупного узла размером 2,1 × 2,3 см в диаметре, плотноэластической

Рис. 1. Больной Ж., 72 года. Атипичная кератоакантома кожи щеки в виде кожного рога.

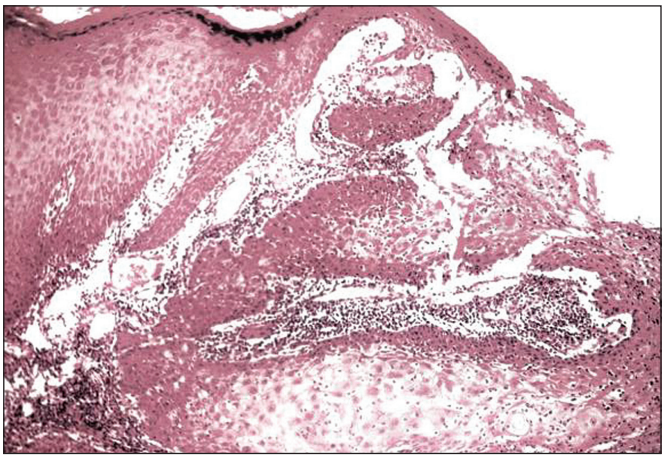


Рис. 2. Патоморфологическая картина кератоакантомы: акантолитические тяжи эпидермиса погружены в дерму на разную глубину, выражены явления псевдоэпителиоматозной гиперплазии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

консистенции. В центральной части образования располагается центральный кратер, выступающий в виде гребня высотой 1,5 см, напоминающий кожный рог, окружённый светло-серыми роговыми массами. По периферии образования кожа местами синюшно-багрового цвета, множество жёстких волос. Валикообразный периферический край опухоли бледно-розового цвета, с телеангиэктазиями. Регионарные лимфатические узлы слева (подчелюстные) увеличены до размера лесного ореха (**рис. 1**).

Результат гистологического исследования: патоморфологическая картина представлена пролиферирующими акантолитическими тяжами эпидермиса, погружёнными в дерму на различную глубину, с явлениями псевдоэпителиоматозной гиперплазии (**рис. 2**).

***Клинический диагноз**:* атипичная кератоакантома в форме «кожного рога».

Пациента направили в онкологический центр, где опухоль была тотально иссечена. Наблюдение в сроки до 1 года, рецидива не выявлено.

Обсуждение

Несмотря на то, что большинство исследователей считают КА доброкачественной опухолью, есть убедительные доводы в пользу её трансформации в ПКР кожи, особенно в случаях атипичного характера течения процесса. Ряд авторов рассматривают КА как абортивное злокачественное новообразование или в качестве факультативного предрака [1, 2]. Следует учитывать тенденцию КА к быстрому росту, и как можно раньше выявлять атипичные формы КА не только с целью выбора рациональной терапевтической тактики, но и для профилактики злокачественной трансформации КА. В нашем клиническом наблюдении у пациента в возрасте 73 лет отмечался быстрый рост новообразования, который превышал сроки развития и регресса типичной КА (3 мес). Обращают на себя внимание и размеры опухоли, которые превышали 2 см, что говорит о гигантской форме новообразования. Кроме того, наличие центрального кратера, выступающего в виде гребня высотой 1,5 см, напоминающего кожный рог, окружённого светло-серыми роговыми массами, позволяет отнести этот вариант КА к атипичной КА по типу «кожного рога». По совокупности этих клинических признаков пациенту установлен окончательный диагноз и принято решение о гистологическом исследовании с целью исключения ПКР кожи.

Большинство исследователей предполагают радикальные методы лечения, так как считается, что персистирующие и рецидивирующие образования должны быть полностью удалены, особенно солитарные новообразования и опухоли на лице. Известны случаи рецидивирования КА после хирургического лечения, в том числе с элементами сосудистой и периневральной инвазии, что представляет необходимость динамического наблюдения, длительность которого определяется индивидуально с учётом возраста пациентов и доступности онкологической службы. Также имеет большое значение соблюдение профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития и рецидивирования КА. В случаях предрасположенности необходимо избегать прямых солнечных лучей и использовать фотопротекторы.

Заключение

Таким образом, в целях ранней диагностики и профилактики развития ПКР кожи диагноз КА должен устанавливать клиницист в сотрудничестве с патоморфологом и онкологом. Подход к лечению должен быть дифференцированным и базироваться на основании морфотипа опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В., ред. *Дерматоонкология*. М.: Медицина для всех; 2005:241-300.
2. Молочков В.А., Казанцева И.А., Кунцевич Ж.С., Бочкарева Е.В. *Кератоакантома*. М.: БИНОМ; 2006.
3. Снарская Е.С., Молочков В.А. *Базалиома.* М.: Практическая медицина; 2018:48-69.
4. Rook A., Whimster I. Keratoacanthoma – a thirty year retrospect. *Br. J. Dermatol*. 1979;100(1):41-7.
5. Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкрест Б.А., Паллер Э.С., Леффель Д.Дж., Вольф К. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике.* Пер. с англ. М.: Издательство Панфилова; 2015. Т.2.
6. Malcotti V., Kuroku K., Nahavama H., Doi K. Effects of double UVB-irradiations with different intervals on the dorsal skin of wistar-derived hypotrichotic WBN/ILA-Ht rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2001;53(2-3):107-14.
7. Олисова О.Ю., Андреева Е.В. Еще раз о проблеме гиперпигментации // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014;17(2):20-4.
8. Олисова О.Ю., Владимирова Е.В., Бабушкин А.М. Кожа и солнце // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012;15(6):57-62.
9. Corominas M., Sloan S.R., Leon J., Kamino H., Newcomb E.W., Pellicer A. Ras activation in human tumors and animal model systems. *Environ Health Perspect*. 1991;93:19-25. doi: 10.1289/ehp.919319
10. Schwartz R.A., Klein E. Ultraviolet light-induced carcinogenesis. In: Holland J.F., Frei E III, eds. *Cancer Medicine*. Philadelphia: Lea&Febiger; 1982:109-19.
11. Trowell H.E., Dyall-Smith M.L., Dyall-Smith D.J. Human papillomavirus associated with keratoacanthomas in Australian patient. *Arch Dermatol*. 1990;126(12):1654.
12. Soler C., Chardonnet V., Euvrard S., Chignol M.C., Thivolet J. Evaluation of human papillomavirus type 5 on frozen sections of multiple lesions from transplant recipients with in situ hybridization and non-isotopic probes. *Dermatology*. 1992;184(4):248-53.
13. Hsi E.D., Svoboda-Newman S.M., Stern R.A., Nickoloff B.J., Frank T.S. Detection of human papillomavirus DNA in keratoacanthomas by polymerase chain reaction. *Am J Dermatopathol.* 1997;19(1):10-5.
14. Forslund O., De Angelis P.M., Beigi M., Schjolberg A.R., Clausen O.P. Identification of human papillomavirus in keratoacanthomas. *J Cutan Pathol*. 2003;30(7):423-9.
15. Кладова А.Ю., Куевда Д.А., Кунцевич Ж.С., Прокофьев А.А., Багапш Л.С. К ассоциации кератоакантом с вирусом папилломы человека // *Альманах клинической медицины*. 2007;(15):187-91.
16. Schwartz R.A. Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(1):1-19.
17. Hamilton S.A., Dickson W.A., O'Brein C.J. Keratoacanthoma developing in a split skin graft donor site. *Br J Plast Surg*. 1997;50(7):560-1.
18. Олисова О.Ю., Додина М.И., Кушлинский Н.Е. Роль фактора роста сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция // *Клиническая дерматология и венерология*. 2012;10(1):49-55.
19. Lloyd K.M., Madsen D.K., Lin P.Y. Grzybowski's eruptive keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21(5, Pt1):1023-4.
20. Okuyama R., Takahashi K., Ohi T., Tagami H. Keratoacanthoma developing in prurigo nodularis treated with cryotherapy. *Dermatology*. 1997;194(3):290-2.
21. Chave T.A., Graham-Brown R.A. Keratoacanthoma developing in hypertrophic lichen planus. *Br J Dermatol.* 2003;148(3):592.
22. Christofoletti Daldon P.E., Macado de Souza E., Cintra M.L. Hypertrophic lupus erythematosus:a clinicopathological study of 14 cases. *J Cutan Pathol.* 2003;30(7):443-8.
23. Wiemers S., Stengel R., Schopf E., Laaff H. Subungual keratoacanthoma. *Hautarzt*. 1994;45(1):25-8.
24. Akar A., Bulent Tastan H., Ozcan A., Erbil H., Riza Gur A. Multiple keratoacanthomas arising on skin lesions of pseudoxanthoma elasticum. *J Eur Acad Dermatol. Venereol.* 2002;16(5):533-4.
25. Gheeraert P., Goens J., Schwartz R.A., Lambert W.C., Schroeder F., Debusscher L. Florid cutaneous papillomatosis, malignant acanthosis nigricans, and pulmonary squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 1991;30(3):193-7.
26. Penmetcha M., Haighet A.S., Hopkinson J.M. Failure of PUVA in lichen myxoedematosus: acceleration of associated multiple keratoacanthomas with development of squamous carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 1987;12(3):220-3.
27. Pellicano R., Fabrizi G., Cerimele D. Multiple keratoacanthomatas and junctional epidermlisis bullosa: a therapeutic conundrun. *Arch Dermatol*. 1990;126(3):305-6.
28. Chaffai M., Houman M.H., Haouet S., Ben Osman A. Keratoacanthoma centrifugum marginatum. *Ann Dermatol Venereol.* 1994;121(10):731-3.
29. Badell A., Marcoval J., Gallego I., Moreno A., Peyri J. Keratoacanthoma arising in hypertrophic lichen planus. *Br J Dermatol*. 2000;142(2):380-2.
30. Kazakov D.V., Belousova I.E., Michaelis S., Palmedo G., Samtsov A.V., Kempf W. Unusual manifestation of specific cutaneous involvement by B-cell chronic lymphocytic leukemia: spontaneous regression with scar formation. *Dermatology.* 2003;207(1):111-5.
31. Stoebner P.E., Fabre C., Delfour C., Joujoux J.M., Roger P., Dandurand Michel, Meunier L. Solitary subungual keratoacanthoma arising in an MSH2 germline mutation carrier: Confirmation of a relationship by immunohistochemical analysis. *Dermatology*. 2009;219(2):174-8.
32. Le Boit P.E., Burg G., Weedon D., Sarasait A., eds. *World Health Organization Classification of tumors. Pathology and genetics of skin tumors-IARC*. Lyon: Press; 2006.
33. Shcwartz R.A., Goldberg D.J., Mahmood F., DeJager R.L., Lambert W.C., Cohen P.J. The Muir-Torre syndrome: a disease of sebaceous and colonic neoplasms. *Dermatologica*. 1989;178(1):23-8.
34. Хлебникова А.Н., Бочкарева Е.В., Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А. Новые подходы к дифференциальной диагностике кератоакантомы и плоскоклеточного рака кожи // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2009;11(5):4-10.
35. Кунцевич Ж.С. Кератоакантома (дифференциальная диагностика с плоскоклеточным раком кожи, совершенствование методов лечения и профилактика озлокачествления): Автореф. дис. ….д-ра мед. наук. М.; 2007. Доступно на: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16163321; https://dlib.rsl.ru/01004054574
36. Aramburu-Gonzalez J.A., Rodrigues-Justo M., Jimenez-Reyes J., Santonja C. A case of soft tissue mesenchymal chondrosarcoma metastatic to skin, clinically mimicking keratoacanthoma. *Am J Dermatopathol*. 1999;21(4):392-4.
37. Saito M., Sasaki Y., Yamazaki N., Shimiru H. Self-involution of giant keratoacanthoma of the tip of the nose. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(4):1561-2.
38. Narayan S., De Berker D., Oxey J. Ki-67 immunohistochemical staining distinguish subungualkeratoacanthoma from squamous cell carcinoma. In: Abstracts of the 20th World Congress of Dermatology. 1-5 July 2002, Paris, France. *Ann Dermatol Venereol*. 2002;129(Suppl 1, Pt 2):P0585.
39. Asch P.H., Basset P., Roos M., Grosshans E., Bellocq J.P., Cribier B. Expression of stromelysin 3 in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 1999;21(2):146-50.
40. Tran T.A., Ross J.S., Sheehan C.E., Carlson J.A. Comparison of oncostatin M expression in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2000;132(4):427-32.
41. Рубина К.А., Сысоева В.Ю., Семина Е.В., Юрлова Е.И., Молочков В.А., Хлебникова А.Н., Седова Т.Г. Особенности экспрессии Т-кадгерина в кератиноцитах и сосудах эпителиальных опухолей кожи // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013;15(1):9-15.

42. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2014;(1):3-7.
43. Кузнецов В.В. Использование фотодинамической терапии в отечественной онкологии (обзор литературы) // *Исследования и практика в медицине*. 2015;2(4):98-105.
44. Сухова Т.Е., Молочков В.А., Романко Ю.С., Матвеева О.В., Решетников А.В. Лечение базальноклеточного рака кожи на современном этапе // *Альманах клинической медицины*. 2008;(18):14-21.
45. Каплан М.А., Капинус В.Н., Романенко Ю.С., Ярославцева-Исаева Е.В. Фотодитазин – эффективный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии // *Российский биотерапевтический журнал*. 2004;3(2):50.
46. Borovaya A., Olisova O., Ruzicka T., Sardy M. Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? *Inter J Dermatol*. 2013;52(9):1040-52.
47. Молочков В.А., Кунцевич Ж.С. К иммунотерапии и профилактике озлокачествления атипичных кератоакантом // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2002;(3):4-8.
48. Leonardi C., Zhu W.Y., Kinsey W.H., Penneys N.S. Seborrheic keratoses from the genital region may contain human papillomavirus DNA. *Arch Dermatol*. 1991;127(8):1203-6.

REFERENCES

1. Galil-Ogly GA, Molochkov VA, Sergeev YuV, eds. Dermatooncology. Moscow: Medicine for All; 2005:241-300. (in Russian)
2. Molochkov VA, Kazantseva IA, Kuntsevich ZhS, Bochkareva EV. *Keratoacanthoma.* Clinic, diagnostics, treatment, transformation into cancer. Moscow: BINOM; 2006. (in Russian).
3. Snarskaya ES, Molochkov VA. *Basalioma*. Moscow: Practical medicine; 2018:48-69. (in Russian)
4. Rook A, Whimster I. Keratoacanthoma – a thirty year retrospect. *Br. J. Dermatol*. 1979;100(1):41-7.
5. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, eds. Fitzpatricks dermatology in general medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. Vol. 2.
6. Malcotti V, Kuroku K, Nahavama H, Doi K. Effects of double UVB-irradiations with different intervals on the dorsal skin of wistar-derived hypotrichotic WBN/ILA-Ht rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2001;53(2-3):107-14.
7. Olisova OYu, Andreeva EV. Once more about hyperpigmentation. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;17(2):20-4. (in Russian)
8. Olisova OYu, Vladimirova EV, Babushkin AM. The skin and the sun. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2012;15(6):57-62. (in Russian)
9. Corominas M, Sloan SR, Leon J, Kamino H, Newcomb EW, Pellicer A. Ras activation in human tumors and animal model systems. *Environ Health Perspect*. 1991;93:19-25. doi: 10.1289/ehp.919319
10. Schwartz RA, Klein E. Ultraviolet light-induced carcinogenesis. In: Holland JF, Frei E III, eds. *Cancer Medicine*. Philadelphia: Lea&Febiger; 1982:109-19.
11. Trowell HE, Dyall-Smith ML, Dyall-Smith DJ. Human papillomavirus associated with keratoacanthomas in Australian patient. *Arch Dermatol*. 1990;126(12):1654.
12. Soler C, Chardonnet V, Euvrard S, Chignol MC, Thivolet J. Evaluation of human papillomavirus type 5 on frozen sections of multiple lesions from transplant recipients with in situ hybridization and non-isotopic probes. *Dermatology*. 1992;184(4):248-53.
13. Hsi ED, Svoboda-Newman SM, Stern RA, Nickoloff BJ, Frank TS. Detection of human papillomavirus DNA in keratoacanthomas by polymerase chain reaction. *Am J Dermatopathol.* 1997;19(1):10-5.
14. Forslund O, De Angelis PM, Beigi M, Schjolberg AR, Clausen OP. Identification of human papillomavirus in keratoacanthomas. *J Cutan Pathol*. 2003;30(7):423-9.
15. Kladova AYu, Kuevda DA, Kuntsevich ZhS, Prokofiev AA, Bagapsh LS. To the association of keratoacanthomas with human papillomavirus. *Almanac of Clinical Medicine. Russian Journal*. 2007;(15):187-91. (in Russian)
16. Schwartz RA. Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(1):1-19.
17. Hamilton SA, Dickson WA, O'Brein CJ. Keratoacanthoma developing in a split skin graft donor site. *Br J Plast Surg*. 1997;50(7):560-1.
18. Olisova OYu, Dodina MI, Kushlinskiy NE. The role of vascular endothelial growth factor in rosacea pathogenesis and it's medical correction. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2012;10(1):49-55. (in Russian)
19. Lloyd KM, Madsen DK, Lin PY. Grzybowski's eruptive keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21(5, Pt1):1023-4.
20. Okuyama R, Takahashi K, Ohi T, Tagami H. Keratoacanthoma developing in prurigo nodularis treated with cryotherapy. *Dermatology*. 1997;194(3):290-2.
21. Chave TA, Graham-Brown RA. Keratoacanthoma developing in hypertrophic lichen planus. *Br J Dermatol.* 2003;148(3):592.
22. Christofoletti Daldon PE, Macado de Souza E, Cintra ML. Hypertrophic lupus erythematosus:a clinicopathological study of 14 cases. *J Cutan Pathol*. 2003;30(7):443-8.
23. Wiemers S, Stengel R, Schopf E, Laaff H. Subungual keratoacanthoma. *Hautarzt*. 1994;45(1):25-8.
24. Akar A, Bulent Tastan H, Ozcan A, Erbil H, Riza Gur A. Multiple keratoacanthomas arising on skin lesions of pseudoxanthoma elasticum. *J Eur Acad Dermatol. Venereol.* 2002;16(5):533-4.
25. Gheeraert P, Goens J, Schwartz RA, Lambert WC, Schroeder F, Debusscher L. Florid cutaneous papillomatosis, malignant acanthosis nigricans, and pulmonary squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 1991;30(3):193-7.
26. Penmetcha M, Haighet AS, Hopkinson JM. Failure of PUVA in lichen myxoedematosus: acceleration of associated multiple keratoacanthomas with development of squamous carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 1987;12(3):220-3.
27. Pellicano R, Fabrizi G, Cerimele D. Multiple keratoacanthomatas and junctional epidermlisis bullosa: a therapeutic conundrun. *Arch Dermatol*. 1990;126(3):305-6.
28. Chaffai M, Houman MH, Haouet S, Ben Osman A. Keratoacanthoma centrifugum marginatum. *Ann Dermatol Venereol.* 1994;121(10):731-3.
29. Badell A, Marcoval J, Gallego I, Moreno A, Peyri J. Keratoacanthoma arising in hypertrophic lichen planus. *Br J Dermatol*. 2000;142(2):380-2.
30. Kazakov DV, Belousova IE, Michaelis S, Palmedo G, Samtsov AV, Kempf W. Unusual manifestation of specific cutaneous involvement by B-cell chronic lymphocytic leukemia: spontaneous regression with scar formation. *Dermatology.* 2003;207(1):111-5.
31. Stoebner PE, Fabre C, Delfour C, Joujoux JM, Roger P, Dandurand Michel, Meunier L. Solitary subungual keratoacanthoma arising in an MSH2 germline mutation carrier: Confirmation of a relationship by immunohistochemical analysis. *Dermatology*. 2009;219(2):174-8.
32. Le Boit PE, Burg G, Weedon D, Sarasait A, eds. *World Health Organization Classification of tumors. Pathology and genetics of skin tumors-IARC*. Lyon: Press; 2006.
33. Shcwartz RA, Goldberg DJ, Mahmood F, DeJager RL, Lambert WC, Cohen PJ. The Muir-Torre syndrome: a disease of sebaceous and colonic neoplasms. *Dermatologica*. 1989;178(1):23-8.
34. Khlebnikova AN, Bochkareva EV, Gurevich LE, Korsakova NA. New approaches to differential diagnosis of keratoacantoma and squamous cell carcinoma. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2009;11(5):4-10. (in Russian)
35. Kuntsevich ZhS. Keratoacanthoma (differential diagnosis with squamous cell carcinoma of the skin, improvement of treatments and prevention of glazing). Dis. Moscow; 2007. (in Russian) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16163321; https://dlib.rsl.ru/01004054574

36. Aramburu-Gonzalez JA, Rodrigues-Justo M, Jimenez-Reyes J, Santonja C. A case of soft tissue mesenchymal chondrosarcoma metastatic to skin, clinically mimicking keratoacanthoma. *Am J Dermatopathol*. 1999;21(4):392-4.
37. Saito M, Sasaki Y, Yamazaki N, Shimiru H. Self-involution of giant keratoacanthoma of the tip of the nose. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(4):1561-2.
38. Narayan S, De Berker D, Oxey J. Ki-67 immunohistochemical staining distinguish subungualkeratoacanthoma from squamous cell carcinoma. In: Abstracts of the 20th World Congress of Dermatology. 1-5 July 2002, Paris, France. *Ann Dermatol Venereol*. 2002;129(Suppl 1, Pt 2):P0585.
39. Asch PH, Basset P, Roos M, Grosshans E, Bellocq JP, Cribier B. Expression of stromelysin 3 in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 1999;21(2):146-50.
40. Tran TA, Ross JS, Sheehan CE, Carlson JA. Comparison of oncostatin M expression in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2000;132(4):427-32.
41. Rubina KA, Sysoeva VYu, Semina EV, Yurlova EI, Molochkov VA, Khlebnikova AN, Sedova TG. Expression of T-cadherin in keratinocytes and vessels of epithelial tumors of the skin. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2013;15(1):9-15. (in Russian)
42. Filonenko EV. Fluorescent diagnostics and photodynamic therapy: the justification of applications and opportunities in oncology. *Biomedical Photonicsdynamic. Russian Journal.* 2014;3(1):3-7. (in Russian)
43. Kuznetsov VV. The use of photodynamic therapy in the domestic oncology. Review of the literature. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2015;2(4):98-105. (in Russian)
44. Sukhova TE, Molochkov VA, Romanko YuS, Matveeva OV, Reshetnikov AV. The present day therapy of cutaneous basal cell carcinoma. *Almanac of clinical medicine. Russian Journal.* 2008;(18):14-21. (in Russian)
45. Kaplan MA, Kapinus VN, Romanko YuS, Yaroslavtseva-Isaeva EV. Photoditazin-efficient photosensitizers for photodynamic therapy. *Russian Journal of Biotherapy.* 2004;3(2):50. (in Russian)
46. Borovaya A, Olisova O, Ruzicka T, Sardy M. Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? *Inter J Dermatol*. 2013;52(9):1040-52.
47. Molochkov VA, Kumcevich ZhS. To immunotherapy and prevention of the malorcization of atypical keratoacanthomas. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2002;5(3):4-8. (in Russian)
48. Leonardi C, Zhu WY, Kinsey WH, Penneys NS. Seborrheic keratoses from the genital region may contain human papillomavirus DNA. *Arch Dermatol*. 1991;127(8):1203-6.

DOI: https://doi.org/10.17816/dv57129
Original article

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

© ОЛИСОВА О.Ю., АНПИЛОГОВА Е.М., 2020

Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М.

Метотрексат в лечении псориаза: одноцентровое ретроспективное исследование за 2018–2020 гг.

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

ОБОСНОВАНИЕ. *Несмотря на наличие широкого спектра терапевтических возможностей дерматологов при среднетяжёлом и тяжёлом псориазе, лечение этого дерматоза по-прежнему остаётся нелёгкой задачей. В настоящее время наиболее часто назначаемым системным препаратом во всём мире является метотрексат (МТХ), который благодаря низкой стоимости и неплохой эффективности смог сохранить своё место в арсенале врачей наряду с вновь появившимися высокоэффективными биологическими препаратами и, согласно мировым рекомендациям, является препаратом выбора при псориазе тяжёлой и средней степени тяжести.*

ЦЕЛЬ *– изучить эффективность и безопасность метотрексата в лечении псориаза.*

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. *Мы провели ретроспективное исследование с участием пациентов с псориазом, находившихся на стационарном лечении в клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Сеченовского Университета в период с августа 2018 по октябрь 2020 г. На основании электронных медицинских карт пациентов были проанализированы демографические характеристики, длительность заболевания, коморбидности, степень тяжести псориаза на момент госпитализации и после лечения МТХ, побочные эффекты терапии МТХ.*

РЕЗУЛЬТАТЫ. *В исследование было включено 655 больных со среднетяжёлым (373; 57%) и тяжёлым (282; 43%) течением псориаза, из них (279; 42,6%) женщин в возрасте от 18 до 79 лет и (376; 57,4%) мужчин в возрасте от 18 до 86 лет (средний возраст 44,9 и 41,6 года соответственно). Период пребывания пациентов в стационаре длился от 17 до 21 дня. Во всех случаях в дополнение к системным препаратам или фототерапии проводилась местная терапия. Наиболее часто назначаемым медикаментозным средством был МТХ в дозе 25 мг/нед внутримышечно – у 326 (49,7%). В виде монотерапии МТХ получали 29 пациентов. Однако чаще всего препарат назначали в комбинации с фототерапией: МТХ + ПУВА (n = 140), МТХ + UVB-311 нм (n = 157). В результате на момент выписки из стационара в группе МТХ у 53% пациентов достигнуто улучшение, у 47% – значительное улучшение; в группах МТХ + ПУВА и МТХ + UVB-311 нм – у 10,3; 75,7; 14 и 17,4; 71,2; 11,4% пациентов соответственно. Наблюдаемые побочные эффекты были незначительными и не послужили причиной досрочного прекращения лечения.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. *Метотрексат продемонстрировал высокий уровень эффективности при неплохой безопасности, в очередной раз подтвердив статус препарата выбора в лечении среднетяжёлой и тяжёлой форм псориаза.*

Ключевые слова: *псориаз; метотрексат; фототерапия; лечение.*

Для цитирования: Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Метотрексат в лечении псориаза: одноцентровое ретроспективное исследование за 2018–2020 гг. // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2020;23(6):373-380.
DOI: https://doi.org/10.17816/dv57129

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

Поступила 29.12.2020
Принята к печати 29.01.2021

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

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

Information about authors:
Olisova O.Yu., https://orcid.org/0000-0003-2482-1754
Anpilogova E.M., https://orcid.org/0000-0001-9478-5838

Olisova O.Yu., Anpilogova E.M.

Methotrexate in psoriasis treatment: a single-center retrospective study (2018–2020)

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

BACKGROUND: *Despite the wide range of therapeutic options for moderate-to-severe psoriasis, dermatologists still experience some difficulties in its treatment. To date, methotrexate (MTX) is the most commonly prescribed systemic drug for the treatment of psoriasis worldwide. Given its low cost and good effectiveness, this drug has been continuously used along with recently developed highly effective biological drugs. According to international guidelines, MTX is a drug of choice for the treatment of moderate-to-severe psoriasis.*

AIM: *To evaluate the efficacy and safety of MTX in the treatment of moderate-to-severe psoriasis.*

MATERIALS AND METHODS: *We conducted a retrospective study on patients with psoriasis who had been admitted to the Dermatology Department of Sechenov University in 2018–2020. Based on electronic medical documents of the patients, we analyzed the demographic characteristics, disease duration, comorbidities, psoriasis severity before and after treatment with MTX, and its side effects.*

RESULTS: *The study included 655 patients with moderate (373; 57%) and severe (282; 43%) psoriasis. Of these patients, 279 (42.6%) were women aged 18–79 years, and 376 (57.4%) were men aged 18–86 years (median age: 44.9 and 41.6 years, respectively). The duration of stay in the hospital varied from 17 days to 21 days. In all cases, topical therapy was performed in addition to systemic drugs administration or phototherapy. The most commonly prescribed medication was MTX 326 (49.7%) in a dose of 25 mg/week. A total of 29 patients received MTX as monotherapy. However, the drug was most often prescribed in combination with phototherapy: MTX + PUVA (n = 140) and MTX + UVB-311 nm (n = 157). At the time of discharge from the hospital, 53% of patients in the MTX group had improved, 47% had a significant improvement. in the MTX group + PUVA – in 10.3; 75.7; 14% of patients, respectively; in the MTX + UVB-311 nm group – in 17.4; 71.2; 11.4% of patients, respectively. The side effects were mild and did not lead to treatment discontinuation.*

CONCLUSION: *MTX is a highly effective therapeutic option with a good safety profile and is a confirmed drug of choice for the treatment of moderate-to-severe psoriasis.*

K e y w o r d s : *psoriasis; methotrexate; phototherapy; treatment.*

For citation: Olisova OYu, Anpilogova EM. Methotrexate in psoriasis treatment: a single-center retrospective study (2018–2020). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2020;23(6):373–380. (in Russian)
DOI: https://doi.org/10.17816/dv57129

Acknowledgements. No funding was received for this study.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 29 Dec 2020
Accepted 29 Jan 2021

Обоснование

Псориаз считается одним из наиболее часто встречаемых генетически обусловленных дерматозов. Сегодня в мире насчитывается примерно 125 млн больных псориазом [1]. Распространённость увеличивается примерно на 6,5 новых случаев на 100 тыс. населения с каждым градусом на территории Соединённого Королевства [2]. По данным A. Qassimi и соавт. [3], распространённость псориаза в мире за период с 1990 до 2017 г. увеличилась с 758 до 812 на 100 тыс. населения, при этом наиболее высокие показатели были зафиксированы в Америке (с 1326 до 1437 на 100 тыс. населения), наиболее низкие – в западной части Тихого океана (с 423 до 528 на 100 тыс. населения). Выросла и мировая заболеваемость псориазом – с 92,3 до 99,5 на 100 тыс. населения [3]. В Российской Федерации, по данным за 2019 г., число зарегистрированных случаев псориаза составило 362 881. Впервые диагноз был установлен 95 821 пациенту. Показатели распространённости и заболеваемости составили 247,2 и 65,3 на 100 тыс. населения соответственно [4]. Псориаз значительно ухудшает качество жизни пациентов, приводя к социальной дискриминации и развитию ряда коморбидных заболеваний (псориатический артрит, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, психоэмоциональные нарушения) [5]. Согласно актуальным мировым рекомендациям, терапия пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом предусматривает назначение системных препаратов, среди которых первое место по предпочтению как врачей, так и самих пациентов по праву занимает метотрексат [6].

Метотрексат (methotrexate, MTX), применяемый с 1958 г., остаётся наиболее широко используемым препаратом в лечении среднетяжёлой и тяжёлой форм псориаза и сегодня. MTX обладает иммуносупрессивным, цитостатическим и противовоспалительным эффектом. Механизм его действия основан на ингибировании важных ферментов. Так, ингибирование дигидрофолат редуктазы, ответственной за метаболизм фолиевой кислоты, приводит к уменьшению количества тетрагидрофолата, наличие которого является необходимым для образования *de novo* пуриновых и пиримидиновых оснований. Кроме того, MTX ингибирует ещё один важный фермент – тимидилат синтазу, который ответственен за трансформацию уридилата в тимидилат. Конечным результатом ингибирования ферментов MTX является блокировка

синтеза ДНК и РНК. Противовоспалительный эффект МТХ обусловлен ингибированием аминоимидазол-4-карбоксамида рибонуклеотида трансформилазы, что приводит к накоплению аденозина – мощного противовоспалительного фактора [7]. Немаловажной является роль МТХ в снижении активности адгезивных молекул, участвующих в важнейшем этапе патогенеза псориаза – миграции Т-клеток из интраваскулярного пространства в дерму. Так, сообщается о значительном снижении экспрессии ICAM-1 после применения МТХ в терапевтических концентрациях 10^{6}–10^{7} М [8]. В исследовании H. Sigmundsdottir и соавт. [9] было продемонстрировано прогрессивное снижение уровня Е-селектина у больных псориазом после лечения низкими дозами МТХ, при этом также отмечалось заметное уменьшение числа CLA+ лейкоцитов в зоне высыпаний. Уменьшение количества CLA+ и Е-селектина в инфильтрате коррелировало с клиническим улучшением состояния пациентов.

Эффективность МТХ в лечении среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза и псориатического артрита была продемонстрирована в многочисленных научных работах. В исследовании METOP назначение МТХ на протяжении 52 нед позволило достичь по индексу площади и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) 75; 90 и 100% улучшения в 73; 45 и 18% случаев соответственно [10]. При псориатическом артрите в результате 12-недельной терапии препаратом, согласно критериям Американского колледжа ревматологии (American College of Rheumatology, ACR), ACR20 был получен у 40,8%, ACR50 – у 18,8%, ACR70 – у 8,6% пациентов [11]. A. Ele-Refaei и F. El-Esawy [12] применяли МТХ в дозе 12,5 мг у пациентов с тяжёлой формой псориаза в течение 12 нед. В результате лечения средний показатель PASI снизился с 26,5 ± 3,8 до 9,7 ± 2,9.

Интересное исследование проведено недавно дерматологами из Египта [13]. Пациенты были разделены на три группы, где в течение 3 мес были назначены, соответственно, UVB-311 нм (ultraviolet B, фототерапия узкого спектра 311 нм) по схеме трёхразового облучения в неделю, МТХ в дозе 0,3 мг/кг в неделю и комбинации МТХ с UVB-311 нм. Через 3 мес PASI снизился с 29,10 ± 5,5 до 6,64 ± 2,0 в группе UVB, с 28,81 ± 4,7 до 6,45 ± 1,7 в группе МТХ (редукция PASI 78,86 ± 10,3%) и с 30,9 ± 5,7 до 2,8 ± 1,2 у пациентов группы комбинированной терапии [13]. Об эффективности комбинации МТХ и UVB-311 нм сообщается и другими учёными. Так, при назначении МТХ перорально в дозе 7,5 мг/нед и UVB-терапии 311 нм по методике 5-разового облучения в неделю в течение 1 мес PASI уменьшился на 68,82% (с 17,39 до 5,48); у пациентов, получавших монотерапию МТХ, редукция PASI была значительно ниже и составила 57,62% (с 16,66 до 7,06) [14].

Являясь антагонистом фолиевой кислоты, МТХ конкурирует с ней за связывание с одним и тем же рецептором. В связи с этим практикующие врачи одновременно с назначением МТХ прописывают приём фолиевой кислоты каждый день, кроме дня приёма МТХ. Добавление фолиевой кислоты снижает иммуносупрессивный и противовоспалительный эффект МТХ, однако такая тактика позволяет снизить риск развития нежелательных побочных эффектов [15]. Самым опасным нежелательным явлением при приёме МТХ является миелосупрессия. Она может возникать в начале терапии и приводить к разрушению костного мозга и панцитопении. Наиболее частый побочный эффект МТХ – гепатотоксичность, в связи с чем целесообразно мониторировать уровень печёночных ферментов, аминотерминального пептида проколлагена-3 в крови и проводить ультразвуковое исследование брюшной полости [16]. При назначении высоких доз препарата возможны расстройство пищеварительного тракта, а также нарушение слизистой оболочки и кожных покровов. Кроме того, тератогенное действие МТХ требует обеспечения надёжной контрацепции на время лечения и в течение 3 мес по его завершении [17].

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность метотрексата в лечении псориаза.

Материал и методы

Мы провели ретроспективное наблюдательное исследование и проанализировали данные всех пациентов с псориазом, находившихся на стационарном лечении в клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Сеченовского Университета в период с августа 2018 по октябрь 2020 г. Все участники исследования были старше 18 лет с верифицированным псориазом среднетяжёлого и тяжёлого течения. Все пациенты прошли стандартное скрининговое обследование, включавшее общий и биохимический анализ крови; общий анализ мочи; иммуноферментный анализ крови на ВИЧ-инфекцию, сифилис, HBsAg (антитела к вирусу гепатита В), HCV (вирусный гепатит С); флюорографию, электрокардиографию; с марта 2020 г. в этот перечень вошла диагностика Coronavirus SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Кроме того, были проанализированы демографическая характеристика пациентов, длительность заболевания, коморбидность, степень тяжести псориаза на момент госпитализации и после лечения МТХ, проведённое лечение, побочные эффекты терапии МТХ.

Результаты

За изученный период в клинику было госпитализировано 655 пациентов со среднетяжёлым (373; 57%) и тяжёлым (282; 43%) течением псориаза, из них 279 (42,6%) женщин в возрасте от 18 до 79 лет и

Рис. 1. Больная Р., 75 лет. Вульгарный псориаз: *а* – до лечения; *б* – после лечения в объёме 2 инъекций метотрексата в дозе 25 мг/нед и 8 процедур UVB-311 нм.

Рис. 2. Больной С., 47 лет. Вульгарный псориаз: *а* – до лечения; *б* – после лечения в объёме 2 инъекций метотрексата в дозе 25 мг/нед и 8 процедур ПУВА.

DOI: https://doi.org/10.17816/dv57129
Original article

Таблица

Характеристика пациентов (*n* = 326), находившихся на стационарном лечении и получавших МТХ в период 2018–2020 гг.

Показатель	Терапия		
	МТХ, *n* = 29	МТХ + ПУВА, *n* = 140	МТХ + UVB, *n* = 157
Возраст, лет (*M* ± *m*)	41,2 ± 11,6	43,9 ± 10,7	40,3 ± 12,5
Пол, %:			
мужской	58,6	64,3	49,7
женский	41,4	35,7	50,3
Средняя длительность псориаза, лет (*M* ± *m*)	19 ± 8,6 (1,0–42,3)	23 ± 10,2 (1,3–58,9)	18 ± 10,1 (1,6–47,7)
Результат после лечения, %:			
улучшение	29	10,3	17,4
значительное улучшение	62	75,7	71,2
клиническая ремиссия	9	14	11,4
без эффекта	0	0	0
Степень тяжести псориаза, %:			
тяжёлый	65	90	88
среднетяжёлый	35	10	12
Коморбидность, %:			
псориатический артрит	25,3	32,1	29,6
гипертоническая болезнь	31,2	40,3	33,7
сахарный диабет	7,3	12,5	16,4
ожирение	70	83,8	73,4
сердечно-сосудистая патология	37,4	22	30
Побочные эффекты, %:			
тромбоцитопения	3	4,8	2,7
лейкопения	1	1,3	0
Функциональные пробы печени:			
↑ гамма-глутамилтрансферазы	9,3	8,2	5,6
аланинаминотрансфераза > верхней границы нормы	11,5	14,9	12,0
аспартатаминотрансфераза > верхней границы нормы	9,8	11,4	8,3
общий билирубин > верхней границы нормы	2,5	3,4	1,8
Побочные эффекты, приведшие к отмене лечения	–	–	–

376 (57,4%) мужчин в возрасте от 18 до 86 лет (средний возраст 44,9 и 41,6 года соответственно). Период пребывания пациентов в стационаре длился от 17 до 21 сут. Во всех случаях в дополнение к системным препаратам или фототерапии проводили местную терапию. Циклоспорин получали 10 (1,5%) больных, ацитретин – 16 (2,4%), биологические препараты – 36 (5,5%), апремиласт – 30 (4,6%), ПУВА-терапию (psoralen + ultraviolet A) – 128 (19,5%), UVB-311 нм – 109 (16,6%). Наиболее часто назначаемым медикаментозным средством был МТХ в дозе 25 мг/нед внутримышечно – у 326 (49,7%). В виде монотерапии МТХ получали 29 пациентов. Однако чаще всего препарат назначали в комбинации с фототерапией. Так, МТХ + ПУВА получали 140 пациентов, МТХ + UVB-311 нм – 157 больных. В результате на момент выписки из стационара в группе МТХ у 53% пациентов достигнуто улучшение, у 47% – значительное улучшение; в группе МТХ + ПУВА – у 10,3; 75,7 и 14,0% пациентов соответственно, в группе МТХ + UVB-311 нм – у 17,4; 71,2 и 11,4% пациентов соответственно (**рис. 1, 2**). Более подробная характеристика пациентов, получавших МТХ, представлена в **таблице**.

В процессе лечения нарушения функции печени, тромбоцитопения и лейкопения наблюдались в среднем у 8; 12 и 9% пациентов групп МТХ, МТХ + ПУВА и МТХ + UVB-311 нм соответственно, однако побочные эффекты терапии были незначительными и не являлись причиной досрочного прекращения лечения, но требовали мониторинга.

При выписке из стационара всем больным было рекомендовано продолжить проведение инъекций МТХ по той же схеме с еженедельным контролем клинических и биохимических показателей крови.

Обсуждение

За период 2018–2020 гг. в стационаре клиники наиболее часто (в порядке уменьшения) пациентам назначали комбинированную терапию МТХ и UVB-311 нм, МТХ и ПУВА; монотерапию UVB-311 нм и ПУВА; генно-инженерные биологические препараты (ГИБП); ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа (апремиласт, МТХ, ацитретин, циклоспорин). При этом количество госпитализаций лиц мужского пола почти в 1,5 раза превышало количество госпитализированных женщин. Среди пациентов, получавших МТХ, наиболее значительное улучшение кожного процесса отмечалось при применении МТХ в комбинации с ПУВА-терапией, которое сопровождалось ожидаемо большим числом характерных побочных эффектов, чем при монотерапии МТХ или МТХ + UVB-311 нм.

По результатам проведённого нами исследования, МТХ продемонстрировал высокую эффективность и надёжный уровень безопасности. Однако, учитывая токсичность МТХ, описанную большинством учёных, следует иметь в виду, что отсутствие серьёзных характерных побочных эффектов у участников нашего наблюдения с большой долей вероятности может быть обусловлено незначительной (2 нед) длительностью терапии препаратом.

Безусловно, в настоящее время особое внимание в дерматологии уделяется применению генно-инженерной биологической терапии псориаза. С появлением ГИБП стало возможным говорить о новых конечных точках терапии – PASI 90 и PASI 100, эквивалентных достижению почти чистой и полностью чистой кожи. Тем не менее МТХ, считающийся одним из базисных системных препаратов при псориазе, по-прежнему является самым часто назначаемым во всём мире [18], что, конечно, обусловлено его значительно более низкой стоимостью по сравнению с ГИБП и неплохой эффективностью.

Аналогичное нашему было выполнено исследование испанскими учёными из Университетской больницы Гран-Канария: проанализированы данные 218 пациентов с псориазом за 8-летний период. В 67% случаев МТХ назначали как первый системный препарат в среднем на 17,2 ± 13,6 мес. PASI 75 был достигнут у 33,5% пациентов на 12-й нед терапии, у 34,9% – на 16-й нед, у 44,7% – на 24-й нед, у 52,8% – на 48-й нед. Досрочно приём МТХ был прекращён в 6,6% случаев из-за отсутствия эффекта, в 6,6% – по причине индивидуальной непереносимости и только в одном случае вследствие дисфункции печени. Нарушение лабораторных показателей наблюдалось у 68% пациентов, однако было незначительным и быстропроходящим, без определённой симптоматики [19].

Французские дерматологи [20] опубликовали результаты своего проспективного многоцентрового исследования с участием 256 пациентов. В общей сложности 88 человек выбыли в течение первых 3 мес: в связи с неэффективностью терапии – 16, непереносимостью препарата – 16 пациентов, прекратили контактировать с лечащим врачом 56 больных. Из оставшихся 168 пациентов редукция PASI на 75% на 12–16-й нед при начальных показателях в среднем 14 ± 7,5 отмечалась у 98 (58,3%) пациентов. Наиболее часто пациенты сообщали о развитии астении (49; 19,1%), нарушениях пищеварительного тракта (38; 14,8%) и печени (20; 7,8%). О клиническом ответе PASI 75 на 12–16-й нед у 33–45% пациентов сообщают и другие исследователи [21–25].

МТХ чаще всего назначают для усиления эффекта ГИБП при упорном течении псориаза. Согласно анализу 5 регистров PSONET, МТХ назначали в 79,2% случаев комбинированной терапии ГИБП [26]. МТХ также способен повысить показатели выживаемости биологических препаратов благодаря своему цитостатическому действию на лимфоциты, что приводит к уменьшению продукции антител, способных снизить эффект проводимой терапии [27].

Важным моментом является вопрос безопасности МТХ. Мы наблюдали незначительные изменения в показателях функциональных проб печени и клиническом анализе крови, не ставшие причиной отмены терапии, что подразумевает приемлемый профиль безопасности МТХ как минимум на краткосрочный период и согласуется с данными C. Garber и соавт. [28], которые в своём ретроспективном исследовании 194 пациентов продемонстрировали приблизительно одинаковые показатели безопасности ГИБП и МТХ.

Заключение

В последнее время на фармацевтическом рынке представлено множество современных генно-инженерных биологических препаратов и малых молекул для лечения псориаза. Тем не менее МТХ благодаря своей высокой эффективности и экономической доступности, обеспечивающих приверженность пациентов лечению, по-прежнему не теряет своей актуальности и продолжает оставаться золотым стандартом терапии среднетяжёлого и тяжёлого псориаза во всём мире.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parisi R., Iskandar I., Kontopantelis E., Augustin M., Griffiths C., Ashcroft D.; Global Psoriasis Atlas. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ.* 2020;369:m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
2. Springate D., Parisi R., Kontopantelis E., Reeves D., Griffiths C., Ashcroft D. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2017;176(3):650-658. doi: 10.1111/bjd.15021
3. AlQassimi S., AlBrashdi S., Galadari H., Hashim M. Global burden of psoriasis – comparison of regional and global epidemiology, 1990 to 2017. *Int J Dermatol*. 2020;59(5):566-71. doi: 10.1111/ijd.14864

4. Регистр больных хроническими заболеваниями кожи. Доступно на: https://www.cnikvi.ru. Доступ: декабрь 2020
5. Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение // *Consilium Medicum. Дерматология*. 2010;(4):3-8.
6. Nast A., Amelunxen L., Augustin M., Boehncke W.H., Dressler C., Gaskins M., et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 1 – Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(5):645-69. doi: 10.1111/ddg.13516
7. Chan E., Cronstein B.. Methotrexate – how does it really work? *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(3):175-8.
8. Ciesielski C., Pflug J., Mei J., Piccinini L. Methotrexate regulates ICAM-1 expression in recipients of rat cardiac allografts. *Transpl Immunol*. 1998;6(2):111-21. doi: 10.1016/s0966-3274(98)80026-9
9. Sigmundsdottir H., Johnston A., Gudjonsson J., Bjarnason B., Valdimarsson H. Methotrexate markedly reduces the expression of vascular E-selectin, cutaneous lymphocyte-associated antigen and the numbers of mononuclear leucocytes in psoriatic skin. *Exp Dermatol*. 2004;13(7):426-34. doi: 10.1111/j.0906-6705.2004.00177.x
10. Warren R., Mrowietz U., Kiedrowski R., Niesmann J., Wilsmann-Theis D., Ghoreschi K., et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):528-37. doi: 10.1016/ S0140-6736(16)32127-4
11. Coates L., Helliwell P. Methotrexate efficacy in the Tight Control in Psoriatic arthritis (TICOPA) study. *J Rheumatol*. 2016;43(2):356-61. doi: 10.3899/jrheum.150614
12. Ele-Refaei A., El-Esawy F. Effect of narrow-band ultraviolet B phototherapy and Methotrexate on microRNA (146a) levels in blood of psoriatic patients. *Dermatol Res Pract*. 2015;2015:145769. doi: 10.1155/2015/145769
13. Carrascosa J., de la Cueva P., Ara M., Puig L., Bordas X., Carretero G., Ferrandiz L., et al. Methotrexate in Moderate to severe psoriasis: Review of the literature and expert recommendations. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(3):194-206. doi: 10.1016/j.ad.2015.10.005
14. Kaushik S., Lebwohl M. Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. *Int J Dermatol*. 2019;58(6):649-58. doi: 10.1111/ijd.14246
15. Cline A., Jorizzo J.L. Does daily folic acid supplementation reduce methotrexate efficacy? *Dermatol Online J*. 2017;23(11):13030/qt4hf5v2vk.
16. Whiting-O'Keefe Q.E., Fye K.H., Sack K.D. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med*. 1991;90(6):711-6.
17. Howard S., McCormick J., Pui C., Buddington R., Harvey R. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist*. 2016;21(12):1471-82.
18. Coates L., Merola J., Grieb S., Mease P., Duffin K. Methotrexate in psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2020;96:31-5. doi: 10.3899/jrheum.200124
19. Cabello Zurita C., Grau Perez M., Hernandez Fernandez C., Gonzalez Quesada A., Valeron Almazan P., Vilar Alejo J., Carretero Hernandez G. Effectiveness and safety of Methotrexate in psoriasis: an eight-year experience with 218 patients. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(5):401-5. doi: 10.1080/09546634.2016.1273469
20. Tournier A., Khemis A., Maccari F., Reguiai Z., Begon E., Fougerousse A.C.; GEM Resopso. Methotrexate efficacy and tolerance in plaque psoriasis. A prospective real-life multicentre study in France. *Ann Dermatol Venereol*. 2019;146(2):106-14. doi: 10.1016/j.annder.2018.11.011
21. West J., Ogston S., Foerster J. Safety and efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A meta-analysis of published trials. *PLoS One*. 2016;11(5):e0153740. doi: 10.1371/journal.pone.0153740
22. Menting S., Dekker P., Limpens J., Hooft L., Spuls P. Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: A systematic review of the use of test-dose, start-dose, dosing scheme, dose adjustments, maximum dose and folic acid supplementation. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(1):23-8. doi: 10.2340/00015555-2081
23. Montaudie H., Sbidian E., Paul C., Maza A., Gallini A., Aractingi S., et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(Suppl 2):12-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03991.x
24. Олисова О.Ю., Андреева Е.В. Еще раз о проблеме гиперпигментации // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014;16(4):20-4.
25. Otero M., van den Reek J., Seyger M., van de Kerkhof P., Kievit W., de Jong E. Determinants for drug survival of methotrexate in patients with psoriasis, split according to different reasons for discontinuation: results of the prospective MTX-CAPTURE. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):497-504. doi: 10.1111/bjd.15305
26. Busard C., Cohen A., Wolf P., Gkalpakiotis S., Cazzaniga S., Stern R., et al. Biologics combined with conventional systemic agents or phototherapy for the treatment of psoriasis: real-life data from PSONET registries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2):245-53. doi: 10.1111/jdv.14583
27. Kozub P., Simaljakova M. Systemic therapy of psoriasis: methotrexate. *Bratisl Lek Listy.* 2011;112(7):390-4.
28. Garber C., Plotnikova N., Au S., Sorensen E., Gottlieb A. Biologic and conventional systemic therapies show similar safety and efficacy in elderly and adult patients with moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(8):846-52.

REFERENCES

1. Parisi R, Iskandar I, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths C, Ashcroft D. Global Psoriasis Atlas. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
2. Springate D, Parisi R, Kontopantelis E, Reeves D, Griffiths C, Ashcroft D. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2017;176(3):650-658. doi:10.1111/bjd.15021
3. AlQassimi S, AlBrashdi S, Galadari H, Hashim M. Global burden of psoriasis - comparison of regional and global epidemiology, 1990 to 2017. *Int J Dermatol*. 2020;59(5):566-71. doi: 10.1111/ijd.14864
4. Registry of patients with chronic dermatoses. Available at: https://www.cnikvi.ru Accessed: Dec 2020 (in Russian)
5. Olisova OYu. Psoriasis: epidemiology, pathogenesis, clinic, treatment. *Consilium Medicum. Dermatology. Russian Journal*. 2010;(4):3-8. (in Russian)
6. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 1 – Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(5):645-69. doi: 10.1111/ddg.13516
7. Chan E, Cronstein B. Methotrexate – how does it really work? *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(3):175-8.
8. Ciesielski C, Pflug J, Mei J, Piccinini L. Methotrexate regulates ICAM-1 expression in recipients of rat cardiac allografts. *Transpl Immunol*. 1998;6(2):111-21. doi: 10.1016/s0966-3274(98)80026-9
9. Sigmundsdottir H, Johnston A, Gudjonsson J, Bjarnason B, Valdimarsson H. Methotrexate markedly reduces the expression of vascular E-selectin, cutaneous lymphocyte-associated antigen and the numbers of mononuclear leucocytes in psoriatic skin. *Exp Dermatol*. 2004;13(7):426-34. doi: 10.1111/j.0906-6705.2004.00177.x
10. Warren R, Mrowietz U, Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsmann-Theis D, Ghoreschi K, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):528-37. doi: 10.1016/ S0140-6736(16)32127-4
11. Coates L, Helliwell P. Methotrexate efficacy in the Tight Control in Psoriatic arthritis (TICOPA) study. *J Rheumatol*. 2016;43(2):356-61. doi: 10.3899/jrheum.150614

12. Ele-Refaei A, El-Esawy F. Effect of narrow-band ultraviolet B phototherapy and Methotrexate on microRNA (146a) levels in blood of psoriatic patients. *Dermatol Res Pract*. 2015;2015:145769. doi: 10.1155/2015/145769
13. Carrascosa J, de la Cueva P, Ara M, Puig L, Bordas X, Carretero G, Ferrandiz L, et al. Methotrexate in Moderate to severe psoriasis: Review of the literature and expert recommendations. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(3):194-206. doi: 10.1016/j.ad.2015.10.005
14. Kaushik S, Lebwohl M. Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. *Int J Dermatol*. 2019;58(6):649-58. doi: 10.1111/ijd.14246
15. Cline A, Jorizzo JL. Does daily folic acid supplementation reduce methotrexate efficacy? *Dermatol Online J*. 2017;23(11):13030/qt4hf5v2vk.
16. Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med*. 1991;90(6):711-6.
17. Howard S, McCormick J, Pui C, Buddington R, Harvey R. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist*. 2016;21(12):1471-82.
18. Coates L, Merola J, Grieb S, Mease P, Duffin K. Methotrexate in psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2020;96:31-5. doi: 10.3899/jrheum.200124
19. Cabello Zurita C, Grau Perez M, Hernandez Fernandez C, Gonzalez Quesada A, Valeron Almazan P, Vilar Alejo J, Carretero Hernandez G. Effectiveness and safety of Methotrexate in psoriasis: an eight-year experience with 218 patients. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(5):401-5. doi: 10.1080/09546634.2016.1273469
20. Tournier A, Khemis A, Maccari F, Reguiai Z, Begon E, Fougerousse AC. GEM Resopso. Methotrexate efficacy and tolerance in plaque psoriasis. A prospective real-life multicentre study in France. *Ann Dermatol Venereol*. 2019;146(2):106-14. doi: 10.1016/j.annder.2018.11.011
21. West J, Ogston S, Foerster J. Safety and efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A meta-analysis of published trials. *PLoS One*. 2016;11(5):e0153740. doi: 10.1371/journal.pone.0153740
22. Menting S, Dekker P, Limpens J, Hooft L, Spuls P. Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: A systematic review of the use of test-dose, start-dose, dosing scheme, dose adjustments, maximum dose and folic acid supplementation. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(1):23-8. doi: 10.2340/00015555-2081
23. Montaudie H, Sbidian E, Paul C, Maza A, Gallini A, Aractingi S, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(Suppl 2):12-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03991.x
24. Olisova OYu., Andreeva EV. Once more about hyperpigmentation. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;16(4):20-4. (in Russian)
25. Otero M, van den Reek J, Seyger M, van de Kerkhof P, Kievit W, de Jong E. Determinants for drug survival of methotrexate in patients with psoriasis, split according to different reasons for discontinuation: results of the prospective MTX-CAPTURE. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):497-504. doi: 10.1111/bjd.15305
26. Busard C, Cohen A, Wolf P, Gkalpakiotis S, Cazzaniga S, Stern R, et al. Biologics combined with conventional systemic agents or phototherapy for the treatment of psoriasis: real-life data from PSONET registries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2):245-53. doi: 10.1111/jdv.14583
27. Kozub P, Simaljakova M. Systemic therapy of psoriasis: methotrexate. *Bratisl Lek Listy.* 2011;112(7):390-4.
28. Garber C, Plotnikova N, Au S, Sorensen E, Gottlieb A. Biologic and conventional systemic therapies show similar safety and efficacy in elderly and adult patients with moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(8):846-52.

DOI: https://doi.org/10.17816/dv52961

Original article

© ДАВЛЕТШИНА А.Ю., ЛОМОНОСОВ К.М., 2020

Давлетшина А.Ю., Ломоносов К.М.

Дерматоскопические паттерны витилиго

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

ОБОСНОВАНИЕ. *Витилиго – хроническое заболевание, характеризуемое появлением депигментированных пятен на различных участках тела. Яркие белые пятна на коже становятся для человека причиной психосоциальной дезадаптации. Современная медицина на данный момент не имеет эффективных методов объективной и доступной диагностики данного заболевания, однако такой метод исследования, как дерматоскопия, может быть полезен при постановке диагноза витилиго и определения его стадии.*

ЦЕЛЬ *– выявление основных дерматоскопических паттернов витилиго и установление связи с активностью процесса.*

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. *Для участия в исследовании было обследовано 63 пациента с диагнозом витилиго. Пациенты, включённые в исследование, были разделены на три группы: 34 пациента с нестабильной стадией (прогрессирующее витилиго), 11 – со стабильной стадией (стабильное витилиго), 18 – в стадии репигментации. В рамках работы было произведено дерматоскопическое исследование с помощью дерматоскопа Delta 20T. Статистическую обработку материалов исследования осуществляли с помощью пакета программ SPSS Statistics.*

РЕЗУЛЬТАТЫ. *Наиболее значимые изменения проявляются в перифолликулярной области. Для прогрессирующего витилиго характерны перифолликулярная пигментация (91,2%), изменённая пигментная сеть (97,1%), размытые границы пятна (94,1%), а также специфические структуры – звёздчатые образования и «хвост кометы». Для стабильного процесса витилиго характерны перифолликулярная депигментация (81,8%) и резкие границы пятна (72,7%), для стадии репигментации – краевая гиперпигментация (100%), перифолликулярная депигментация (72,2%), размытые границы пятна (77,8%) и «островки пигментации» (77,8%).*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. *Благодаря проведённым исследованиям впервые были разработаны диагностические дерматоскопические паттерны витилиго, доказана их ценность. Дерматоскопия является перспективным вспомогательным неинвазивным методом, применяемым для диагностики витилиго и определения стадии заболевания.*

Ключевые слова: *витилиго; дерматоскопия; диагностика.*

Для цитирования: Давлетшина А.Ю., Ломоносов К.М. Дерматоскопические паттерны витилиго // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(6):381-387. DOI: https://doi.org/10.17816/dv52961

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

Поступила 03.12.2020
Принята к печати 29.01.2021

Davletshina A.Yu., Lomonosov K.M.

Dermatoscopic patterns in vitiligo

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

BACKGROUND: *Vitiligo is a chronic disease characterized by the appearance of depigmented spots on various parts of the body. Bright white spots on the skin cause the psychosocial maladjustment of individuals with this condition. To date, modern medicine lacks effective methods for the objective and accessible diagnosis of this disease. However, research methods, such as dermatoscopy, can be useful in diagnosing vitiligo and determining its stage.*

AIM: *This study aimed to identify the main dermatoscopic patterns of vitiligo in association with the activity of the process.*

MATERIALS AND METHODS: *To participate in the study, 63 patients with diagnosed vitiligo were examined. Patients participating in the study were divided into three groups: 34 patients with progressive course, 11 with stable condition, and 18 at the stage of repigmentation. A dermatoscopic examination was performed using a Delta 20T dermatoscope. Statistical processing of research materials was carried out using the SPSS statistics software package.*

Для корреспонденции:
Давлетшина Алина Юрьевна, аспирант кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: davletshinalina@gmail.com

For correspondence:
Alina Yu. Davletshina, postgraduate student of Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: davletshinalina@gmail.com

Information about authors:
Davletshina A.Yu., https://orcid.org/0000-0002-7496-7551; Lomonosov K.M., https://orcid.org/0000-0002-4580-6193

RESULTS: *The most significant changes were found in the perifollicular area. Progressive vitiligo was characterized by perifollicular pigmentation (91.2%), an altered pigment network (97.1%), blurred spot border (94.1%), and specific structures, such as star-like formations and a "comet tail." The stable vitiligo was characterized by perifollicular depigmentation (81.8%) and a sharp border of the spots (72.7%). For the stage of repigmentation, marginal hyperpigmentation (100%), perifollicular depigmentation (72.2%), blurred spot border (77.8%), and "islets of pigmentation" (77.8%) were observed.*
CONCLUSION: *The diagnostic dermatoscopic patterns of vitiligo have been developed for the first time, and their value has been proven. Dermatoscopy is a promising non-invasive auxiliary method used to diagnose vitiligo and determine the stage of the disease.*

K e y w o r d s : *vitiligo; dermatoscopy; diagnostics.*

For citation: Davletshina AYu, Lomonosov KM. Dermatoscopic patterns in vitiligo. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2020;23(6):381-387. (in Russian)
DOI: https://doi.org/10.17816/dv52961

Acknowledgements. No funding was received for this study.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 03 Dec 2020
Accepted 29 Jan 2021

Обоснование

Витилиго – это приобретённое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется резко очерченными депигментированными пятнами, возникающими в результате разрушения меланоцитов или снижения их функциональной деятельности [1, 2]. Актуальность проблемы данного заболевания обусловливается его широким распространением во многих этнических группах и регионах, а также значительным влиянием его на психосоциальный статус заболевших и отсутствием эффективных терапевтических методов лечения.

В большинстве случаев поставить правильный диагноз можно по характерным клиническим симптомам, однако активность процесса не всегда можно правильно установить (данный показатель очень важен для дальнейшей тактики лечения). На сегодняшний день нет методов объективной и доступной диагностики витилиго. Конфокальная микроскопия является дорогостоящим методом диагностики [3], биопсия кожи не всегда приемлема для пациентов, поэтому диагноз основывается на визуальной оценке, в том числе с помощью вспомогательных аппаратов, таких как лампа Вуда, широкодоступных для дерматологов.

В настоящее время всё большее применение в дерматологии находит дерматоскопия кожных заболеваний [4–6], поскольку дерматоскопические паттерны наблюдаются при многих дерматозах. Метод широко применяется в диагностике меланоцитарных образований кожи, особенно меланомы [7, 8]. Также имеются отдельные публикации о дерматоскопических признаках паразитарных и вирусных дерматозов [9–12], псориаза [13, 14], красного плоского лишая [15–17], саркомы Капоши [18], розацеа и себорейного дерматита [19, 20]. Знание особенностей дерматоскопической картины вышеназванных кожных заболеваний может послужить важным вспомогательным аргументом при их дифференциальной диагностике в сомнительных случаях. В зарубежных источниках на данный момент имеется минимальное количество научных публикаций по дерматоскопии витилиго, отсутствуют чёткие акценты, дерматоскопические паттерны, а также термины в описании витилиго. Тем не менее метод считается неинвазивным, достаточно перспективным в диагностике витилиго. С помощью дерматоскопии можно оценить стадию заболевания, а впоследствии определить верную тактику лечения пациента.

Цель работы – выявление основных дерматоскопических паттернов, благодаря которым появится возможность не только диагностировать витилиго, но также оценивать активность процесса.

Материал и методы

Исследование проводили на базе кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета. В исследование были включены 63 пациента с установленным диагнозом витилиго, которые наблюдались в период с октября 2018 по декабрь 2019 г.

Были включены пациенты как со стабильным, так и нестабильным (прогрессирующим) витилиго. Стабильным течение считалось, если пациент в течение последних 6 мес не сообщал о появлении новых и увеличении размеров старых пятен. Прогрессирующее витилиго – увеличение в размерах депигментации имеющихся и появление новых очагов в течение последних 6 мес. Стадия репигментации (обычно наблюдается на фоне лечения) характеризуется уменьшением площади имеющихся очагов и появлением в центре пятен очагов пигмента.

Всем пациентам была проведена дерматоскопическая оценка одного очага витилиго с использованием дерматоскопа Delta 20T при 20-кратном увеличении в поляризованном режиме; фотографии сделаны на смартфоне iPhone 11.

Выбор дерматоскопических паттернов основан на опубликованной литературе и собственном опыте. Дерматоскопические структуры, взятые в дерматоскопическую оценку, включали перифолликулярные изменения, изменённую пигментную сеть, краевую гиперпигментацию, границы пятна, «островки» пигментации, звёздчатые образования.

Статистическую обработку материалов исследования осуществляли с помощью пакета программ SPSS Statistics. Для сравнения частоты появления признаков у пациентов на трёх стадиях используют критерий Пирсона (χ^2) с расчётом точной значимости методом Монте-Карло и использованием *z*-критерия с поправкой Бонферрони для сравнения пропорций по столбцам (по стадиям).

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 63 пациента на разных стадиях: 34 (54%) – с нестабильной стадией (прогрессирующее витилиго), 11 (17,5%) – со стабильной стадией, 18 (28,5%) – в стадии репигментации.

Дерматоскопические структуры встречались на каждой стадии (**рис. 1**), однако некоторые характеризовали только одну. В данном исследовании мы не коррелировали конкретные дерматоскопические паттерны с возрастом пациентов, полом, длительностью заболевания, локализацией поражения или сопутствующими заболеваниями.

Наиболее значимые изменения при витилиго – перифолликулярная пигментация и перифолликулярная депигментация.

Перифолликулярная пигментация (**рис. 2**) – наличие точечного пигмента вокруг волосяного фолликула на депигментированной коже. Перифолликулярная пигментация у пациентов с нестабильной стадией встречалась значимо чаще (у 31; 91,2%), чем у пациентов со стабильной и стадией репигментации (у 3; 27,3%, и 5; 27,8%, соответственно); **рис. 3**. Согласно χ^2-критерию Пирсона и расчёту значимости методом Монте-Карло, на стадиях обнаружены значимые различия частоты появления перифолликулярной пигментации (p = 0,001). Пигментация вокруг фолликулов указывает на нестабильность процесса, что, скорее всего, связано с исчезновением пигмента в этой зоне в последнюю очередь.

Перифолликулярная депигментация (**рис. 4**) – отсутствие пигментного участка вокруг волосяного фолликула. Перифоликулярная депигментация у пациентов со стабильной стадией и репигментацией встречалась значимо чаще (у 9; 81,8%, и 13; 72,2%, соответственно), чем у пациентов с нестабильной стадией (у 3; 8,8%); **рис. 5**. Согласно χ^2-критерию Пирсона и расчёту значимости методом Монте-Карло, на стадиях обнаружены значимые различия частоты появления перифолликулярной депигментации (p = 0,001).

Изменённая пигментная сеть (**рис. 6**) – частичное исчезновение или отсутствие пигментного рисунка в виде сети. Изменённая пигментная сеть у пациентов с нестабильной стадией встречалась значимо чаще (у 33; 97,1%), чем у пациентов со стабильной стадией и репигментацией (у 3; 27,3%, и 0; 0%, соответственно); **рис. 7**. Согласно χ^2-критерию Пирсона и расчёту значимости методом Монте-Карло, на стадиях обнаружены значимые различия частоты появления изменённой пигментной сети (p = 0,001). При быстроразвивающемся витилиго (прогрессирование) потеря меланоцитов приводит к просветлению пигментной сети, что клинически выражается разреженной изменённой пигментной сетью.

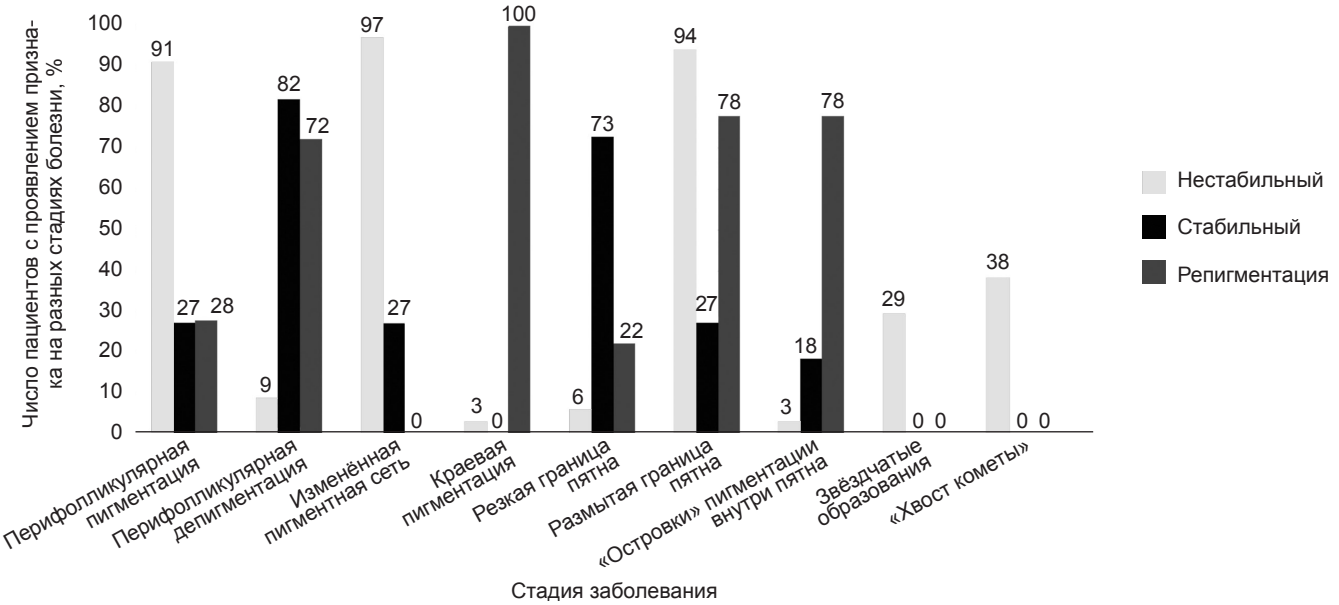


Рис. 1. Частота появления дерматоскопических паттернов на разных стадиях витилиго.

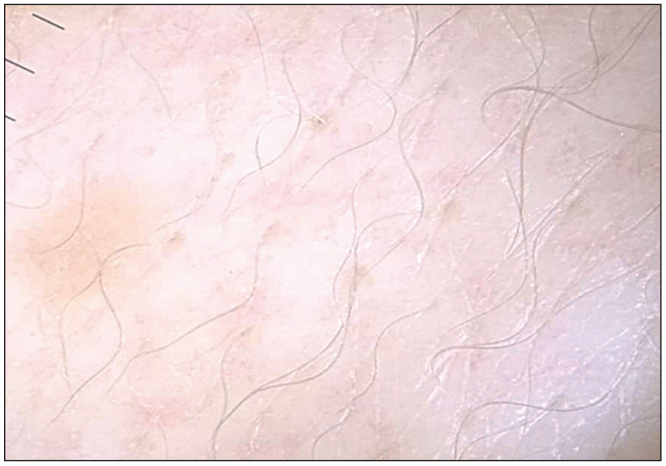


Рис. 2. Перифолликулярная пигментация.

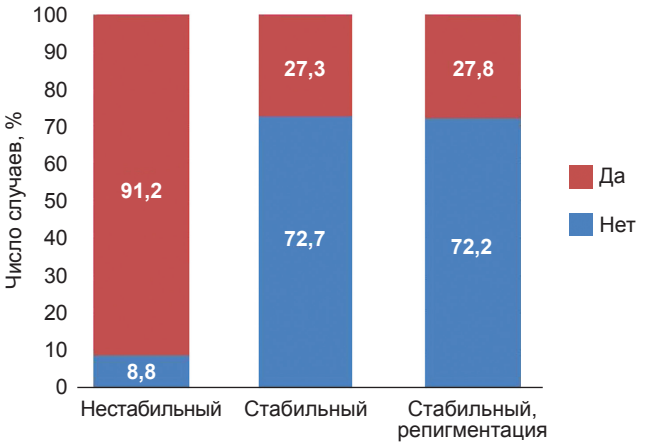


Рис. 3. Частота перифолликулярной пигментации на разных стадиях витилиго.

Рис. 4. Перифолликулярная депигментация.

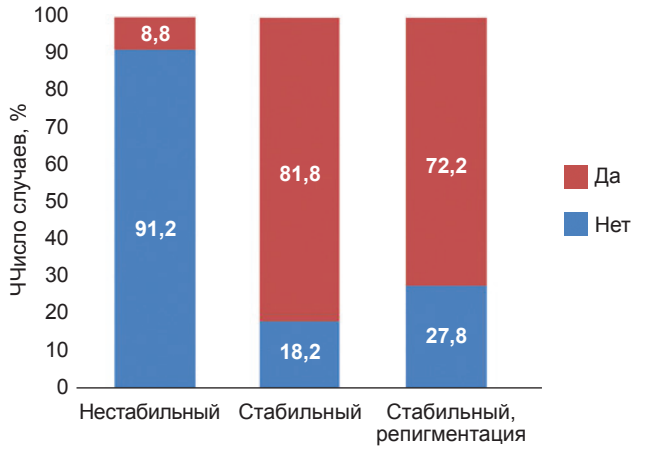


Рис. 5. Частота перифолликулярной депигментации на разных стадиях витилиго.

Рис. 6. Изменённая пигментная сеть.

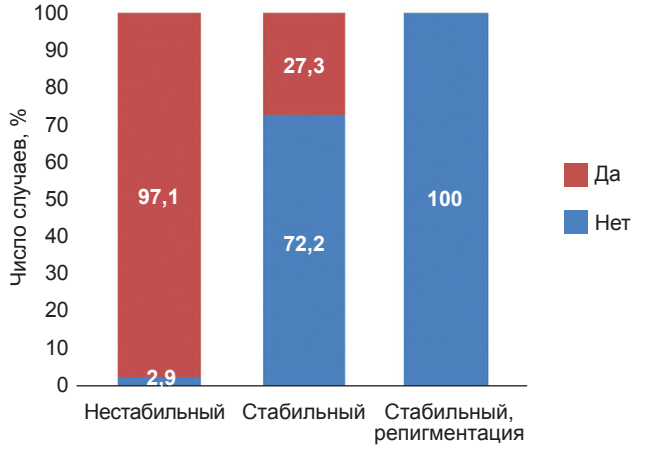


Рис. 7. Частота изменённой пигментной сети в зависимости от стадии витилиго.

DOI: https://doi.org/10.17816/dv52961
Original article

Рис. 8. Краевая гиперпигментация.

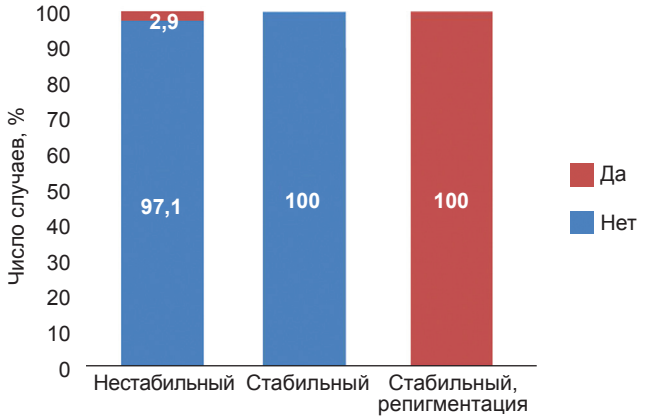


Рис. 9. Частота краевой гиперпигментации на разных стадиях витилиго.

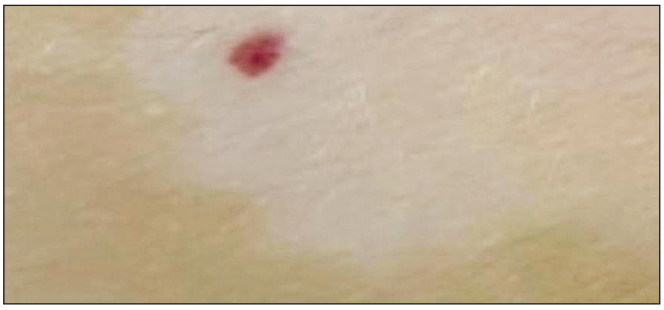


Рис. 10. Резкие границы пятна.

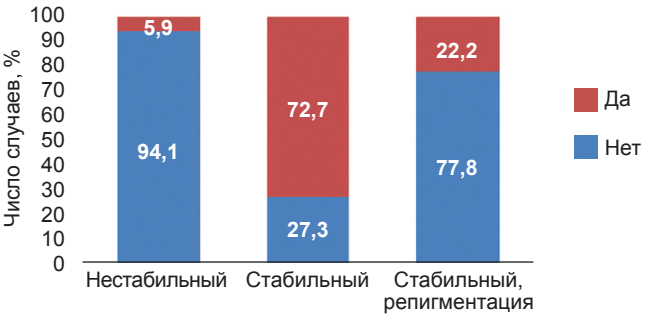


Рис. 11. Частота встречаемости резких границ пятна.

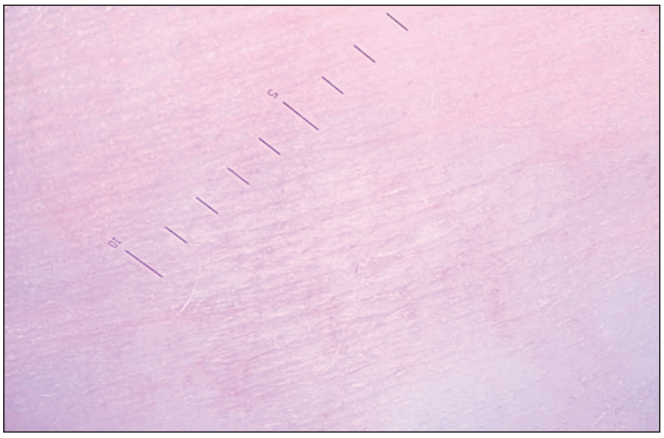


Рис. 12. Размытые границы пятна.

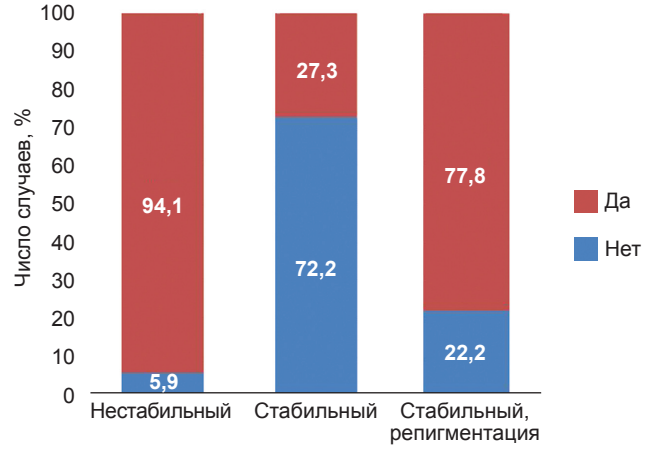


Рис. 13. Частота появления размытых границ пятна.

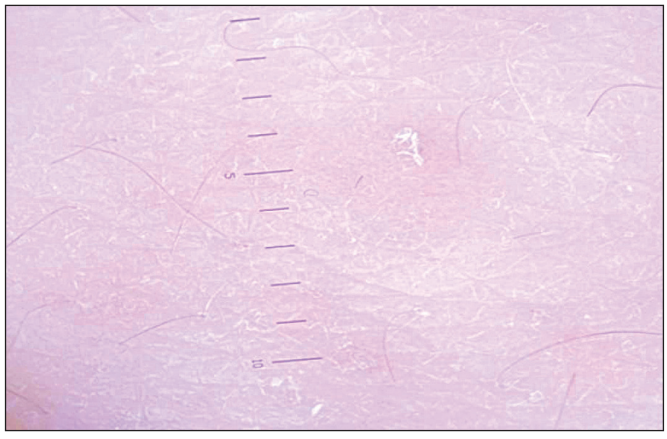


Рис. 14. «Островки» пигментации.

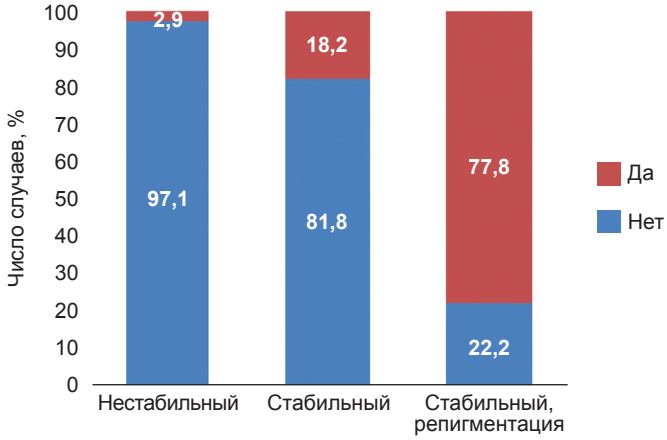


Рис. 15. Частота встречаемости «островков» пигментации.

Дерматоскопические паттерны витилиго

Показатель	Перифолликулярная пигментация	Перифолликулярная депигментация	
	Стадия		
	нестабильная	стабильная	репигментация
Вид	Изменённая пигментная сеть	Резкие границы пятна	Краевая гиперпигментация
Границы пятна	Размытые	–	Размытые
Изоморфные депигментированные полосы	Звёздчатые образования	–	«Островки» пигментации внутри пятна
	«Хвост кометы»	–	–

Краевая гиперпигментация (**рис. 8**) – более интенсивная тёмная пигментация вокруг депигментированного пятна. У пациентов с репигментацией краевая гиперпигментация встречалась значимо чаще (у 18; 100%), чем у пациентов с нестабильной и стабильной стадией (у 1; 2,9%, и 0; 0%, соответственно); **рис. 9**. Согласно χ^2-критерию Пирсона и расчёту значимости методом Монте-Карло, на стадиях обнаружены значимые различия частоты появления краевой гиперпигментации (p = 0,001). Данная структура может указывать на усиленный синтез пигмента на границе здоровой кожи и витилиго, что связано с лечением и стимуляцией пигментообразования.

Резкие границы пятна (**рис. 10**) – чёткий переход от депигментированной зоны к нормальной окраске кожи. Паттерн встречался значимо чаще у пациентов со стабильной стадией (у 8; 72,7%), чем при нестабильной стадии и репигментации (у 2; 5,9%, и 4; 22,2%, соответственно); **рис. 11**. Согласно χ^2-критерию Пирсона и расчёту значимости методом Монте-Карло, на стадиях обнаружены значимые различия частоты появления резкой границы пятна (p = 0,001). Чёткие границы пятна указывают на стабильность процесса.

Размытые границы пятна (**рис. 12**) – плавный переход от здоровой кожи к депигментированной в виде разрежения насыщенности пигмента. Появление размытых границ пятна у пациентов с нестабильной стадией и репигментацией (у 32; 94,1%, и 14; 77,8%, соответственно) встречалось значимо чаще, чем у пациентов со стабильной стадией витилиго (у 3; 27,3%); **рис. 13**. Согласно χ^2-критерию Пирсона и расчёту значимости методом Монте-Карло, на стадиях обнаружены значимые различия частоты появления размытых границ пятна (p = 0,001). Паттерн указывает на прогрессирование процесса на границе здоровой кожи и витилиго, что выражается плавным уменьшением пигмента. Клинически наблюдается трихром.

«Островки» пигментации (**рис. 14**) – однородная пигментация цвета здоровой кожи в виде округлых образований внутри депигментированного пятна. Появление «островков» внутри пятна у пациентов на стадии репигментации встречалось значимо чаще (у 14; 77,8%), чем у пациентов с нестабильной и стабильной стадией (у 1; 2,9%, и 2; 18,2%, соответственно); **рис. 15**. Согласно χ^2-критерию Пирсона и расчёту значимости методом Монте-Карло, на стадиях обнаружены значимые различия частоты появления «островков» пигментации внутри пятна (p = 0,001). Паттерн характеризуется появлением пигментации на фоне терапии и выражается в формировании скоплений пигмента и его слиянии. Клинически наблюдается «пятнистый вид».

Феномен микро-Кебнера при витилиго – это появление изоморфных депигментированных полос («хвост кометы» и звёздчатые образования) вдоль линии травмы вокруг пятна витилиго. Звёздчатые образования (у 10; 29,4%) и «хвост кометы» (у 13; 38,2%) встречались только на нестабильной стадии. Феномен микро-Кебнера наблюдается при нестабильном процессе, когда любая линейная травматизация вызывает потерю пигмента в виде линий.

В **таблице** представлены дерматоскопические паттерны для диагностики стадий витилиго.

Так, для прогрессирующего витилиго характерна перифолликулярная пигментация, а для стабильного – перифолликулярная депигментация. Дерматоскопические структуры, такие как изменённая пигментная сеть, краевая гиперпигментация и другие вспомогательные признаки, будут дополнять картину для более точной диагностики.

Заключение

Таким образом, дерматоскопия является перспективным вспомогательным неинвазивным методом диагностики витилиго, позволяющим оценивать стадии заболевания и влиять на выбор тактики лечения конкретного пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. Int J Dermatol. 2012 Oct;51(10):1206-12. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05377.x
2. Karagaiah P, Valle Y, Sigova J, Zerbinati N, Vojvodic P. Emerging drugs for the treatment of vitiligo. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020;25(1):7-24. doi: 10.1080/14728214.2020.1712358
3. Misri R, Pande S, Khopkar U. Confocal laser microscope. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2006 Sep-Oct;72(5):394-7. doi: 10.4103/0378-6323.27769
4. Gilje O, O'Leary PA, Baldes EY. Capillary microscopic examination in skin disease. *Arch Dermatol* 1958;(68):136-45.
5. Ianoşi SL, Forsea AM, Lupu M, Ilie MA, Zurac S, Boda D, et al. Role of modern imaging techniques for the in vivo diagnosis of lichen planus. *Exp Ther Med*. 2019;17(2):1052-60. doi: 10.3892/etm.2018.6974
6. Vos MHE, Nguyen KP, Van Erp PEJ, Van de Kerkhof PCM, Driessen RJB, Peppelman M. The value of (video)dermoscopy in the diagnosis and monitoring of common inflammatory skin diseases: a systematic review. *Eur J Dermatol.* 2018;28(5):575-96. doi: 10.1684/ejd.2018.3396
7. Zalaudek I, Conforti C, Guarneri F, Vezzoni R, Deinlein T, Hofmann-Wellenhof R, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of congenital and non-congenital nevus-associated melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(4)1080-7. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.120
8. Mazzilli S, Cosio T, Diluvio L, Vollono L, Gonzalez S, Di Prete M, et al. Dermoscopy and reflectance confocal microscopy in the diagnosis and management of nail fold squamous cell carcinoma. *J Med Life*. 2020;13(1):107-11. doi: 10.25122/jml-2019-0129
9. Neynaber S, Wolff H. Diagnosis of scabies with dermoscopy. *CMAJ.* 2008;178(12):1540-1. doi: 10.1503/cmaj.061753
10. Cestari TF, Martignago BF. Scabies, pediculosis, bedbugs, and stinkbugs: uncommon presentations. *Clin Dermatol.* 2005;23(6):545-54
11. Piccolo V. Update on dermoscopy and infectious skin diseases. *Dermatol Pract Concept*. 2019;10(1):e2020003. doi: 10.5826/dpc.1001a03
12. Cardoso AEC, Cardoso AEO, Talhari C, Santos M. Update on parasitic dermatoses. *An Bras Dermatol*. 2020;95(1):1-14. doi: 10.1016/j.abd.2019.12.001
13. Golinska J, Sar-Pomian M, Rudnicka L. Dermoscopic features of psoriasis of the skin, scalp and nails – a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(4):648-60. doi: 10.1111/jdv.15344
14. Jha AK, Lallas A, Sonthalia S, Jhakar D, Udayan UK, Chaudhary RKP. Differentiation of pityriasis rubra pilaris from plaque psoriasis by dermoscopy. *Dermatol Pract Concept*. 2018;8(4):299-302. doi: 10.5826/dpc.0804a10
15. Nwako-Mohamadi MK, Masenga JE, Mavura D, Jahanpour OF, Mbwilo E, Blum A. Dermoscopic features of psoriasis, lichen planus, and pityriasis rosea in patients with skin type IV and darker attending the regional dermatology training centre in Northern Tanzania. *Dermatol Pract Concept.* 2019;9(1):44-51
16. Garcia-Garcia B, Munguia-Calzada P, Auban-Pariente J, Argenziano G, Vazquez-Lopez F. Dermoscopy of lichen planus: Vascular and Wickham striae variations in the skin of colour. *Australas J Dermatol*. 2019;60(4):301-4. doi: 10.1111/ajd.13052
17. Feng H, Gutierrez D, Rothman L, Meehan S, Sicco KL. Lichen planus pigmentosus. *Dermatol Online J*. 2018;24(12):13030/qt0wz1v2kd.
18. Behera B, Remya R, Chandrashekar L, Thappa DM, Gochhait D, Dey B. Wickham's striae-like appearance in a case of nodular Kaposi's sarcoma: A dermoscopic pitfall. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(5):604-6. doi: 10.4103/ijdvl.IJDVL_973_16
19. Sgouros D, Apalla Z, Ioannides D, Katoulis A, Rigopoulos D, Sotiriou E, et al. Dermoscopy of common inflammatory disorders. *Dermatol Clin.* 2018;36(4):359-68. doi: 10.1016/j.det.2018.05.003
20. Gulseren D, Hofmann-Wellenhof R. Evaluation of dermoscopic criteria for seborrheic keratosis on non-polarized versus polarized dermoscopy. *Skin Res Technol*. 2019;25(6):801-4. doi: 10.1111/srt.12721
21. Thatte SS, Khopkar US. The utility of dermoscopy in the diagnosis of evolving lesions of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014;80(6):505-8. doi: 10.4103/0378-6323.144144

© МА ЦЗЫЮАНЬ, КОЧЕРГИН Н.Г., 2020

Ма Цзыюань, Кочергин Н.Г.

Микробиом и вульгарные угри

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

Вульгарные угри – широко распространённое воспалительное заболевание кожи с участием сальных фолликулов. Хотя патогенез акне до конца не изучен, считается, что кожные микробы Cutibacterium acnes играют важную роль в развитии вульгарных угрей. Колонизация C. acnes, их чрезмерное размножение с последующим воспалением, как давно признано, способствуют развитию болезни. Более того, Staphylococcus epidermidis и Malassezia также синергетически взаимодействуют с C. acnes. Таким образом, с учётом растущего числа пациентов, устойчивых к лечению, необходима оценка фенотипических изменений микробиома кожи под воздействием ретиноидов и антибактериальной терапии. Ожидается, что дальнейшее исследование роли микробов в патогенезе угрей и взаимосвязи между патогенными микробами обеспечит новую теоретическую основу для терапевтических подходов к акне.

Ключевые слова: *вульгарные угри; микробиом; антибактериальная терапия; ретиноиды.*

Для цитирования: Ма Цзыюань, Кочергин Н.Г. Микробиом и вульгарные угри // *Российский журнал кожных и венерических болезней*.2020;23(6):388-394. DOI: https://doi.org/10.17816/dv60039

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

Поступила 27.01.2021
Принята к печати 29.01.2021

Ma Ziyuan, Kochergin N.G.

Microbiome and acne vulgaris

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

Acne vulgaris is a highly prevalent inflammatory skin disease involving sebaceous follicle. Although the pathogensis of acne remains uncertain, skin microbes are considered to plays an essential role in acne vulgaris. Cutibacterium acnes is the most important microbe in acne pathogenesis and its several processes: colonization, over-proliferation and inflammation have long been thought to contribute to the disease. Moreover, Staphylococcus epidermidis and Malassezia also synergistically collaborate with Cutibacterium acnes. Besides, given the growing number of patients who are treatment resistant, assessments are needed on phenotypic changes in the skin microbiome with retinoids and antibacterial therapy. Further research on the role of microbes in the pathogenesis of acne and the relationship between pathogenic microbes is expected to provide a new theoretical basis for clinical treatment of acne.

Keywords: *acne vulgaris; microbiome; antibactiral therapies; retinoids.*

For citation: Ma Ziyuan, Kochergin NG. Microbiome and acne vulgaris. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2020;23(6):388-394. (in Russian) DOI: https://doi.org/10.17816/dv60039

Acknowledgements. No funding was received for this study.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 27 Jan 2021
Accepted 29 Jan 2021

Вульгарные угри (ВУ; acne vulgaris, акне) – весьма распространённое воспальтельное заболевание кожи, при котором преимущественно поражаются сальные железы и волосяные фолликулы; проявляется открытыми или закрытыми комендонами и воспалительными элементами в виде папул, пустул, узлов; встречается чаще в подростковом возрасте [1]. Как правило, процесс ограничивается кожей лица, реже вовлекаются грудь и спина. Эпидемиологические данные показали, что в глобальном масштабе – это восьмой по частоте распространения диагноз среди дерматозов: число больных ВУ в мире составляет 9,4% от численности всего населения [2].

Для корреспонденции:
Ма Цзыюань, аспирант кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: stephanie92@foxmail.com

For correspondence:
Ma Ziyuan, postgraduate of Department of Skin and Venereal Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. E-mail: stephanie92@foxmail.com

Information about author:
Kochergin Nikolay, http://orcid.org/0000-0001-7136-4053; Scopus ID: 6602082412

Поражая видимые участки кожных покровов, ВУ негативно влияют на психосоциальное благополучие, способствуют формированию тревожных состояний и депрессии, что приводит к значительному снижению качества жизни. Несмотря на то, что ВУ явно возникают в результате взаимодействия множества факторов, точная причина появления «прыщей» остаётся неясной. Всё чаще важную роль в их развитии отводят взаимодействию кожных микробов с иммунитетом хозяина.

Под термином «микробиота» сегодня понимают многообразие микроорганизмов, включая бактерии, грибы, вирусы во всём теле человека, в том числе кожу, слизистые оболочки и др. А термин «микробиом» обозначает совокупность микроорганизмов в одном органе или анатомической зоне. Когда же говорят о микробиоме кожи, подразумевают взаимодействие между микроорганизмами, кожей и внешним миром. Человеческое тело состоит из 30 трлн клеток, а клеток микробиома – 40 трлн. Генов у микроорганизмов, населяющих нас, в 150 раз больше, чем в собственном геноме человека, при этом кожу населяют 500 разновидностей микроорганизмов. Имеются подтверждения, что микробиом кожи жизненно важен для иммунологического, гормонального и метаболического равновесия хозяина [3, 4].

Cutibacterium acnes при вульгарных угрях

Бактерия *Cutibacterium acnes* считается наиболее вероятным возбудителем акне. *C. acnes* первоначально была идентифицирована как *Bacillus acnes* [5], в 40-х годах прошлого века получила название *Propionibacterium acnes* из-за её способности генерировать пропионовую кислоту [6]. В 2016 г. был классифицирован новый род *Cutibacterium* для подмножества *Propionibacterium*, что и определило современное название актинобактерии [7].

C. acnes – аэротолерантные, анаэробные, грамположительные бактерии, которые являются основными обитателями волосяного покрова и тесно связаны с развитием акне. *C. acnes* играет наиболее важную роль как доминирующая флора в сальных железах волосяных фолликулов у пациентов с угревой сыпью, составляя до 90% всей обнаруженной микробиоты [8].

C. acnes усугубляет акне и вызывает воспаление; способствует секреции и ороговению эпителия сальных желёз волосяного фолликула; может вызывать врождённые иммунные ответы путём активации Toll-подобных рецепторов (Toll-Like Receptors, TLRs), Nod-подобных рецепторов, рецепторов, активируемых протеазой, и стимулировать макрофаги, кератиноциты, себоциты. Впоследствии высвобождение воспалительных факторов, таких как интерлейкин (IL) 1, 8, 12 и фактор некроза опухоли альфа (TNFα), вызывает воспаление и высвобождение β-дефенсина 2, антибактериальных пептидов и др. При выраженной воспалительной реакции высвобождаются металлопротеиназы, разрушающие внеклеточный матрикс, что приводит к разрушению кожной ткани [9–11]. Кроме того, адаптивный иммунный ответ, индуцированный *C. acnes*, включает $CD4^+$ Т-лимфоциты, в частности Т-хелперные 1 и 17 (Th1, Th17) клетки, и способствует смешанным ответам Th17/Th1, в результате чего секретируется множество цитокинов, таких как IL-1β, интерферон γ (IFNγ), IL-17α, IL-21 [12, 13], которые совместно участвуют в возникновении и развитии воспаления. К тому же, *C. acnes* активирует сигнальный путь рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) для усиления экспрессии филаггрина, что влияет на пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, приводит к чрезмерному функционированию волосяного фолликула, кератинизации и, соответственно, образованию комедонов [14].

C. acnes способны активировать пути ядерного фактора каппа B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB) и p38 митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinases, MAPK) и повышать секрецию IL-8 посредством TLR2-зависимой передачи сигналов в себоцитах SZ95 человека, что способствует секреции кожного сала [15]. Изменения активности сальных желёз коррелируют не только с себореей, но и с изменениями в составе жирных кислот кожного сала. *C. acnes* способствует комедогенезу за счёт образования окисленного сквалена и свободных жирных кислот. Эти свободные жирные кислоты окисляются с образованием перекиси липидов для активации липоксигеназы в кератиноцитах и увеличения секреции воспалительных факторов, вызывая качественное изменение кожного сала [16]. Кроме того, находясь в составе биоплёнки кожи, *C. acnes* обладает замедленным метаболизмом и ростом, большей сопротивляемостью антимикробным средствам, что способствует образованию комедонов [17].

В последнее время среди всех *C. acnes* были выделены три различных типа на основе сочетания генетических, фенотипических и морфологических различий, а также патогенного профиля [18, 19]. Некоторые исследователи предложили реклассифицировать тип I как *C. acnessubsp. acnes* [7], тип II – как *C. acnessubsp. defendens* [18], тип III – *C. acnessubsp. elongatum* [20].

C. acnes как основные бактерии, колонизирующие сальные железы волосяных фолликулов у больных акне, тесно связаны с возникновением угрей. S. Fitz-Gibbon и соавт. [8] показали отсутствие значительной разницы в количестве *C. acnes* в сальных железах у пациентов с угревой сыпью и здоровых, но обнаружили различные штаммы *C. acnes*, которые колонизировались в сальных железах волосяных

фолликулов у пациентов с угревой болезнью и у здоровых. A. McDowell и соавт. [21] классифицировал *C. acnes* на три типа (I, II и III) методом мультилокусного последовательного типирования и далее разделил тип I на три подтипа (IA, IB и IC). Среди них тип IA был заселён *C. acnes*. Он имеет определённую устойчивость к антибиотикам в сальных железах волосяных фолликулов у пациентов с акне и считается патогенным *C. acnes*. Типы II и III в основном колонизируются в сальных железах волосяных фолликулов здоровых людей, поэтому они считаются симбиотическими типами *C. acnes*. A. McDowell и соавт. [21] предположили, что может существовать конкурентная связь между патогенным типом IA и симбиотическими типами II и III, что приводит к различиям во флоре волосяных фолликулов и сальных желёз между здоровыми людьми и пациентами. H. Kwon и соавт. [22] обнаружили, что при акне с воспалительными поражениями в виде папул и пустул доля *C. acnes* типа IA была значительно увеличена, в то время как доля типа IB и типа II была относительно снижена, что ещё больше проясняет роль *C. acnes* во внутренних взаимоотношениях ингибирования.

Роль стафилококка при вульгарных угрях

По результатам изучения микрококков при различных степенях поражения акне K. Holland и соавт. [23] показали, что с патогенезом акне связаны золотистый и эпидермальный стафилококки.

Золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) – вид шаровидных грамположительных бактерий рода стафилококков, который является одним из наиболее распространённых нозокомиальным патогенов госпитальной и внебольничной инфекции [24]. Приблизительно 25–40% населения являются постоянными носителями этой бактерии, которая может сохраняться на кожных покровах и слизистых оболочках верхних дыхательных путей. В одном скрининговом исследовании пациентов, проходивших обследование на предмет акне, показано, что 43% участников были колонизированы *S. aureus* [25]. До сих пор неясно, действительно ли *S. aureus* является возбудителем в патогенезе акне. На основании сравнительных микробиологических данных как здоровых, так и больных акне утверждается, что вклад *S. aureus* в патогенез акне является спорным [26].

Эпидермальный стафилококк (*Staphylococcus epidermidis*) – грамположительная факультативная анаэробная бактерия, обитающая преимущественно на коже человека и являющаяся частью её микрофлоры [27]. Хотя *S. epidermidis* имеет относительно низкий патогенный потенциал, но на лице при наличии иммунной дисфункции возникает риск развития инфекции. Когда *S. epidermidis* с поверхностных слоёв кожи проникает внутрь организма, появляются признаки интоксикации, астенизации, диспепсии. Исследование показало, что *C. acnes* и *S. epidermidis* были более распространены у пациентов с угревой сыпью, чем в контрольной популяции [28]. Считается, что в патогенетическом механизме развития акне роль *S. epidermidis* в основном связана с образованием биоплёнок [29].

Механизмы защиты хозяина в коже включают среди прочего антимикробные пептиды (AMP) кожной ткани и активные формы кислорода (ROS). *S. epidermidis* обладает механизмами, позволяющими преодолевать такую защиту. Сообщалось, что распознающие рецепторы врождённой иммунной системы, такие как TLR, воспринимают и реагируют на компоненты *S. epidermidis* [30]. Активированные TLR2 могут индуцировать экспрессию антимикробных пептидов хозяина и другие факторы воспаления, приводя, таким образом, к усилению обострения.

Кроме того, было показано, что *S. epidermidis* секретирует разнообразные токсины, которые подавляют рост *C. acnes* [31]. Другие исследования показали, что липотейхоевые кислоты, продуцируемые *S. epidermidis*, могут подавлять воспаление кожи за счёт увеличения экспрессии miR-143 и блокирования экспрессии TLR-2 в кератиноцитах во время заживления ран [32, 33]. Таким образом, нормальная микробиота кожи отвечает за контроль и балансировку кожных воспалительных реакций, что подчёркивает её важную роль в поддержании гомеостаза кожи.

Другие компоненты микробиоты, связанные с акне

Грибы рода *Malassezia* начали изучать еще в XIX веке. Как оказалось, *Malassezia* – не простой микроорганизм, а гриб, имеющий 14 разновидностей, которые могут вызывать фолликулит, себорейный дерматит, отрубевидный (разноцветный) лишай, атопический дерматит и другие кожные заболевания [34]. Микроорганизмы, обнаруженные в очагах угревой сыпи, наряду с *C. acnes* включают и *Malassezia*. Учитывая тот факт, что *Malassezia* способны образовывать комедоны, вполне вероятно, что малассезиозный фолликулит действительно может сосуществовать с глубокими угрями лица, и многие случаи, классифицируемые как глубокорасположенные угри, на самом деле могут быть поражением, связанным с *Malassezia* [35]. Кроме того, препараты для лечения акне если и уменьшают количество *C. acnes*, то относительное количество *Malassezia* при этом увеличивается, таким образом, такое лечение может не привести к улучшению. Фактически, согласно исследованию, противогрибковое лечение эффективно в случаях глубоких угрей с известным присутствием *Malassezia*. S. Numata и соавт. [36] изучали микробиоту кожи лица и установили, что у пациентов с угрями может обнаруживаться боль-

шее количество *Malassezia*, чем у здоровых добровольцев, в основном за счёт *Malassezia globosa*, что может быть связано непосредственно с патогенезом акне. Исследования показали, что от особенностей генома *M. globosa* зависит внешнее поступление жирных кислот для собственного роста, а воздействие липазы может приводить к повреждению стенки волосяного фолликула, окружающих тканей и усугублять, таким образом, развитие акне [37, 38]. Однако помимо этого каких-либо других доказательств взаимосвязи между *Malassezia* и патогенезом акне не получено [39].

Коринебактерии (*Corynebacterium*) – это грамположительные неподвижные анаэробные бактерии, обычные обитатели кожной микрофлоры, которые можно разделить на непатогенные, патогенные и условно-патогенные. M. Bek-Thomsen и соавт. [40] выявили в сальных железах волосяных фолликулов больных акне условно-патогенный тип коринебактерий – *Corynebacterium tuberculosis*. Тем не менее участие *Corynebacterium* в патофизиологии акне требует уточнения.

Пептострептококки (*Peptostreptococcus*) как анаэробные бактерии могут вызывать определённые заболевания кожи и мягких тканей. Еще в 1995 г. I. Brook и соавт. [41] выделили 57 видов бактерий у 32 больных пустулёзными угрями, из них у 15 пациентов был обнаружен *Peptostreptococcus*, что позволяет предположить, что эти бактерии могут быть вовлечены в патогенез акне. *Peptostreptococcus* как бактерии, колонизирующие ротоглотку, могут непосредственно обсеменять угревую сыпь и оказывать синергетический эффект с *C. acnes* в развитии заболевания. В последние годы появилось несколько сообщений о патогенности *Peptostreptococcus* в отношении акне. H. Kwon и соавт. [22] обнаружили, что *Peptostreptococcus* в волосяных фолликулах больных акне присутствуют в большем количестве, чем у здоровых добровольцев. Кроме того, *C. acnes* и виды *Peptostreptococcus* чаще ассоциированы с воспалительными акне.

Лечение больных вульгарными угрями

Лечение акне может быть медикаментозным и немедикаментозным. Поскольку акне является хроническим заболеванием, то антибиотики и ретиноиды играют центральную роль в медикаментозном лечении.

Согласно терапевтическим рекомендациям и мнению экспертов, клиндамицин и тетрациклины являются антибиотиками выбора при акне [42]. В нескольких исследованиях изучалось влияние антибиотиков на микробиоту кожи при акне. Наружные антибиотики подавляют *C. acnes* и действуют как противовоспалительное средство. Клиндамицин – линкозамидный антибиотик, механизм действия которого заключается в ингибировании синтеза бактериальных протеинов, что приводит к уменьшению количества *C. acnes* и косвенно оказывает противовоспалительное действие [43].

Пероральные антибиотики лучше всего подходят для лечения акне среднетяжёлой степени, особенно для пациентов, которые не реагируют на наружные препараты или не переносят их [44].

Миноциклин – антибиотик тетрациклинового ряда, высокоэффективный препарат, используемый в лечении папуло-пустулёзных воспалительных акне. Ранее было установлено, что причинно-значимым видом стафилококков при акне является *S. aureus* [45]. Целью исследования В.Г. Арзуманян и соавт. [46] была оценка чувствительности к миноциклину стафилококков, выделенных с кожи больных акне. В исследованных образцах обнаруженый *S. aureus* по-прежнему является преобладающим видом стафилококков как у больных акне, так и у людей со здоровой кожей. Установлено, что из 5 видов стафилококков наиболее чувствительным к миноциклину оказался *S. epidermidis*, наименее чувствительным – *S. saprophyticus*. Таким образом, миноциклин сохраняет антимикробный потенциал для терапии вульгарных угрей.

Изотретиноин является пролекарством, полностью состоящим из транс-ретиноевой кислоты, и показан для пациентов с тяжёлыми упорными угрями [47]. Его способность к подавлению выработки кожного сала хорошо известна, и недавно было обнаружено, что он нормализует опосредованный *C. acnes*/TLR-2 врождённый иммунный ответ у пациентов с акне [48]. Разумно думать, что изотретиноин косвенно влияет на микробы кожи, потому что он блокирует поставку необходимого питательного вещества и стабилизирует чрезмерную реакцию иммунной системы, но лишь немногие исследователи изучали это подробно. Сообщалось, что как пероральные [49], так и наружные [50] ретиноиды снижают количество *C. acnes* и вызывают изменения микробного разнообразия у пациентов с акне. В недавнем исследовании W. McCoy и соавт. [51] установлено, что изотретиноин по-разному влияет на разные штаммы *C. acnes*.

Следует отметить, что проблема лечения акне не должна ограничиваться только использованием стандартных методов лечения, таких как назначение антибиотиков в составе наружной терапии, ретоноидов, хотя они признаны золотым стандартом, и успокаивающих или дезинфицирующих мазей или кремов. В условиях стремительно нарастающей резистентности микроорганизмов, в том числе *C. acnes*, к антибиотикам важным становятся поиски других антимикробных средств, примером которых служат антимикробные пептиды.

Новый гранулизинподобный киллер-пептид (GDP20) с уникальной аминокислотной последова-

тельностью напрямую действует на бактериальные мембраны, разрушая целостность микроорганизма путём образования в стенке клеточной мембраны отверстий, что вызывает осмотический лизис и гибель микроорганизма. GDP20 активен против грамположительных и грамотрицательных бактерий. В силу отсутствия холестерина между клеточными мембранами микроорганизмов и по принципу сильного электростатического и гидрофобного взаимодействия пептид легко воздействует на микроорганизмы по принципу селективности. Таким образом, антимикробный пептид не прикрепляется к обычным клеткам млекопитающих универсально, а работает по принципу селективности, цепляясь лишь к стенкам клеточной мембраны *C. acnes*. Этот механизм является наиболее практичным и универсальным, потому что у микроорганизмов не образуется резистентности. При среднетяжёлых и тяжёлых акне наружный GDP20 успешно комбинируется с системным изотретиноином, делая его более эффективным в малых дозах, что позволяет, добиваясь значительного клинического результата, уменьшить риск свойственных ретиноидам побочных эффектов. Не исключено, что в перспективе пептиды способны вытеснить антибиотики из схем лечения акне, так как микробы не способны вырабатывать устойчивость к этим молекулам, являющимся естественными антибиотиками кожи.

Заключение

Используя достижения в области технологий, исследователи расширили то, что известно о микробиоме человека. Микробная среда каждого человека сложна и индивидуальна. Исследователи искали связь между микробиотой и *C. acnes*. Известно также, что лечение акне снижает количество *C. acnes* на коже и увеличивает разнообразие кожных бактерий. Учитывая чёткую связь между угрями и *C. acnes*, микробиота кожи может использоваться в качестве биомаркера для разработки лекарств от угрей и проведения клинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Монахов С.А., Иванов О.Л. *Акне*. Методическое пособие для врачей. М.; 2010.
2. Tan J.K., Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015;172(Suppl 1):3-12.
3. Нелюбова О.И., Тальникова Е.Е., Моррисон А.В. Микробиом кожи и его роль в норме и патологии // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2016;19(2):97.
4. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи // *Вестник дерматологии и венерологии* 2016;(3):102-9.
5. Gilchrist T.C. A bacteriological and microscopical study of over 300 vesicular and pustular lesions of the skin, with a research upon the etiology of acne vulgaris». *Johns Hopkins Hospital Report.* 1900;(9):409-30.
6. Douglas H.C., Gunter S.E. The taxonomic position of Corynebacterium acnes. *J Bacteriol*. 1946;52(1):15-23.
7. Scholz C.F., Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus Propionibacterium to the proposed novel genera Acidipropionibacterium gen. nov., Cutibacterium gen. nov. and Pseudopropionibacterium gen. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016;66(11):4422-32.
8. Fitz-Gibbon S., Tomida S., Chiu B.H., Nguyen L., Du C., Liu M., et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol*. 2013;133(9):2152-60.
9. Сускова В.С., Пинсон И.Я., Олисова О.Ю. Иммунопатогенез псориаза // *Клиническая дерматология и венерология*. 2006;4(1):68-70.
10. Graham G.M., Farrar M.D., Cruse-Sawyer J.E., Holland K.T., Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes and P. acnes GroEL. *Br J Dermatol*. 2004;150(3):421-8.
11. Jugeau S., Tenaud I., Knol A.C., Jarrousse V., Quereux G., Khammari A., Dreno B. Induction of Toll-like receptors by Propionibacterium acnes. *Br J Dermatol.* 2005;153(6):1105-13.
12. Mouser P.E., Baker B.S., Seaton E.D., Chu A.C. Propionibacterium acnes-reactive Th1 cells in the skin of patients with acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2003;121(5):1226-8.
13. Kistowska M., Meier B., Proust T., Feldmeyer L., Cozzio A., Kuendig T., et al. Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1):110-8.
14. Isard O., Knol A.C., Aries M.F., Nguyen J.M., Khammari A., Castex-Rizzi N., Dreno B. Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol.* 2011;131(1):59-66.
15. Huang Y.C., Yang C.H., Li T.T., Zouboulis C.C., Hsu H.C. Cell-free extracts of Propionibacterium acnes stimulate cytokine production through activation of p38 MAPK and Toll-like receptor in SZ95 sebocytes. *Life Sci.* 2015;139:123-31.
16. Zouboulis C.C., Jourdan E., Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(5):527-32.
17. Beylot C., Auffret N., Poli F., Claudel J.P., Leccia M.T., Del Giudice P., Dreno B. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):271-8.
18. McDowell A., Barnard E., Liu J., Li H., Patrick S. Corrigendum: Proposal to reclassify Propionibacterium acnes type I as Propionibacterium acnes subsp. acnes subsp. nov. and Propionibacterium acnes type II as Propionibacterium acnes subsp. defendens subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol. 2*017;67(11):4880.
19. Dekio I., McDowell A., Sakamoto M., Tomida S., Ohkuma M. Proposal of new combination, Cutibacterium acnes subsp. elongatum comb. nov., and emended descriptions of the genus Cutibacterium, Cutibacterium acnes subsp. acnes and Cutibacterium acnes subsp. defendens. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2019;69(4):1087-92.
20. Dekio I., Culak R., Misra R., Gaulton T., Fang M., Sakamoto M., et al. Dissecting the taxonomic heterogeneity within Propionibacterium acnes: Proposal for Propionibacterium acnes subsp. acnes subsp. nov. and Propionibacterium acnes subsp. elongatum subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2015;65(12):4776-87.
21. McDowell A., Barnard E., Nagy I., Gao A., Tomida S., Li H., et al. An expanded multilocus sequence typing scheme for propionibacterium acnes: investigation of 'pathogenic', 'commensal' and antibiotic resistant strains. *PLoS One.* 2012;7(7):e41480.
22. Kwon H.H., Yoon J.Y., Park S.Y., Suh D.H. Analysis of distribution patterns of Propionibacterium acnes phylotypes and Peptostreptococcus species from acne lesions. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1152-5.
23. Holland K.T., Cunliffe W.J., Eady E.A. Intergeneric and intrageneric inhibition between strains of Propionibacterium acnes

and micrococcaceae, particularly Staphylococcus epidermidis, isolated from normal skin and acne lesions. *J Med Microbiol.* 1979;12(1):71-82.
24. Mertz D., Frei R., Periat N., Zimmerli M., Battegay M., Fluckiger U., Widmer A.F. Exclusive Staphylococcus aureus throat carriage: At-risk populations. *Arch Intern Med.* 2009;169(2):172-8.
25. Fanelli M., Kupperman E., Lautenbach E., Edelstein P.H., Margolis D.J. Antibiotics, acne, and Staphylococcus aureus colonization. *Arch Dermatol.* 2011;147(8):917-21.
26. Khorvash F., Abdi F., Kashani H.H., Naeini F.F., Narimani T. Staphylococcus aureus in Acne Pathogenesis: A Case-Control Study. *N Am J Med Sci.* 2012;4(11):573-6.
27. Fey P.D., Olson M.E. Current concepts in biofilm formation of. *Future Microbiol*. 2010;5(6):917-33.
28. Pathak R., Kasama N., Kumar R., Gautam H. Staphylococcus epidermidis in human skin microbiome associated with acne: A cause of disease or defence? *Res J Biotechnol*. 2013;8(12):78-82.
29. Otto M. Staphylococcus epidermidis – the 'accidental' pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(8):555-67.
30. Stevens N.T., Sadovskaya I., Jabbouri S., Sattar T., O'Gara J.P., Humphreys H., Greene C.M. Staphylococcus epidermidis polysaccharide intercellular adhesin induces IL-8 expression in human astrocytes via a mechanism involving TLR2. *Cell Microbiol.* 2009;11(3):421-32.
31. Christensen G.J., Scholz C.F., Enghild J., Rohde H., Kilian M., Thurmer A., et al. Antagonism between Staphylococcus epidermidis and Propionibacterium acnes and its genomic basis. *BMC Genomics.* 2016;17:152.
32. Lai Y., Cogen A.L., Radek K.A., Park H.J., Macleod D.T., Leichtle A., et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by Staphylococcus epidermidis increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol.* 2010;130(9):2211-21.
33. Xia X., Li Z., Liu K., Wu Y., Jiang D., Lai Y. Staphylococcal LTA-induced miR-143 inhibits Propionibacterium acnes – mediated inflammatory response in skin. *J Invest Dermatol*. 2016;136(3):621-30.
34. Полеско И.В., Осипов Г.А., Кабаева Т.И. Микроэкология организма человека при себорее, атопическом дерматите и акне. *Детские инфекции.* 2006;5(3):26-33.
35. Kang S.H., Kim H.U. The isolation of Malassezia yeasts in the comedones of acne vulgaris. *Korean J Med Mycol*. 1999;4:33-9. doi: 10.5021/ad.2009.21.1.18.
36. Numata S., Akamatsu H., Akaza N., Yagami A., Nakata S., Matsunaga K. Analysis of facial skin-resident microbiota in Japanese acne patients. *Dermatology.* 2014;228(1):86-92.
37. Coelho M.A., Sampaio J.P., Gonçalves P. Living and thriving on the skin: Malassezia genomes tell the story. *mBio*. 2013;4(2):e00117-13.
38. Akaza N., Akamatsu H., Takeoka S., Mizutani H., Nakata S., Matsunaga K. Increased hydrophobicity in Malassezia species correlates with increased proinflammatory cytokine expression in human keratinocytes. *Med Mycol.* 2012;50(8):802-10.
39. Song Y.C., Hahn H.J., Kim J.Y., Ko J.H., Lee Y.W., Choe Y.B., Ahn K.J. Epidemiologic study of Malassezia yeasts in acne patients by analysis of 26S rDNA PCR-RFLP. *Ann Dermatol.* 2011;23(3):321-8. doi: 10.5021/ad.2011.23.3.321
40. Bek-Thomsen M., Lomholt H.B., Kilian M. Acne is not associated with yet-uncultured bacteria. *J Clin Microbiol*. 2008;46(10):3355-60.
41. Brook I., Frazier E.H., Cox M.E., Yeager J.K. The aerobic and anaerobic microbiology of pustular acne lesions. *Anaerobe.* 1995;1(6):305-7.
42. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне.* М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2013.
43. Hayashi N., Kurokawa I., Siakpere O., Endo A., Hatanaka T., Yamada M., Kawashima M. Clindamycin phosphate 1.2%/benzoyl peroxide 3% fixed-dose combination gel versus topical combination therapy of adapalene 0.1% gel and clindamycin phosphate 1.2% gel in the treatment of acne vulgaris in Japanese patients: A multicenter, randomized, investigator-blind, parallel-group study. *J Dermatol*. 2018;45(8):951-62. doi: 10.1111/1346-8138.14497
44. Снарская Е.С. Антибактериальная терапия вульгарных акне // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(5):58-67.
45. Eady E.A., Cove J.H., Holland K.T., Cunliffe W.J. Superior antibacterial action and reduced incidence of bacterial resistance in minocycline compared to tetracycline-treated acne patients. *Br J Dermatol.* 1990;122(2):233-44.
46. Арзуманян В.Г., Масюкова С.А., Сергеев А.Ю., Гребенюк Д.В., Ильина И.В., Алиева З.А. и др. Сертаконазол и новые возможности терапии в дерматологии // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2016;(4):80-4.
47. Borovaya A., Olisova O., Ruzicka T., Sardy M. Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? *Int J Dermatol*. 2013;52(9):1040-52. doi: 10.1111/ijd.12169
48. Олисова О.Ю. Эффективность системных ретиноидов при акне // *Русский медицинский журнал.* 2016;(10):602-6.
49. Олисова О.Ю., Ма Цзыюань. Эффективность vs неэффективность системных ретиноидов при акне // *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(9):18-22.
50. Львов А.Н., Халдин А.А. Опыт применения комбинированного геля Изотрексин в наружной терапии различных форм угревой болезни // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2008;10(5):83-5.
51. McCoy W.H., Otchere E., Rosa B.A., Martin J., Mann C.M., Mitreva M. Skin ecology during sebaceous drought-how skin microbes respond to isotretinoin. *J Investig Dermatol.* 2019;139(3):732-5.

REFERENCIES

1. Monakhov SA, Ivanov OL. *Acne*: Handbook for Physicians. Moscow; 2010. (in Russian)
2. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015;172(Suppl 1):3-12.
3. Nelyubova OI, Talnikova EE, Morrison AV. The skin microbiome and its role in health and disease. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(2):97. (in Russian)
4. Araviyskaya ER, Sokolovsky EV. The microbiome: a new era in the study of healthy and diseased skin // *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2016;(3):102-9. (in Russian)
5. Gilchrist TC. A bacteriological and microscopical study of over 300 vesicular and pustular lesions of the skin, with a research upon the etiology of acne vulgaris. *Johns Hopkins Hospital Report.* 1900;(9):409-30.
6. Douglas HC, Gunter SE. The taxonomic position of Corynebacterium acnes. *J Bacteriol*. 1946;52(1):15-23.
7. Scholz CF, Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus Propionibacterium to the proposed novel genera Acidipropionibacterium gen. nov., Cutibacterium gen. nov. and Pseudopropionibacterium gen. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016;66(11):4422-32.
8. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, Nguyen L, Du C, Liu M, et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol*. 2013;133(9):2152-60.
9. Suskova VS, Pinson IYa, Olisova OYu. Immunopathological mechanisms of psoriasis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2006;4(1):68-70. (in Russian)
10. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes and P. acnes GroEL. *Br J Dermatol*. 2004;150(3):421-8.
11. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, Dreno B. Induction of Toll-like receptors by Propionibacterium acnes. *Br J Dermatol.* 2005;153(6):1105-13.

12. Mouser PE, Baker BS, Seaton ED, Chu AC. Propionibacterium acnes-reactive Th1 cells in the skin of patients with acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2003;121(5):1226-8.
13. Kistowska M, Meier B, Proust T, Feldmeyer L, Cozzio A, Kuendig T, et al. Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1):110-8.
14. Isard O, Knol AC, Aries MF, Nguyen JM, Khammari A, Castex-Rizzi N, Dreno B. Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol.* 2011;131(1):59-66.
15. Huang YC, Yang CH, Li TT, Zouboulis CC, Hsu HC. Cell-free extracts of Propionibacterium acnes stimulate cytokine production through activation of p38 MAPK and Toll-like receptor in SZ95 sebocytes. *Life Sci.* 2015;139:123-31.
16. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(5):527-32.
17. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Leccia MT, Del Giudice P, Dreno B. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):271-8.
18. McDowell A, Barnard E, Liu J, Li H, Patrick S. Corrigendum: Proposal to reclassify Propionibacterium acnes type I as Propionibacterium acnes subsp. acnes subsp. nov. and Propionibacterium acnes type II as Propionibacterium acnes subsp. defendens subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol. 2*017;67(11):4880.
19. Dekio I, McDowell A, Sakamoto M, Tomida S, Ohkuma M. Proposal of new combination, Cutibacterium acnes subsp. elongatum comb. nov., and emended descriptions of the genus Cutibacterium, Cutibacterium acnes subsp. acnes and Cutibacterium acnes subsp. defendens. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2019;69(4):1087-92.
20. Dekio I, Culak R, Misra R, Gaulton T, Fang M, Sakamoto M, et al. Dissecting the taxonomic heterogeneity within Propionibacterium acnes: Proposal for Propionibacterium acnes subsp. acnes subsp. nov. and Propionibacterium acnes subsp. elongatum subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2015;65(12):4776-87.
21. McDowell A, Barnard E, Nagy I, Gao A, Tomida S, Li H, et al. An expanded multilocus sequence typing scheme for propionibacterium acnes: investigation of 'pathogenic', 'commensal' and antibiotic resistant strains. *PLoS One.* 2012;7(7):e41480.
22. Kwon HH, Yoon JY, Park SY, Suh DH. Analysis of distribution patterns of Propionibacterium acnes phylotypes and Peptostreptococcus species from acne lesions. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1152-5.
23. Holland KT, Cunliffe WJ, Eady EA. Intergeneric and intrageneric inhibition between strains of Propionibacterium acnes and micrococcaceae, particularly Staphylococcus epidermidis, isolated from normal skin and acne lesions. *J Med Microbiol.* 1979;12(1):71-82.
24. Mertz D, Frei R, Periat N, Zimmerli M, Battegay M, Fluckiger U, Widmer AF. Exclusive Staphylococcus aureus throat carriage: At-risk populations. *Arch Intern Med.* 2009;169(2):172-8.
25. Fanelli M, Kupperman E, Lautenbach E, Edelstein PH, Margolis DJ. Antibiotics, acne, and Staphylococcus aureus colonization. *Arch Dermatol.* 2011;147(8):917-21.
26. Khorvash F, Abdi F, Kashani HH, Naeini FF, Narimani T. Staphylococcus aureus in Acne Pathogenesis: A Case-Control Study. *N Am J Med Sci.* 2012;4(11):573-6.
27. Fey PD, Olson ME. Current concepts in biofilm formation of Staphylococcus epidermidis.*Future Microbiol*. 2010;5(6):917-33.
28. Pathak R, Kasama N, Kumar R, Gautam H. Staphylococcus epidermidis in human skin microbiome associated with acne: A cause of disease or defence? *Res J Biotechnol*. 2013;8(12):78-82.
29. Otto M. Staphylococcus epidermidis – the 'accidental' pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(8):555-67.
30. Stevens NT, Sadovskaya I, Jabbouri S, Sattar T, O'Gara JP, Humphreys H, Greene CM. Staphylococcus epidermidis polysaccharide intercellular adhesin induces IL-8 expression in human astrocytes via a mechanism involving TLR2. *Cell Microbiol.* 2009;11(3):421-32.
31. Christensen GJ, Scholz CF, Enghild J, Rohde H, Kilian M, Thurmer A, et al. Antagonism between Staphylococcus epidermidis and Propionibacterium acnes and its genomic basis. *BMC Genomics.* 2016;17:152.
32. Lai Y, Cogen AL, Radek KA, Park HJ, Macleod DT, Leichtle A, et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by Staphylococcus epidermidis increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol.* 2010;130(9):2211-21.
33. Xia X, Li Z, Liu K, Wu Y, Jiang D, Lai Y. Staphylococcal LTA-induced miR-143 inhibits Propionibacterium acnes – mediated inflammatory response in skin. *J Invest Dermatol*. 2016;136(3):621-30.
34. Polesko IV, Osipov GA, Kabaeva TI. Microecology of the human body with seborrhea, atopic dermatitis and acne. *Children's Infections. Russian Journal.* 2006;5(3):26-33. (in Russian)
35. Kang SH, Kim HU. The isolation of Malassezia yeasts in the comedones of acne vulgaris. *Korean J Med Mycol*. 1999;4:33-9. doi: 10.5021/ad.2009.21.1.18.
36. Numata S, Akamatsu H, Akaza N, Yagami A, Nakata S, Matsunaga K. Analysis of facial skin-resident microbiota in Japanese acne patients. *Dermatology.* 2014;228(1):86-92.
37. Coelho MA, Sampaio JP, Goncalves P. Living and thriving on the skin: Malassezia genomes tell the story. *mBio*. 2013;4(2):e00117-13.
38. Akaza N, Akamatsu H, Takeoka S, Mizutani H, Nakata S, Matsunaga K. Increased hydrophobicity in Malassezia species correlates with increased proinflammatory cytokine expression in human keratinocytes. *Med Mycol.* 2012;50(8):802-10.
39. Song YC, Hahn HJ, Kim JY, Ko JH, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Epidemiologic study of Malassezia yeasts in acne patients by analysis of 26S rDNA PCR-RFLP. *Ann Dermatol.* 2011;23(3):321-8. doi:10.5021/ad.2011.23.3.321.
40. Bek-Thomsen M, Lomholt HB, Kilian M. Acne is not associated with yet-uncultured bacteria. *J Clin Microbiol*. 2008;46(10):3355-60.
41. Brook I, Frazier EH, Cox ME, Yeager JK. The aerobic and anaerobic microbiology of pustular acne lesions. *Anaerobe.* 1995;1(6):305-7.
42. Samtsov AV, Araviyskaya ER. Federal clinical guidelines for the management of patients with acne. Moscow: *Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists*; 2013. (in Russian)
43. Hayashi N, Kurokawa I, Siakpere O, Endo A, Hatanaka T, Yamada M, Kawashima M. Clindamycin phosphate 1.2%/benzoyl peroxide 3% fixed-dose combination gel versus topical combination therapy of adapalene 0.1% gel and clindamycin phosphate 1.2% gel in the treatment of acne vulgaris in Japanese patients: A multicenter, randomized, investigator-blind, parallel-group study. *J Dermatol*. 2018;45(8):951-62. doi: 10.1111/1346-8138.14497
44. Snarskaya ES. Antibacterial therapy of acne vulgaris. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2019;95(5):58-67. (in Russian)
45. Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Superior antibacterial action and reduced incidence of bacterial resistance in minocycline compared to tetracycline-treated acne patients. *Br J Dermatol.* 1990;122(2):233-44.
46. Arzumanyan VG, Masyukova SA, Sergeev AYu, Grebenyuk DV, Ilina IV, Alieva ZA, et al. Sertaconazole and new possibilities of therapy in dermatology. *Immunopathology, allergology, infektology.* 2016;(4):80-4. (in Russian)
47. Borovaya A, Olisova O, Ruzicka T, Sardy M. Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? *Int J Dermatol*. 2013;52(9):1040-52. doi: 10.1111/ijd.12169
48. Olisova OYu. Effectiveness of systemic retinoids for acne. *Russian Medical Journal.* 2016;(1):602-6. (in Russian)
49. Olisova OYu, Ma Ziyuan. Effectivness vs ineffectiveness of systemic retinoids in acne. *Effective pharmacotherapy*. 2020;16(9):18-22. (in Russian)
50. Lvov AN, Khaldin AA. Experience with the combined gel Isotrexin used in topical therapy for different forms of acne. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2008;10(5):83-5. (in Russian)
51. McCoy WH, Otchere E, Rosa BA, Martin J, Mann CM, Mitreva M. Skin ecology during sebaceous drought-how skin microbes respond to isotretinoin. *J Investig Dermatol.* 2019;139(3):732-5.

DOI: https://doi.org/10.17816/dv461931

Review article

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Файзуллина Е.В., Марсина А.Р., Хисматулина И.М., Зинатулина Г.М.

Эволюция биологической терапии псориаза: реалии и перспективы

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. *Псориаз – распространённый мультифакториальный хронический дерматоз. Несмотря на многочисленные исследования, патогенез заболевания до сих пор не изучен. В настоящее время большое значение отводится нарушениям в регуляции иммунной системы. Знания ключевых звеньев патогенеза, основных цитокинов позволяют целенаправленно действовать именно на них, приводя к остановке каскада реакций иммуноопосредованного воспаления. Именно для лечения псориаза в дерматологии впервые стали использовать биологические препараты.*

ЦЕЛЬ *– провести оценку развития теоретических и практических подходов к применению биологических препаратов для лечения псориаза.*

Проведён анализ данных литературы. Изучены источники отечественной и зарубежной литературы по вопросам биологической терапии псориаза, опубликованные с 2004 по 2019 г. На основании систематической оценки опыта применения биологической терапии псориаза, по мере внедрения препаратов в клиническую практику изучено таргетное воздействие на клетки-мишени. Мишенью первых препаратов были Т-клетки, которым отводилась ведущая роль в развитии псориаза, затем – провоспалительные цитокины (TNFα), позднее – ингибиторы IL-12 и IL-23. Однако неуправляемое ингибирование базовых звеньев иммунной защиты могло привести к побочным эффектам в виде реактивации инфекционных процессов в организме, снижению противоопухолевой активности. Современные препараты стали высокоселективными, их механизм действия – ингибирование рецептора A-17. Проведена оценка эволюции лекарственных средств, зарегистрированных в Российской Федерации и США.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. *Сравнительная оценка терапевтического ответа на биологическую терапию по индексу PASI показала, что нетакимаб, наряду с секукинумабом и иксекизумабом, демонстрирует низкую иммуногенность как ингибитор IL-17 и высокий терапевтический эффект у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой степенью бляшечного псориаза и псориатического артрита.*

Ключевые слова: *псориаз; патогенез; цитокины; биологическая терапия.*

Для цитирования: Файзуллина Е.В., Марсина А.Р., Хисматулина И.М., Зинатулина Г.М. Эволюция биологической терапии псориаза: реалии и перспективы // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2020;23(6):395-401. DOI: https://doi.org/10.17816/dv61931

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

Поступила 18.12.2020
Принята к печати 29.01.2021

Fayzullina E.V., Marsina A.R., Khismatulina I.M., Zinatulina G.M.

Evolution of biological therapy for psoriasis: realities and prospects

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

BACKGROUND: *Psoriasis is a common multifactorial chronic dermatosis. Despite the numerous studies, its pathogenesis is still not fully understood. Currently, great importance is given to the disorders of immune system regulation. With the knowledge of key links of pathogenesis, the main cytokines allow us to purposefully act on them, leading to the termination of the cascade of immune-mediated inflammation reactions. Biological drugs in dermatology were first used for the treatment of psoriasis.*

AIM: *To assess the development of theoretical and practical approaches to the use of biological drugs for the treatment of psoriasis.*

The analysis of literature data was carried out. We studied Russian and foreign literatures published from 2004 to 2019 for information on the biological therapy of psoriasis. Based on a systematic assessment of the experiences of clinical use of biological therapy of psoriasis, the historical aspects of improving the points of drug application were studied. The first drugs were targeted by T cells, which played a leading role in

Для корреспонденции:
Файзуллина Елена Владимировна, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач Республики Татарстан, врач-дерматовенеролог высшей квалификационной категории; 420000, г. Казань, Россия. E-mail: elenafs@mail.ru

For correspondence:
Elena V. Faizullina, prof., MD, PhD, DSc., Professor of Department of Dermatovenerology of Kazan State Medical University. E-mail: elenafs@mail.ru

Information about authors:
Faizullina E.V., https://orcid.org/0000-0002-5918-2596; Marsina A.R., http://orcid.org/0000-0003-4117-8385;
Khismatulina I.M., https://orcid.org/0000-0002-7781-7786; Zinatulina G.M., https://orcid.org/0000-0002-3830-1437

the development of psoriasis, followed by pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor-α) and then interleukin (IL)-12 and IL-23. However, the uncontrolled inhibition of the basic components of the immune defense can lead to side effects in the form of reactivation of infectious processes in the body and a decrease in antitumor activity. Modern drugs have become highly selective, and their point of application is inhibition of the A-17 receptor. An assessment of the evolution of medicines registered in the Russian Federation and the United States was carried out.
CONCLUSION: *A comparative assessment of therapeutic responses to biological therapies in accordance with the Psoriasis Area and Severity Index showed that netakimab, secucinumab, and ixecizumab demonstrate low immunogenicity and high therapeutic effect on patients with severe forms of psoriasis.*

K e y w o r d s : *psoriasis; pathogenesis; cytokines; biological therapy.*

For citation: Fayzullina EV, Marsina AR, Khismatulina IM, Zinatulina GM. Evolution of biological therapy for psoriasis: realities and prospects. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2020;23(6):395-401. (in Russian)
DOI: https://doi.org/10.17816/dv61931

Acknowledgements. No funding was received for this study.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 18 Dec 2020
Accepted 29 Jan 2021

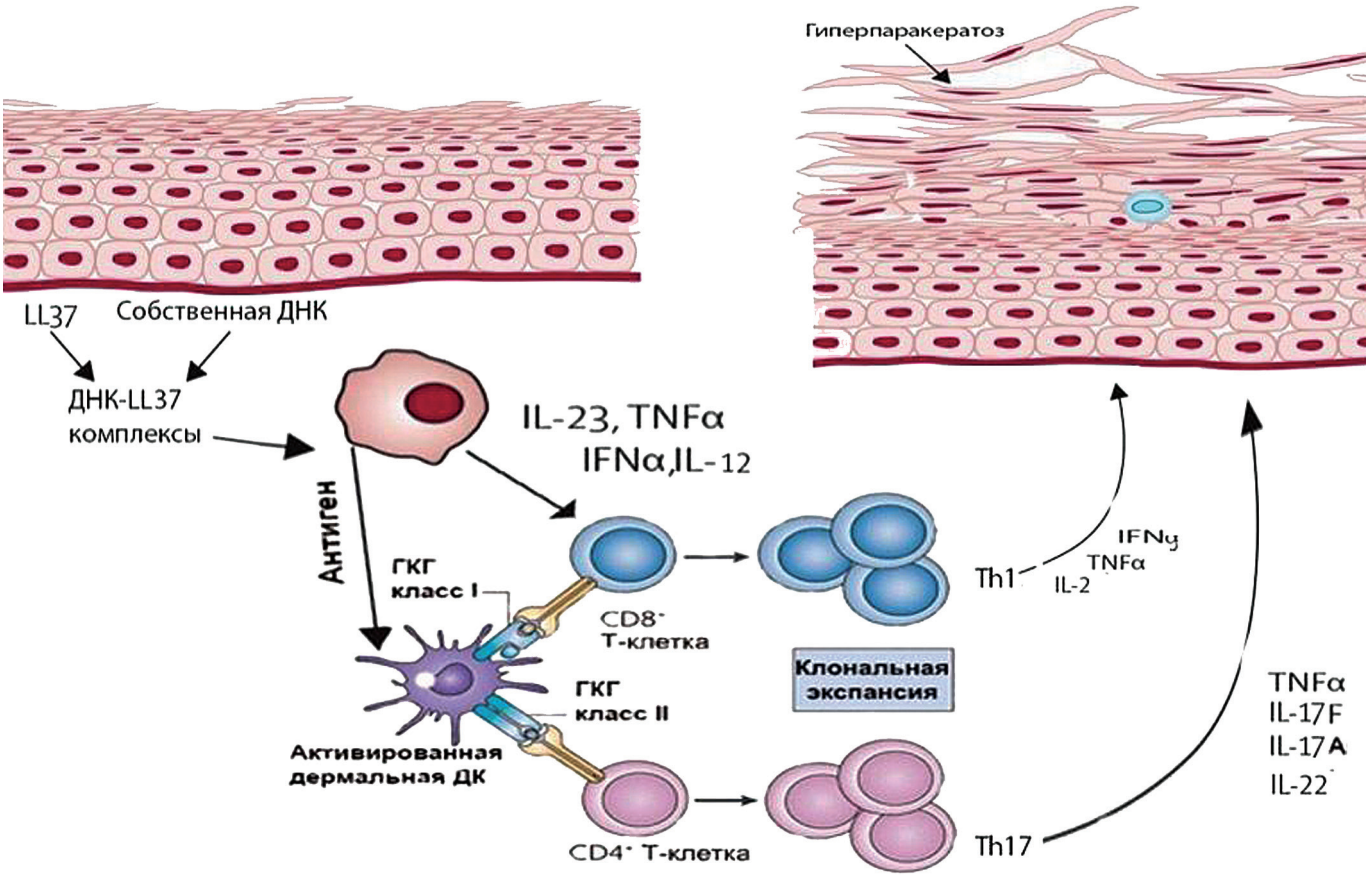
Обоснование

Псориаз является системным иммуноассоциированным заболеванием мультифакториальной природы. Относится к наиболее часто встречающимся дерматологическим патологиям.

С целью подготовки глобального доклада Всемирной организации здравоохранения о псориазе был проведён всемирный систематический обзор эпидемиологии псориаза, согласно которому распространённость заболевания у взрослых колебалась от 0,51 до 11,43%, у детей – от 0 до 1,37%. Именно для лечения данной патологии в дерматологии впервые стали использовать биологические препараты.

Для того чтобы правильно ориентироваться в меняющейся лечебной тактике, необходимо разбираться в механизмах иммунного воспаления при псориазе [1–4] (**рисунок**).

Иммунный ответ инициируется в эпидермисе, где аутоантиген (предположительно цитозольная ДНК) в результате механического или иного повреждения выходит в цитозоль. На этот антиген реагируют клетки Лангерганса, которые располагаются в ниж-



Современные представления о патогенезе псориаза [5–8].

них слоях эпидермиса и выполняют защитную функцию. Далее дендритные клетки мигрируют в дерму, из которой по лимфатическим капиллярам попадают в регионарные лимфатические узлы, где становятся антигенпрезентирующими клетками. Против данного антигена происходит дифференцировка Т-лимфоцитов. Через несколько недель из лимфатических структур выходят две субпопуляции клеток – Т-хелперы (Th1 и Th17), которые мигрируют в кожу. Происходит интенсивная секреция цитокинов как дендритными клетками, так и Т-лимфоцитами, в результате чего развивается воспаление. Дендритные клетки продуцируют в дерме повышенное количество интерлейкинов – IL-12 и IL-23, которые в свою очередь приводят к активации Т-лимфоцитов с последующей их дифференцировкой в Th-субпопуляции – Th1 и Th17. Клетки типа Th1 продуцируют такие цитокины, как IL-2, IFNγ и TNFα, вызывающие клеточноопосредованный иммунный ответ. Th17-лимфоциты синтезируют широкий спектр цитокинов, в первую очередь IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-21 и IL-22, TNFα. IL-17 и IL-22 вызывают гиперпролиферацию и нарушение дифференцировки кератиноцитов, в результате чего развивается гиперплазия эпидермиса, агранулёз, гиперпаракератоз [9].

Мишенью первых препаратов стали Т-клетки, которым отводилась ведущая роль в развитии псориаза на заре возникновения биологической терапии.

Цель работы — оценить развитие теоретических и практических подходов к применению биологических препаратов для лечения псориаза.

Биологическая терапия: воздействие на клетки-мишени

Проведён анализ данных литературы. Изучены источники отечественной и зарубежной литературы по вопросам биологической терапии псориаза, опубликованные с 2004 по 2019 г. История производства биологических препаратов для лечения псориаза представлена согласно взглядам на ключевые звенья патогенеза и, соответственно, направленному действию на клетки-мишени.

Псориаз – Th-опосредованная болезнь (1990–2008 гг.) [9]

Цель применения – исключение активации Т-клеток и их транспорта в псориатические очаги.

Алефацепт® (Amevive; производитель Biogen Idec) – гибридный белок из человеческого антигена, ассоциированного с функцией лейкоцитов (LFA-3), и FC-фрагмента человеческого антитела IgG1. Посредством связывания с антигеном CD2 на Т-клетках предотвращает активацию Т-клеток и провоцирует апоптоз, приводя к уменьшению количества Т-лимфоцитов. Первичная проблема использования препарата – истощение количества Т-лимфоцитов. Терапию нельзя начинать у пациентов с количеством Т-лимфоцитов $CD4^+$ ниже нормальных границ; мониторинг каждые 2 нед. Одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) 31.01.2003 для лечения взрослых больных псориазом среднетяжёлой или тяжёлой степени, которым рекомендована системная терапия или фототерапия.

Проведено рандомизированное исследование 166 пациентов, получавших алефацепт в дозе 15 мг/нед внутримышечно, и 168 пациентов – плацебо. Терапевтический ответ со стороны больных псориазом по индексу площади и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) в сроки 12 нед: PASI 50 – 42%, PASI 75 – 21%. Пациенты, достигшие уровня PASI 75 после 12-недельного лечения, сохраняли ответ в виде PASI 50 приблизительно около 7 мес.

В 2011 г. производители приняли решение прекратить продвижение, производство, распространение и продажу Amevive во время перебоев с поставками. Решение о прекращении продаж не было ни результатом какой-либо конкретной проблемы безопасности, ни результатом какого-либо санкционированного FDA или добровольного отзыва продукта [10–12].

Эфализумаб® (Raptiva; производитель Genetech/Xoma/Serono) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса IgG1, мишенью которого является альфа-субъединица (CD11α) антигена, ассоциированного с функцией лейкоцитов 1 (LAF-1), моделирующее несколько основных этапов иммунопатогенеза псориаза, включая активацию Т-клеток, их транспорт из циркулирующей крови в псориатические очаги и последующую реактивацию. Одобрен FDA 27.10.2003 для лечения взрослых больных псориазом среднетяжёлой или тяжёлой степени, которым рекомендована системная терапия или фототерапия.

Дизайн исследования эффективности препарата включал 369 рандомизированных пациентов, получавших эфализумаб в дозе 1 мг/кг в неделю подкожно. Терапевтический ответ со стороны больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 50 – 59%, PASI 75 – 27%, PASI 90 – 5%. Зарегистрированы 4 случая прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (PML) у больных бляшечным псориазом, частота которых составляет примерно 1 из 500 пролеченных пациентов. Из-за риска PML Европейское агентство по лекарственным средствам и FDA рекомендовали отстранение с рынка данного препарата. В апреле 2009 г. Genentech Inc. объявила о поэтапном добровольном выводе Raptiva с рынка США [11, 12].

Данные препараты представлены в историческом аспекте в силу утраты своих фармакологических значений. Сравнивая эффект по индексу PASI двух

представленных лекарственных средств, эфализумаб несколько превосходил алефацепт.

Цель применения – ингибирование активности провоспалительного цитокина TNFα.

Этанерцепт® (Enbrel; производитель Amgen) является рекомбинантным химерным белком, состоящим из доменов человеческого рецептора TNF и человеческого IgG1. Он обладает способностью связываться с растворимыми и трансмембранными молекулами TNFα и нейтрализовать их. Кроме того, препарат нарушает миграцию нейтрофилов, дендритных клеток и Т-лимфоцитов, уменьшая тем самым системную продукцию провоспалительных цитокинов и их последующие эффекты. Одобрен FDA в 2004 г. для лечения псориатического артрита, бляшечного псориаза.

Размер выборки не сообщался, препарат применяли в дозе 50 мг/нед подкожно. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 75 – 47%, уже на 24-й нед индекс PASI 75 составлял 54%. Эффект, достигнутый на 24-й нед, сохранялся до 48-й нед непрерывного лечения [10, 13–16].

Инфликсимаб® (Remicade; производитель Johnson & Johnson, США) – химерные моноклональные IgG-антитела, состоящие на 75% из человеческого и на 25% из мышиного белка. Препарат вызывает апоптоз активированных Т-лимфоцитов и кератиноцитов кожи, уменьшает воспаление и ангиогенез в псориатической бляшке. Инфликсимаб образует устойчивые соединения с TNFα, существенно снижая его функциональную активность. Одобрен FDA в августе 2006 г. для лечения псориатического артрита, псориаза.

В рандомизированное исследование включали 301 пациента, получавших инфликсимаб в дозе 5 мг/кг внутривенно, капельно, и 77 пациентов – плацебо. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 10 нед: PASI 75 – 80,4%. Уровень ответа сохранялся до 24-й нед [10, 13–16].

Адалимумаб® (Humira; производитель AbbVie) является полностью человеческим моноклональным антителом, нацеленным на растворимый TNFα. В 2008 г. адалимумаб был одобрен FDA для лечения умеренной и тяжёлой степени псориаза, а также псориатического артрита.

Проведено рандомизированное исследование среди 147 пациентов, получавших адалимумаб в дозе 40 мг через неделю. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 75 – 80% [15, 16].

Цертолизумаб Пегол® (Simzia; производитель UCB Pharma S.A.) является пегилированным гуманизированным антителом Fab, фрагмент которого обладает специфичностью к TNFα. В 2018 г. препарат одобрен FDA.

Проведено рандомизированное исследование 234 пациентов, получавших цертолизумаб в дозе 400 мг каждые 2 нед. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 75 – 76%. Уровень ответа сохранялся в течение 48 нед [17].

Важно понимать, что TNFα – базовый цитокин, который играет роль не только при псориатическом воспалении, но и в иммунологической защите организма. Неуправляемое ингибирование данного цитокина может привести к реактивации инфекционных процессов в организме, снижению противоопухолевой активности. Сравнивая эффект по индексу PASI представленных в данной группе препаратов, можно отметить, что этанерцепт уступает остальным.

Псориаз – IL-23/Th17-опосредованная болезнь (с 2009 г.) [9, 18]

Цель применения – ингибирование провоспалительных IL-12 (участвует в индукции или амплификации ответа Th1) и IL-23 (ассоциируется с генерацией ответа Th17 и продукцией IL-17).

Устекинумаб® (Stelara; производитель Johnson & Johnson) – это полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, которые обладают высоким сродством и специфичностью к субъединице p40 IL-12 и IL-23, при этом снижается выработка провоспалительных цитокинов Th1- и Th17-лимфоцитами и, как следствие, останавливается каскад воспалительных реакций на более раннем этапе патогенеза псориаза. Применение Устекинумаба приводит к уменьшению гиперплазии и пролиферации клеток эпидермиса, не оказывая при этом существенного влияния на соотношение циркулирующих в крови иммунных клеток и концентрацию цитокинов. Одобрен FDA в 2009 г.

В рандомизированном исследовании применяли устекинумаб у 766 пациентов в дозе 45 мг подкожно на 0-й и 4-й нед, затем на каждой 12-й нед лечения, или 90 мг при массе тела больного более 100 кг. В результате лечения получено улучшение в оценке PASI не менее чем на 75% на 12-й нед по сравнению с плацебо (67 и 66 против 3%) [16, 17].

Гуселкумаб® (Tremfya; производитель Jassen-Cilag International) – это человеческий IgG1-лямбда-моноклональное антитело, которое связывается с субъединицей p19 IL-23. Одобрен FDA в 2017 г.

В рандомизированном исследовании 837 пациентов получали гуселкумаб в дозе 100 мг на 0-й, 4-й нед, затем каждые 8 нед. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 90 – 73%. Уровень ответа сохранялся в течение 48 нед [17–19].

Тилдракизумаб® (Ilumia; производитель Almiral) представляет собой человеческий иммуноглобулин G1 (IgG1)-к-моноклональное антитело, которое связывается с субъединицей p19 IL-23. Одобрен FDA в 2018 г.

DOI: https://doi.org/10.17816/dv461931

Review article

Сравнительная характеристика эволюции биологических препаратов в Российской Федерации и США*

Ингибиторы	США	Российская Федерация
TNFα	Этанерцепт	Этанерцепт
	Инфликсимаб	Инфликсимаб
	Адалимумаб	Адалимумаб
	Цертолизумаб пегол	Голимумаб
IL-12 и IL-23	Устекинумаб	Устекинумаб
	Гуселкумаб	
	Тилдракизумаб	
	Ризанкизумаб	
IL-17	Секукинумаб	Секукинумаб
	Иксекизумаб	Иксекизумаб
	Бродалумаб	Нетакимаб

Примечание.* Таблица составлена авторами на основе анализа источников литературы [17, 22, 23].

Проведено рандомизированное исследование среди 772 пациентов, получавших тилдракизумаб в дозе 100 мг подкожно на 0-й и 4-й нед, а потом каждые 12 нед. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 75 – 63%. Организаторы исследования отметили, что после введения трёх доз на 28-й нед у 59% наблюдалось PASI 90, а у 30% – PASI 100 [17, 20].

Рисанкизумаб® (Skyrizi; производитель AbbVie) является гуманизированным моноклональным антителом, направленным против субъединицы p19 IL-23 и IL-39. Одобрен FDA в 2019 г.

Проведено рандомизированное исследование 506 пациентов, получавших рисанкизумаб в дозе 150 мг на 0-й и 4-й нед, затем каждые 12 нед. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 90 – 75%. Дальнейшее исследование показало, что 47% пациентов достигли PASI 100 [17, 21].

Цель применения – ингибирование рецептора A-17.

Бродалумаб® (Siliq; производитель Valeant) – моноклональное антитело A-17 против рецептора IL-17A. Одобрен FDA в феврале 2017 г.

Рандомизированное исследование у 1831 пациентов, получавших бродалумаб в дозе 210 мг на 0-й, 1-й и 2-й нед, а затем каждые 2 нед. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 75 – 86%, PASI 100 – 44% [17, 19].

Цель применения – ингибирование IL-17.

Секукинумаб® (Cosentyx; производитель Novatis) представляет собой моноклональное антитело против IL-17A. Одобрен FDA в январе 2015 г.

Проведено рандомизированное исследование у 738 пациентов, получавших секукинумаб в дозе 300 мг 1 раз/нед на 0, 1, 2, 3 и 4-й нед, затем по 300 мг каждые 4 нед. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 75 – 81,6%, PASI 90 – 59,2% [17, 21, 22].

Иксекизумаб® (Taltz; производитель Eli Lilly) – гуманизированное моноклональное антитело против IL-17A, одобренное FDA в марте 2016 г.

Рандомизированное исследование у 1831 пациентов, получавших иксекизумаб в дозе 160 мг на 0-й нед, а затем по 80 мг на 2, 4, 6, 8, 10 и 12-й нед, в дальнейшем по 80 мг каждые 4 нед. Терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 75 – 82,6%, PASI 90 – 64,6% [17, 22, 23].

Согласно M. Visconti и соавт. [24], в США в настоящее время зарегистрированы и разрешены для лечения псориаза 11 биологических препаратов, в то время как в РФ, согласно федеральным клиническим рекомендациям, только 8 из них (см. **таблицу**).

С 2011 г. в российской биотехнологической компании «БИОКАД» велась разработка собственного оригинального моноклонального антитела против IL-17 [23].

Нетакимаб® BCD-085 (Эфлейра; производитель «БИОКАД») представляет собой гуманизированные тяжёлые цепи (лама) и человеческие лёгкие цепи (IgG1, сниженной ADCC) [23].

По результатам клинического исследования II фазы терапевтический ответ у больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 нед: PASI 75 – 92,9%, PASI 90 – 78,6%. Сравнивая терапевтический ответ по индексу PASI данного препарата с секукинумабом и иксекизумабом, очевидно, что нетакимаб не только не уступает, но и незначительно превосходит их показатели [23].

Актуальное направление таргетной терапии – использование селективных ингибиторов сигнальных путей. Малые молекулы, не являясь биологическими препаратами, имеют низкую молекулярную массу (<1 кД), регулируют уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов) [24].

Апремиласт (Otezla®, производитель Celgene International Sari, Швейцария) – ингибитор

фосфодиэстеразы-4 из группы малых молекул. К достоинствам этого препарата можно отнести хорошую переносимость, возможность перорального и наружного применения [25].

Одной из основных задач развития дерматологической помощи населению Российской Федерации является разработка отечественных оригинальных препаратов для таргетной терапии. Успешное освоение новых экспериментальных и производственных методик, даёт возможность России войти в число ведущих производителей, способных выпускать на фармацевтический рынок высокотехнологичные лекарственные средства в соответствии с современным взглядом на патогенез социально значимых заболеваний человека [26].

Заключение

На основании систематической оценки клинического применения биологических препаратов в терапии псориаза изучены аспекты развития теории и практики использования таргетных препаратов. Проведена оценка эволюции лекарственных средств, зарегистрированных в РФ и в США. Сравнительная оценка терапевтического ответа на биологическую терапию по индексу PASI показала, что нетакимаб наряду с секукинумабом и иксекизумабом, демонстрирует низкую иммуногенность как ингибитор IL-17 и высокий терапевтический эффект у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой степенью бляшечного псориаза и псориатического артрита.

Продолжаются исследования новых молекул для биологической терапии псориаза, направленные не только на повышение эффективности и безопасности их использования, но и на поиск удобных форм применения, а также снижение стоимости лечения для пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Чикин В.В., Бакулев А.Л., Хобейш М.М. и др. Псориаз. В кн.: *Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология*, 2015. М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2016:415-70.
2. Michalek I.M., Loring B., John S.M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):205-12.
3. Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение // *Дерматология. Consilium Medicum*. 2010;(4):3-8.
4. Сускова В.С., Пинсон И.Я., Олисова О.Ю. Иммунопатогенез псориаза // *Клиническая дерматология и венерология*. 2006;4(1):68-70.
5. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Mechanisms of Disease: Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496-509. Available at: https://psoranet.org/uploads/983747221.pdf Access: 01 Dec 2020
6. Siegfried S., Ropke M. The biological rationale for use of vitamin d analogs in combination with corticosteroids for the topical treatment of plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(8):e129-37. Available at: https://www.pubfacts.com/detail/23986173/The-biological-rationale-for-use-of-vitamin-d-analogs-in-combination-with-corticosteroids-for-the-topical-treatmen-of-plaque-psoriasis. Access: 01 Dec 2020.
7. Nast A., Boehncke W.H., Mrowietz U., Ockenfels H.M., Philipp S., Reich K., et al.; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(Suppl 2):S1-95. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.07919.x.
8. He Q., Chen H.X., Li W., Wu Y., Chen S.J., Yue Q., et al. IL-36 cytokine expression and its relationship with p38 MAPK and NF-kB pathways in psoriasis vulgaris skin lesions. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2013;33(4):594-9.
9. Боткина А.С., Короткий Н.Г., Короткий В.Н. Таргетная терапия псориатической болезни // *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(4):18-29.
10. Бакулев А.Л., Самцов А.В., Кубанов А.А., Хайрутдинов В.Р., Кохан М.М., Артемьева А.В. и др. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата Нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы BCD-085-2-EXT // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(3):54-64.
11. Новые препараты для лечения иммунообусловленных заболеваний // *Провизор.* 2004;(21). Доступно на: https://www.provisor.com.ua/archive/2004/N21/art_06.php. Дата доступа: 01.12.2020
12. National Psoriasis Foundation. Amevive (alefacept) voluntarily discontinued in the U.S. Доступно на: https://www.psoriasis.org/media/press-releases/amevive-alefacept-voluntarily-discontinued-usa. Дата доступа: 15.12.2020.
13. Кунгуров Н.В., Кениксфест Ю.В., Гришаева Е.В., Кохан М.М. Клинический опыт применения препарата Иксекизумаб в терапии пациентки с тяжелым псориазом и псориатическим артритом, резистентными к терапии // *Лечащий врач.* 2020;(5):42-7.
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эфализумаб (Efalizumab). Доступно на: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3784.htm
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Etanerceptum (Etanercept). Доступно на: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_5482.htm
16. Будчанов Ю.И. *Моноклональные антитела. Использование в диагностике заболеваний и лечебные моноклональные антитела.* Методические рекомендации для студентов лечебного, педиатрического, стоматологического и фармацевтического факультетов. Тверь: Тверская ГМА; 2012.
17. Thaci D., Puig L., Reich K., Tsai T.F., Tyring S., Kingo K., et al. Secukinumab demonstrates sustained efficacy in clearing skin and improving patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis through 2 years of treatment: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(6):1405-9. doi:10.1016/j.jaad.2019.04.045.
18. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза // *Русский медицинский журнал*. 2015;23(9):483-4.
19. Armstrong A.W., Siegel M.P., Bagel J., Boh E.E., Buell M., Cooper K.D., et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: treatment targets for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):290-8.
20. Mrowietz U., Kragballe K., Reich K., Spuls P., Griffiths C.E.M., Nast A., et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(1):1-10.
21. Bozek A., Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(5):851-6.
22. Бакулев А.Л. Эволюция представлений о псориазе и терапевтических подходах по ведению пациентов. BCD-085 – первый отечественный инженерный биологический препарат для лечения больных псориазом // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018;94(5):26-32.

23. Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Бакулев А.Л., Кубанов А.А., Карамова А.Э., Артемьева А.В., Коротаева Т.В. Эффективность и безопасность препарата BCD-085 – оригинального моноклонального антитела против интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты II фазы международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017;93(5):52-63.
24. Visconti M.J., Bashyam A.M., Feldman S.R. Treatment decisions in psoriasis. *J Comp Eff Res.* 2019;8(12):947-9.
25. Mrowietz U. Implementing treatment goals for successful long-term management of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(Suppl 2):12-20.
26. Олисова О.Ю., Свистунова Д.А., Чернявская Л.М., Анпилогова Е.М. Ингибитор фосфодиэстеразы-4 в лечении псориаза и псориатического артрита // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(2):74-80.

REFERENCES

1. Kubanova AA, Kubanov AA, Znamenskay LF, Chikin VV, Bakulev AL, Khobeych MM, et al. Psoriasis. In: *Federal clinical guidelines. Dermatovenerology, 2015*. Moscow: Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists; 2016:415-70. (in Russian)
2. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):205-12.
3. Olisova OYu. Psoriasis: epidemiology, pathogenesis, clinic, treatment. *Consilium Medicum. Dermatology. Russian Journal*. 2010;(4):3-8. (in Russian)
4. Suskova VS, Pinson IYa, Olisova OYu. Immunopathological mechanisms of psoriasis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2006;4(1):68-70. (in Russian)
5. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Mechanisms of Disease: Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496-509. Available at: https://psoranet.org/uploads/983747221.pdf Access: 01 Dec 2020
6. Siegfried S, Ropke M. The biological rationale for use of vitamin d analogs in combination with corticosteroids for the topical treatment of plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(8):e129-37. Available at: https://www.pubfacts.com/detail/23986173/The-biological-rationale-for-use-of-vitamin-d-analogs-in-combination-with-corticosteroids-for-the-topical-treatmen-of-plaque-psoriasis. Access: 01 Dec 2020.
7. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al.; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(Suppl 2):S1-95. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.07919.x.
8. He Q, Chen HX, Li W, Wu Y, Chen SJ, Yue Q, et al. IL-36 cytokine expression and its relationship with p38 MAPK and NF-kB pathways in psoriasis vulgaris skin lesions. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2013;33(4):594-9.
9. Botkina AS, Korotkiy NG, Korotkiy VN. Targeted therapy of psoriatic disease. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2018;17(4):18-29. (in Russian)
10. Bakulev AL, Samtsov AV, Kubanov AA, Khairutdinov VR, Kokhan MM, Artemyeva AV, et al. Long-term efficacy and safety of Netakimab in patients with moderate-to-severe psoriasis. Results of phase II open-label extension clinical study BCD-085-2-EXT. *Vestnik Dermatologii i Venereologii. Russian Journal*. 2019;95(3):54-64. (in Russian)
11. New drugs for the treatment of immune-related diseases. *Provizor*. 2004;(21). Available at: http://www.provisor.com.ua/archive/2004/N21/art_06.php. Access: 01 Dec 2020 (in Russian)
12. National Psoriasis Foundation. Amevive (alefacept) voluntarily discontinued in the U.S. Available at: https://www.psoriasis.org/media/press-releases/amevive-alefacept-voluntarily-discontinued-usa Access: 01 Dec 2020.
13. Kungurov NV, Keniksfest YuV, Grishaeva EV, Kokhan MM. Clinical experience of using Ixekizumab in treatment of a female patient with severe psoriasis and psoriatic arthritis, resistant to the therapy. *Lechaschi Vrach. Russian Journal.* 2020;(5):42-7. https://doi.org/10.26295/OS.2020.20.45.008 (in Russian)
14. Instructions for medical use of the drug Efalizumab. Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3784.htm. Access: 01 Dec 2020 (in Russian)
15. Instructions for medical use of the drug Etanerceptum (Etanercept). Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_5482.htm. Access: 01 Dec 2020 (in Russian)
16. Budanov YuI. *Monoclonal antibodies. Use in the diagnosis of diseases and therapeutic monoclonal antibodies*. Methodological recommendations. Tver: Tver State Medical Academy; 2012. Available at: https://metodichka.x-pdf.ru/15biologiya/183111-1-monoklonalnie-antitela-ispolzovanie-diagnostike-zabolevaniy-lechebnie-monoklonalnie-antitela-tekst-metodicheskie.php Access: 01 Dec 2020 (in Russian)
17. Thaci D, Puig L, Reich K, Tsai TF, Tyring S, Kingo K, et al. Secukinumab demonstrates sustained efficacy in clearing skin and improving patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis through 2 years of treatment: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(6):1405-9. doi:10.1016/j.jaad.2019.04.045.
18. Olisova OYu. Teplyuk NP, Pinegin VB. Modern methodes of psoriasis treatment. *Russian Journal of Medicine*. 2015;(9):483-6. (in Russian)
19. Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, Boh EE, Buell M, Cooper KD, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: treatment targets for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):290-8.
20. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1-10.
21. Bozek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(5):851-6.
22. Bakulev AL. Evolution of the understanding of psoriasis and therapeutic approaches used to manage such patients. BCD-085 is the first Russian genetically-engineered biological preparation for the treatment of patients suffering from psoriasis. *Bulletin of Dermatology and Venereology. Russian Journal*. 2018;94(5):26-32. (in Russian)
23. Samtsov AV, Khairutdinov VR, Bakulev AL, Kubanov AA, Karamova AE, Artemyeva AV, Korotaeva TV. Efficacy and safery of BCD-085, a novel interleukin-17 inhibitor. Result of phase II clinical trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Bulletin of Dermatology and Venereology. Russian Journal*. 2017;93(5):52-63. (in Russian)
24. Visconti MJ, Bashyam AM, Feldman SR. Treatment decisions in psoriasis. *J Comp Eff Res*. 2019;8(12):947-9.
25. Mrowietz U. Implementing treatment goals for successful long-term management of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(Suppl 2):12-20.
26. Olisova OYu, Svistunova DA, Chernyavskaya LM, Anpilogova EM. Phosphodiesterase-4 inhibitor in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Bulletin of Dermatology and Venereology. Russian Journal*. 2019;95(2):74-80. (in Russian)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Соколова Т.В., Малярчук А.П., Гладько В.В., Монтес Росель К.В.

Причины высокого уровня заболеваемости населения микозами стоп: роль врача и больного

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Медицинский институт непрерывного образования, Кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. *Микозы стоп – значимая междисциплинарная проблема здравоохранения.*
ЦЕЛЬ *– провести анализ и систематизировать причины, способствующие высокому уровню заболеваемости населения микозами стоп в России.*
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. *Методом анонимного анкетирования изучено отношение больных к своему здоровью и мнение дерматологов и смежных специалистов о причинах, способствующих высокому уровню заболеваемости микозами стоп населения России.*
РЕЗУЛЬТАТЫ. *Причины, способствующие высокому уровню заболеваемости населения микозами стоп в России, ранжированы на четыре группы: (1) зависят от деятельности дерматологической службы; (2) связаны с уровнем профессиональной подготовки врачей смежных специальностей; (3) объективные причины организационного характера у врачей смежных специальностей; (4) зависят от отношения пациента к своему здоровью.*
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. *Полученные данные можно использовать для разработки комплекса лечебно-профилактических мероприятий по совершенствованию медицинской помощи данному контингенту больных.*

Ключевые слова: *микозы стоп; причины, влияющие на заболеваемость; роль смежных специалистов.*

Для цитирования: Соколова Т.В., Малярчук А.П., Гладько В.В., Монтес Росель К.В. Причины высокого уровня заболеваемости населения микозами стоп: роль врача и больного // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(6):402–407. DOI: https://doi.org/10.17816/dv54397

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

Поступила 08.12.2020
Принята к печати 29.01.2021

Sokolova T.V., Malyarchuk A.P., Gladko V.V., Montes Rosel K.V.

Reasons of the high rate of the population incidence of micosis of feet: role of doctor and patient

Moscow State University of Food Production, Medical Institute of Continuing Education, Department of Skin and Venereal Diseases with a Course of Cosmetology, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: *Mycoses of the feet is a significant interdisciplinary health problem.*
AIM: *To analyze and systematize the causes contributing to the high incidence of foot mycoses in Russia.*
MATERIALS AND METHODS*: With the use of an anonymous questionnaire survey, the attitude of patients toward their health and the opinions of dermatologists and related specialists about the causes contributing to the high incidence of foot mycoses in the Russian population were analyzed.*
RESULTS: *The reasons contributing to the high incidence of foot mycoses in Russia are ranked into four groups: (1) depend on the activities of the dermatological service; (2) are related to the level of professional training of doctors of related specialties; (3) objective organizational reasons for doctors of related specialties; (4) depend on the patient's attitude to their health.*
CONCLUSION: *The data obtained can be used to develop a complex of therapeutic and prophylactic measures to improve medical care for this contingent of patients.*

Keywords: *mycoses of feet; the reasons affecting the incidence; the role of related specialists.*

For citation: Sokolova TV, Malyarchuk AP, Gladko VV, Montes Rosel KV. Reasons of the high rate of the population incidence of micosis of feet: role of doctor and patient. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2020;23(6):402–407. (in Russian) DOI: https://doi.org/10.17816/dv54397

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

Received 08 Dec 2020
Accepted 29 Jan 2021

Для корреспонденции:
Малярчук Александр Петрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», 125080, г. Москва, Россия. E-mail: 2236779@mail.ru

For correspondence:
Alexandr P. Malyarchuk, Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of Skin and Venereal Diseases with a Cosmetology Course Medical Institute of Continuing Education of the Federal State Budgetary Institution of Higher Education Moscow State University of Food Production, 125080, Moscow, Russian Federation. E-mail: 2236779@mail.ru

Information about authors:
Sokolova T.V., https://orcid.org/0000-0002-5450-4218; Malyarchuk A.P., https://orcid.org/0000-0003-2559-846X;
Gladko V.V., https://orcid.org/0000-0002-2173-4383; Montes Rosel K.V., https://orcid.org/0000-0002-8480-4297

Обоснование

Микозы стоп (МС) – значимая междисциплинарная проблема здравоохранения. Согласно официальной статистике, интенсивный показатель заболеваемости МС и кистей в 2018 г. в России был всего 201,6 на 100 тыс. населения, или 2 человека на 1000 [1], что существенно расходится с данными специалистов, занимающихся проблемой МС как в России в целом, так и в её регионах. Многоцентровое исследование «Асклепий», проведённое в рамках НИР кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» в 2010–2011 гг., позволило оценить реальную практику регистрации микозов кожи и МС у амбулаторных больных в РФ на основе анализа более 50 тыс. анкет, заполненных 174 врачами из 97 лечебных учреждений 50 регионов страны. Интенсивный показатель заболеваемости микозами у амбулаторных больных дерматологического профиля составил 94,6‰ (на 1000 пациентов), в том числе дерматофитиями – 62,5‰, МС – 32,7‰. Показатель выше российского зарегистрирован в 57,9% регионах, ниже – в 42,1% [2, 3]. Целенаправленные обследования различных контингентов населения на наличие дерматологической патологии свидетельствуют о лидировании в её структуре МС. Наглядными примером может служить обследование нами воинского контингента. При осмотре военнослужащих Московского гарнизона и Московского военного округа заболеваемость микозами кожи составила 115‰. Лидировали онихомикозы (57‰) и МС (39‰) [4]. Обследование военнослужащих по призыву в учебном центре и курсантов военного вуза (Москва) показало, что при общей заболеваемости кожными и венерическими болезнями 163,6‰ заболеваемость микозами кожи составила 119,3‰. Она была практически однозначной у военнослужащих по призыву (116‰) и курсантов (123‰), лидировали МС (47‰) [5]. Данные осмотра больных, госпитализированных в стационары 4 психиатрических больниц Московской области, показали, что заболеваемость микозами кожи составила 168,4‰. Преобладали МС с онихомикозом или онихогрифозом (42,3‰), реже регистрировались МС без поражения ногтевых пластин (26,9‰), изолированный онихомикоз (19,2‰) и микоз крупных складок (15,4‰) [6]. Серьёзные недостатки в регистрации данной патологии в первичном звене медицинской службы и, как следствие, отсутствие профилактической работы среди населения способствуют неблагоприятной эпидемиологической обстановке.

В связи с этим профилактика МС является актуальной задачей не только для дерматологов, но и врачей смежных специальностей. Это связано с тем, что данное инфекционное заболевание может быть значимым триггерным фактором, влияющим на течение многих сопутствующих заболеваний [7–11]. Общеизвестно, что профилактика МС условно подразделяется на общественную и личную [12–15]. Общественная профилактика МС включает несколько направлений – активное выявление как самих больных, так и источник их заражения и контактных лиц. Необходимо осуществлять полноценную регистрацию больных, проводить качественную антимикотическую терапию, диспансеризацию больных, дезинфекционные мероприятия в местах общественного пользования (бани, бассейны, душевые, спортивные залы, фитнес-центры и т.п.) и осуществлять постоянный контроль за их качеством. Необходимо активно выявлять МС при проведении медицинских осмотров декретированного контингента населения. Соблюдение гигиенического режима в местах пользования людьми обезличенной обувью и своевременная её дезинфекция (боулинги, лыжные базы, катки и т.п.) предотвращает непрямой путь инфицирования грибковой инфекцией. Анализ путей и обстоятельств заражения МС свидетельствует об эпидемиологической значимости непрямого пути инфицирования (90,4%). Лидирует заражение через предметы гигиены в местах общественного пользования (57%). В спортивно-оздоровительных комплексах заражаются 2/3 (62,6%) пациентов и только 24,5% – в семье. Зарегистрированы факты инфицирования при использовании обезличенной обуви дома, на обувных развалах рынков, в больницах (11,9%) [16].

Пропаганда здорового образа жизни направлена на создание у населения мотивации своевременно обращаться в лечебное учреждение при появлении первых симптомов заболевания. О недостатках личной профилактики свидетельствует факт длительного микологического анамнеза у пациентов с МС. Нередко с момента возникновения МС до получения квалифицированной медицинской помощи у дерматолога проходит значительный промежуток времени, несмотря на то, что пациенты уже неоднократно обращались к врачам разных специальностей по поводу соматической патологии.

Одним из основных направлений в комплексе профилактических мероприятий является анализ причин роста заболеваемости МС и их устранение. Эти причины могут быть медицинского и немедицинского характера. Для их ликвидации одинаковые усилия должны приложить и врач, и больной. Врачу любой специальности необходимо мотивировать пациента на необходимость лечения имеющегося у него МС, а сам больной должен захотеть сделать это. Формирование взаимодействия смежных специалистов – одно из условий своевременного выявления больных МС на ранних стадиях заболевания.

Цель исследования – провести анализ и систематизировать причины, способствующие высокому уровню заболеваемости населения МС в России.

Материал и методы

Исследование проведено в период с 2017 по 2019 г. в рамках кафедральной НИР «Проблемы инфекционной патологии кожи». Осуществлено анонимное анкетирование 42 дерматовенерологов, проходящих циклы усовершенствования врачей на кафедре кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ ВО МГУПП, и 39 врачей смежных специальностей, работающих на клинических базах кафедры. Для унификации исследования был разработан авторский вариант индивидуальной регистрационной карты (ИРК) «Анализ возможных причин роста заболеваемости МС». Отношение пациента к своему здоровью оценено путём анализа 221 ИРК, заполненных при первичном осмотре. Данные анкет шифровали в программе Excel. Описательная статистика количественных признаков представлена в процентах (%).

Результаты

Анализ анкет позволил ранжировать возможные причины, влияющие на эпидемиологическую обстановку при МС и снижающие мотивацию врачей и больных к лечению и профилактике заболевания, на четыре группы:

1) причины, зависящие от деятельности дерматологической службы;
2) причины, связанные с уровнем профессиональной подготовки врачей смежных специальностей;
3) объективные причины организационного характера у врачей смежных специальностей;
4) причины, зависящие от отношения пациента к своему здоровью.

Причины, зависящие от деятельности дерматологической службы

1. Неполная регистрация больных МС.

Данные анонимного анкетирования дерматовенерологов свидетельствуют, что МС практически всегда регистрируют только 46,2% врачей, в основном специалисты, работающие в государственных лечебных учреждениях, особенно если в штате имеются врачи-микологи. Более чем в половине случаев (53,8%) регистрация МС не проводится: этим грешат врачи коммерческих лечебных учреждений (42,9%), в большинстве случаев не имеющие лицензии на лечение инфекционных заболеваний кожи, которые подлежат обязательной регистрации. В государственных лечебных учреждениях врачи редко регистрируют пациентов при отсутствии онихомикоза (33,3%) и с минимальными клиническими проявлениями МС (23,8%).

2. Низкий уровень контроля со стороны дерматологов за эффективностью лечения и качеством диспансеризации МС.

На значимость этого фактора указали практически все дерматовенерологи – 37 (94,9%). Респонденты при личной беседе отметили, что на контрольное обследование в процессе терапии и по завершении курса лечения больные приходят обычно в том случае, если назначенное лечение недостаточно эффективно (13 врачей, или 33,3%), реже – при наличии аллергических реакций на антимикотики (4, или 10,3%). Бактериоскопический метод диагностики – лишь ориентировочный критерий оценки элиминации возбудителя. Нередко клиническое выздоровление наступает раньше этиологической санации организма от микотической инфекции. При использовании топических антимикотиков истинный мицелий может отсутствовать, а возбудитель – существовать в виде спор. Применение бактериологического метода даёт возможность оценить этиологическое выздоровления пациента. Но этот метод в большинстве случаев (92,9%) не доступен для населения из-за централизации бактериологических лабораторий, удалённости их от места жительства больного и в связи с коммерческой составляющей (услуга платная).

3. Недостаточно активная работа по выявлению МС среди населения.

По мнению дерматологов, только 20–35% больных МС направляют к ним членов своих семей для обследования на наличие МС. Практически во всех случаях это лица с проявлениями МС или онихомикозом. Реже (10–15%) члены семей лечатся сами по схеме, рекомендованной врачом первоисточнику в семейном очаге. Нами при активном обследовании 221 пациента с дерматофитиями стоп в стационаре впервые диагноз установлен у 149 (67,4%) больных. Антимикотики ни разу не получали 125 (83,9%) пациентов. Остальные 24 (16,1%) занимались самолечением и использовали только топические антимикотики (ТА) даже при наличии онихомикоза. У других 72 (32,6%) пациентов ранее дерматолог диагностировал МС. Однако более половины (37; 51,4%) из них самовольно прекратили системную терапию в связи с возникшими осложнениями (боли в желудке, в области печени, появление тошноты и высыпаний на коже и т.п.), а другие (35; 48,6%) лечение не завершили. Врачи отметили, что активно МС в государственных лечебных учреждениях выявляют лишь среди декретированного контингента населения и у лиц при проведении медицинских осмотров в рамках дополнительного медицинского страхования.

4. Игнорирование необходимости лечения онихомикоза.

Среди больных, госпитализированных в стационары по поводу сопутствующей патологии, МС в сочетании с онихомикозом имели 189 (85,5%) пациентов.

DOI: https://doi.org/10.17816/dv54397
Original article

Клиническая составляющая индекса КИОТОС у 104 (55%) больных была ≥ 3 балла, что указывает на необходимость назначения системных антимикотиков.

5. Формализм при выдаче справок об отсутствии МС для посещения бассейнов.

Имея МС, постоянно посещали бассейн 97 (43,8%) пациентов, что косвенным образом может свидетельствовать об оформлении данных заключений либо без осмотра кожных покровов стоп и ногтей врачами, либо клинические проявления микоза неправильно интерпретировались: при наличии явных признаков микоза кожи и ногтей однократный отрицательный результат лабораторного исследования на грибы может свидетельствовать о кратковременном использовании антимикотиков без полного излечения.

6. Недостаточная активность врачей в плане проведения санитарно-просветительной работы среди населения.

Агрессивная реклама антимикотиков в средствах массовой информации с акцентом на быстрое выздоровление и, как следствие, отсутствие желаемого эффекта в короткий срок приводят к снижению желания у больных лечиться далее. По нашим данным, среди пациентов с впервые установленным диагнозом 1/3 (32%) до посещения врача занимались самолечением. Приверженность к терапии среди них была минимальной.

Причины, связанные с уровнем профессиональной подготовки врачей смежных специальностей:

1. Недостаток знаний о МС у врачей смежных специальностей.

Возможно, поэтому они крайне редко выявляют данное заболевание среди больных в соматических стационарах. Учитывая, что клинико-эпидемиологическая значимость МС не рассматривается у этого контингента врачей на циклах повышения квалификации по их профилю, то акцент на данный раздел работы в многопрофильных больницах могли бы сделать дерматологи. Однако только 11 (26,2%) дерматологов в анкетах отметили, что за последние 3 года они освещали проблему микозов кожи на врачебных конференциях.

2. Пренебрежение основным постулатом объективного обследования больного любого профиля, цель которого – поводить всесторонний осмотр пациента независимо от предъявляемых жалоб на какой-то конкретный орган.

Среди больных МС, госпитализированных в стационар, 149 (67,4%) в течение года до 1–4 раз обращались к врачам различных специальностей (рис. 1), из них почти 3/4 посещали врачей несколько раз: более половины (55%) – 2 раза, 17,5% – 3 и более раз. При госпитализации в стационар первичные больные не осматривались на предмет выявления МС врачом, выдавшим направление на госпитализацию, лечащим врачом в стационаре, врачами-консультантами. Неслучайно в описании объективного статуса у 182 (82,4%) больных МС, диагностированными в ходе настоящего исследования, в историях болезни имелась стандартная запись «кожа и видимые слизистые не изменены» или описание кожных покровов вообще отсутствовало. Кроме того, 42 (18,9%) больных ежегодно по 2–3 раза получали лечение в условиях стационара, а диагноз МС в выписном эпикризе отсутствовал.

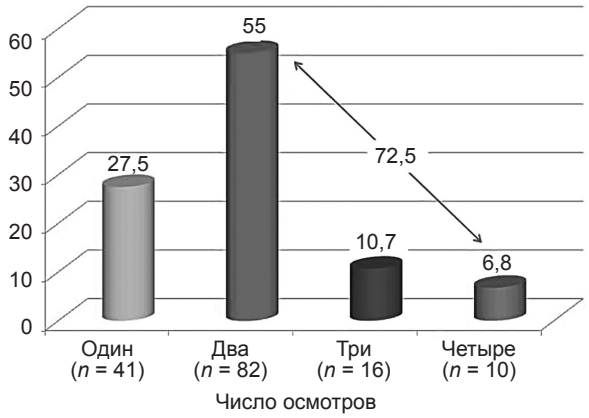


Рис. 1. Число осмотров больных дерматофитиями стоп врачами различных специальностей в амбулаторных условиях за год (n = 149).

3. Недооценка врачами роли микотической инфекции как важного триггерного фактора, отягощающего течение заболеваний различного генеза.

Данные анонимного анкетирования свидетельствуют, что большинство дерматологов (83,3%) считают этот фактор значимым. В то же время этот показатель значительно меньше у врачей смежных специальностей (33,3%). Отрицательное отношение преобладало у хирургов и невропатологов (14,6%) и было более значимым у пульмонологов и гастроэнтерологов (54,4%).

4. Недооценка эпидемиологической значимости МС в условиях стационара.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о преобладании у госпитализированных больных наиболее опасных в эпидемиологическом плане вариантов течения дерматофитий стоп – сквамозной и сквамозно-гиперкератотической (192; 86,7%). Эти пациенты использовали душевые кабины в 2–3-местных палатах, посещали кабинеты функциональной диагностики, физиотерапевтическое отделение, помещения для массажа и лечебной физкультуры и т.п., что не исключало возможности заражения других больных.

5. Отсутствие настороженности у врачей в плане возможного развития микоза или его обострения при назначении системных антибиотиков, стероидных

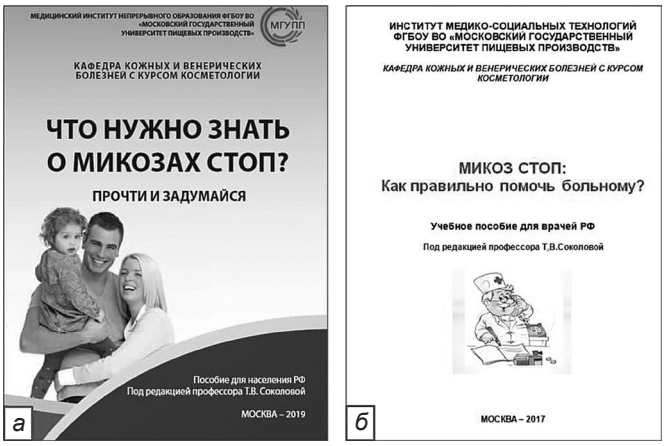


Рис. 2. Пособия для повышения санитарной грамотности больных МС (*а*) и уровня профессиональной подготовки врачей смежных специальностей (*б*)*.

* Пособия для смежных специалистов (Микозы стоп: Как правильно помочь больному?) и населения (Что нужно знать о микозах стоп? Прочти и задумайся) представлены на сайтах https://studfile.net/preview/7605225/#7605225; https://studfile.net/preview/8210194/#8210194

гормонов, цитостатиков, гормональных контрацептивов.

В условиях стационара обострение дерматофитий стоп при лечении соматических заболеваний антибиотиками различных фармакологических групп зарегистрировано врачами в 28,6% случаев.

Объективные причины организационного плана для врачей смежных специальностей

1. Отсутствие в большинстве больниц консультанта-дерматолога.

2. Определённые Минздравом РФ сроки пребывания больного в стационаре – 10–14 сут. При этом акцент делается только на заболевание, указанное в направлении на стационарное лечение. Врачу нельзя проводить обследование больного на наличие непрофильной сопутствующей патологии, а тем более осуществлять её лечение.

3. Невозможность проводить терапию МС даже после консультации штатного дерматолога из-за отсутствия антимикотических препаратов в соматических отделениях (они не входят в перечень лекарственных средств, которые определены стандартами в каждом конкретном отделении). А в выписном эпикризе зачастую диагноз МС не указывается.

Причины, связанные с отношением пациента к своему здоровью

1. Низкая санитарная грамотность населения, небрежное отношение к своему здоровью и нежелание лечиться.

Об этом косвенным образом свидетельствуют данные, указывающие, что при наличии различных клинических вариантов МС ранее антимикотики применяли только 53,9% больных, в том числе системные препараты – только 1/4 (23,6%). Более 1/3 пациентов (64%) использовали по 2–3 ТА, но заболевание персистировало. Не исключено, что причинами рецидивов заболевания могли быть реинвазия и игнорирование системных антимикотиков при наличии онихомикоза.

2. Позднее обращение за медицинской помощью.

Практически все больные (94,2%) имели давность заболевания более 3 лет, в том числе 38% – более 5 лет. Этот контингент больных мог служить источником заражения МС лиц, контактирующих с ними, особенно в семейных очагах.

3. Нежелание больных информировать врача о наличии МС.

Из 221 больного МС, получавших лечение в стационарах, только 34 (15,4%) обратили внимание лечащего врача на наличие микоза и были направлены на консультацию к дерматологу. Следует учитывать, что практически все эти больные имели осложнённый вариант МС. Рецидивирующее течение МС имели 32,6% больных, но скрыли этот факт от лечащего врача.

4. Отсутствие навыков по профилактике МС.

Для повышения санитарной грамотности населения нами подготовлено пособие « Что нужно знать о микозах стоп? Прочти и задумайся» (см. рис. 2, *а*). В нём отражены советы врача для предотвращения заражения населения МС.

Основные разделы пособия:

- Осуществляйте самоконтроль за состоянием кожи стоп.
- Соблюдайте правила личной гигиены.
- Старайтесь уменьшить потливость стоп.
- Соблюдайте требования к обуви.
- Берегите стопы от микротравм.
- Помните о необходимости ежедневно менять/стирать носки, гольфы, колготы.
- Не забывайте периодически удалять утолщённые участки кожного покрова на стопах.
- Правильно подстригайте ногти.
- Будьте внимательны при посещении маникюрных и педикюрных салонов.
- Помните о заболеваниях, на фоне которых нередко развивается микоз стоп.

Для повышения уровня профессиональной подготовки врачей смежных специальностей в плане МС подготовлено пособие «Микозы стоп. Как правильно помочь больному?» (см. рис. 2, *б*). В нём нашли отражение следующие вопросы:

- Что такое МС и их актуальность для медицины?
- Причины недооценки врачами смежных специальностей проблемы МС.
- Какие вопросы часто задают пациенты врачам и как правильно ответить на них?
- Возбудители МС и сроки их выживания вне хозяина.
- Источники, пути и обстоятельства заражения.

- Клинические проявления МС.
- Общие принципы лечения МС.
- Современные топические антимикотики.
- Причины неэффективности лечения МС.
- Ключевые методы профилактики.

Заключение

Определение причин, способствующих высокому уровню заболеваемости МС, ранжирование их с учётом роли различных составляющих, качественная и количественная характеристики являются основой для совершенствования комплекса лечебно-профилактических мероприятий по борьбе с МС в масштабах страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России. Статистический сборник, полная версия Федеральной службы государственной статистики. М.: Росстат; 2019.
2. Соколова Т.В., Малярчук Т.А., Малярчук А.П. Результаты многоцентрового исследования по изучению поверхностных микозов кожи в регионах РФ и оценке эффективности их лечения сертаконазолом // *Клиническая дерматология и венерология*. 2013;11(5):28-38.
3. Соколова Т.В., Малярчук Т.А. Многоцентровое исследование проблемы микозов стоп в РФ. Причины неэффективности и стратегия объективизации оценки лечения топическими антимикотиками // *Иммунопатология, аллергология и инфектология*. 2014;(2):66-78.
4. Соколова Т.В., Гладько В.В., Рязанцев И.В. Заболеваемость микозами кожи военнослужащих по призыву и курсантов МО РФ // *Успехи медицинской микологии*. 2005;(6):56-7.
5. Гладько В.В., Соколова Т.В., Кудашев Н.Ю., Рязанцев И.В. Дерматологическая патология среди военнослужащих по призыву. В сб.: Тезисы IX Всероссийского съезда дерматовенерологов. М.; 2005.
6. Соколова Т.В., Малярчук А.П., Лопатина Ю.В., Важбин Л.Б., Шувалова Т.М., Нефедова Е.Д. Проблема чесотки в стационарах психиатрического профиля // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012;14(6):52-7.
7. Скурихина М.Е., Будумян Т.М., Ермолаева В.Л. Микозы стоп у больных хроническими сосудистыми заболеваниями нижних конечностей // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2001;4(3):38-42.
8. Сергеев Ю.В., Бунин В.М., Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Дубровина Е.В., Каменных П.В. Поликлинические микозы // *Кремлевская медицина.* 2010;(3):18-24.
9. Бурова С.А. Особенности лечения грибковой инфекций кожи и ее придатков в группах риска // *Клиническая дерматология и венерология*. 2014;12(1):47-51.
10. Зачиняева А.В., Москалев А.В., Андреев В.А., Сбойчаков В.Б. *Медицинская микология.* Руководство для врачей. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2018.
11. Соколова Т.В., Монтес Росель К.В., Малярчук А.П. К вопросу об активности выявления врачами микозов стоп. В сб.: *Тезисы XXXIV научно-практической конференции с международным участием Рахмановские чтения «Наследия наших учителей в современной отечественной дерматологии».* М.; 2017:152-5.
12. Родионов А.Н. *Грибковые заболевания кожи*. Руководство для врачей. СПб.: Питер; 2000.
13. Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Котрехова Л.П. *Дерматомикозы*. Руководство для врачей. СПб.; 2003.
14. Рукавишникова В.М. *Микозы стоп*. М.: ЭликсКом (ПИК ВИНИТИ); 2003.
15. Сергеев А.Ю. *Школа миколога «Курс-семинар»*. М.: Национальная академия микологии; 2016.
16. Малярчук Т.А. Пути и обстоятельства заражения микозами стоп по данным многоцентрового исследования в РФ. В сб.: *Тезисы XXXII Юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 120-летию клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова «Рахмановские чтения: вчера, сегодня, завтра отечественной дерматологии».* М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; 2015:71-3.

REFERENCES

1. Healthcare in Russia. Statistical collection, the full version of the Federal State Statistics Service. Moscow: Rosstat; 2019. (in Russian)
2. Sokolova TV, Malyarchuk TA, Malyarchuk AP. Results of a multicenter trial to investigate the incidence of superficial mycoses in the regions of the Russian Federation and to evaluate the efficiency of their treatment with sertaconazole. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2013;11(5):28-38. (in Russian)
3. Sokolova TV, Malyarchuk TA. Multicenter survey of tinea pedis in Russia. Finding the cause strategy of ineficiency and objectifying the evaluation of topical antifungal therapy. *Immunopatology, Allergology and Infektology. Russian Journal*. 2014;(2):66-78. (in Russian)
4. Sokolova TV, Gladko VV, Ryazantsev IV. The incidence of skin mycoses among conscripts and cadets of the RF Ministry of Defense. *Mycology Today. Russian Journal.* 2005;(6):56-7. (in Russian)
5. Gladko VV, Sokolova TV, Kudashev NYu, Ryazantsev IV. Dermatological pathology among conscripts. In: Abstracts of the IX All-Russian Congress of Dermatovenereologists. Moscow; 2005. (in Russian)
6. Sokolova TV, Malyarchuk AP, Lopatina YuV, Vazhbin LB, Shuvalova TM, Nefedova ED. The problem of scabies in mental asylums. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2012;15(6):52-7. (in Russian)
7. Skurikhina ME, Budumyan TM, Ermolaeva VL. Mycoses of the feet of patients with chronic vascular diseases of the lower extremities. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2001;4(3):38-42. (in Russian)
8. Sergeev YuV, Bunin VM, Sergeev AYu, Ivanov OL, Dubrovina EV, Kamennykh PV. Polyclinic mycoses. *Kremlin Medicine Journal. Russian Journal.* 2010;(3):18-24. (in Russian)
9. Burova SA. Features of management of fungal infections of the skin and its appendages in the risk groups. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2014;12(1):47-51. (in Russian)
10. Zachinyaeva AV, Moskalev AV, Andreev VA, Cboychakov VB. Medical mycology. A guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (in Russian)
11. Sokolova TV, Montes Rosel KV, Malyarchuk AP. The question of the activity of doctors detecting mycoses of the feet. In: *Abstracts of the XXXIV scientific-practical conference with international participation Rakhmanov's readings "The heritage of our teachers in modern domestic dermatology"*. Moscow; 2017:152-5. (in Russian)
12. Rodionov AN. Fungal skin diseases. A guide for doctors. St.Petersburg: Piter; 2000. (in Russian)
13. Raznatovsky KI, Rodionov AN, Kotrekhova LP. Dermatomycosis: a guide for doctors. St.Petersburg; 2003. (in Russian)
14. Rukavishnikova VM. *Mycoses of feet*. Moscow: EliksKom; 2003. (in Russian)
15. Sergeev AYu. School of mycologist "Course-seminar". Moscow: National Academy of Mycology; 2016. (in Russian)
16. Malyarchuk TA. Ways and circumstances of infection with mycoses of the feet according to the data of a multicenter study in the Russian Federation. In: *Abstracts of XXXII Anniversary scientific and practical. conf. from international participation dedicated to the 120th anniversary of the clinic of skin and venereal diseases n.a. V.A. Rakhmanov "Rakhmanov readings: yesterday, today, tomorrow of national dermatology"*. Moscow: Sechenov University; 2015:71-3. (in Russian)

© СУРКИЧИН С.И., ХОЛУПОВА Л.С., 2020

Суркичин С.И., Холупова Л.С.

Опыт применения фотодинамической терапии при красном плоском лишае вульвовагинальной локализации

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

ОБОСНОВАНИЕ. *Красный плоский лишай (КПЛ) встречается у 0,51% населения. Точная эпидемиология генитального КПЛ неизвестна: по разным данным, составляет 4–9% всех случаев поражения вульвы. При КПЛ полости рта поражение вульвы встречается в 19–57% случаев. При КПЛ аногенитальной области у женщин клинически различают эрозивную, папулосквамозную и реже гипертрофическую форму. Отсутствуют чёткие клинические рекомендации по лечению КПЛ вульвы. Рандомизированных контролируемых исследований, касающихся лечения эрозивной формы КПЛ вульвы, не проводилось, за исключением использования фотодинамической терапии (ФДТ). В литературе отражены результаты исследований, подтвердивших эффективность метода при КПЛ полости рта.*
ЦЕЛЬ *– изучить эффективность использования метода ФДТ в сравнении с местными глюкокортикоидами при генитальной локализации КПЛ у женщин.*
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. *В группу исследования вошли 15 пациенток с диагнозом красного плоского лишая вульвы. Пациенток разделили на 2 группы в зависимости от метода лечения. Пациентки 1-й группы получали ФДТ, пациентки 2-й группы – местное лечение глюкокортикоидным кремом, содержащим бетаметазон 0,05% 1 раз/сут в течение 1,5 мес.*
РЕЗУЛЬТАТЫ. *Через 6 мес после последней процедуры у пациенток 1-й группы регрессия по шкале оценки генитального КПЛ составила 32%, у пациенток 2-й группы – 25%. Выраженность болевых ощущений, согласно визуальной аналоговой шкале, составила 29% в 1-й группе и 22% во 2-й. В 1-й группе нежелательные явления наблюдались у 4 пациенток (ощущение жжения и сухости в течение 2–3 дней после каждой процедуры), у 1 пациентки после второй процедуры появились кровяные выделения, которые прошли через 1 день. Во 2-й группе 5 пациенток жаловались на жжение и сухость во время лечения, у 2 пациенток обострился кандидоз во время лечения, у 1 пациентки – бактериальный вагиноз.*
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. *Полученные нами результаты являются обнадеживающими. Использование метода ФДТ способно снизить частоту применения глюкокортикоидных препаратов в генитальной области и, соответственно, снизить частоту вызываемых ими нежелательных явлений, таких как атрофия и вторичное инфицирование.*

Ключевые слова: *красный плоский лишай вульвы; фотодинамическая терапия; хлорин Е6; топические кортикостероиды.*

Для цитирования: Суркичин С.И., Холупова Л.С. Опыт применения фотодинамической терапии при красном плоском лишае вульвовагинальной локализации // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(6):408-413. DOI: https://doi.org/10.17816/dv55332

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

Поступила 14.12.2020
Принята к печати 29.01.2021

Surkichin S.I., Kholupova L.S.

Experience on the use of photodynamic therapy in vulvovaginal lichen plane

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

BACKGROUND: *Lichen plane (LP) occurs in 0.5%–1% of the population. The exact epidemiology of genital LP is unknown. According to various data, LP occurs in 4–9% of all cases of vulvar lesions. The LP of the oral cavity and the vulva occurs in 19–57% of cases. The clinical forms of LP that occur in the anogenital region in women include the erosive, papulosquamous, and less often hypertrophic forms. No distinct guidelines are available for the treatment of vulvar LP. Except for the use of photodynamic therapy (PDT), no randomized controlled trials have been conducted for the treatment of erosive vulvar LP. The research results have shown that PDT can be effective in lichen plane of the oral cavity.*

Для корреспонденции:
Суркичин Сергей Иванович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, Москва, Россия. E-mail: surkichinsi24@mail.ru

For correspondence:
Sergey I. Surkichin, Cand. Sci. (Med.), docent of Department of Dermatovenerology and Dosmetology of Central State Medical Academy General Management Department of the President of the Russian Federation, 121359, Moscow, Russian Federation. E-mail: surkichinsi24@mail.ru

Information about authors:
Surkichin S.I., https://orcid.org/0000-0003-0521-0333; Kholupova L.S., https://orcid.org/0000-0002-2781-4587.

AIM: *To evaluate the effectiveness of PDT in women with genital LP compared to topical glucocorticosteroids.*
MATERIALS AND METODS: *The study group included 15 patients with a diagnosis of vulvar LP. The patients were divided into two groups depending on the treatment method. Group 1 patients were treated with PDT. Group 2 patients – with topical 0.05% betamethasone cream once daily for 1.5 months.*
RESULTS: *Six months after the last procedure, the regression on the genital LP rating scale was 32% in group 1 patients and 25% in group 2 patients. The severity of pain, according to the visual analog scale, was 29% in group 1 and 22% in group 2. As for adverse events, in group 1, four patients experienced a burning sensation and dryness for 2–3 days after the procedure, and one patient, after two procedures, had blood discharge, which ceased after 1 day. In group 2, five patients complained of burning and dryness during treatment, two patients had acute candidiasis during treatment, and one patient had bacterial vaginosis.*
CONCLUSION: *The use of PDT can reduce the frequency of use of corticosteroid drugs in the genital area and accordingly reduce the frequency of steroid adverse events, such as atrophy and secondary infection.*

K e y w o r d s : *vulvar lichen plane; photodynamic therapy; E6 chlorin; topical corticosteroids.*

For citation: Surkichin SI, Kholupova LS. Experience on the use of photodynamic therapy in vulvovaginal lichen plane. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2020;23(6):408-413. (in Russian)
DOI: https://doi.org/10.17816/dv55332

Acknowledgements. No funding was received for this study.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 14 Dec 2020
Accepted 29 Jan 2021

Обоснование

Красный плоский лишай (КПЛ) встречается у 0,51% населения в целом, наиболее часто он возникает в 3–6-м десятилетии жизни [1]. КПЛ слизистых оболочек, как правило, имеет выраженную тенденцию к хронизации процесса, тяжело поддаётся лечению и иногда может озлокачествляться [2]. Эпидемиологические факторы развития КПЛ аногенитальной локализации малоизвестны, при этом пациенты, особенно женщины, могут долгое время не замечать поражения, так как самообследование вульвовагинальной области затруднено; кроме того, дерматоз может протекать почти бессимптомно. Мультидисциплинарное клиническое обследование женщин с заболеваниями вульвы показало, что распространённость поражения КПЛ вульвовагинальной области составляет около 3,7% [3]. При этом распространённость инвазивной плоскоклеточной карциномы, внутриэпителиальной неоплазии вульвы 2–3-й степени и склероатрофического лихена этой локализации составляют, по разным данным, от 4,1, до 13,9% [4]. Однако исследование 114 биопсий вульвы из другой специализированной клиники, занимающейся неопухолевыми заболеваниями влагалища и вульвы, показало, что КПЛ встречается в 9% случаев [5].

При КПЛ наиболее часто поражаются слизистые оболочки полости рта и гениталий [6]. Достаточно редко в процесс вовлекаются слизистые оболочки глаз и пищевода [7]. При обследовании 723 пациентов (75% женщин и 25% мужчин) с КПЛ слизистой полости рта поражение половых органов наблюдалось в 25% случаев [8]. В другом исследовании поражение КПЛ слизистой аногенитальной области было обнаружено у 75 (19%) из 399 женщин с клинической картиной КПЛ слизистой полости рта и у 8 (4,6%) из 174 больных КПЛ полости рта [9]. Гистологически подтверждённый КПЛ вульвы выявлен у 24 (57%) из 42 пациенток с КПЛ полости рта [10]. Приблизительно у 62% больных КПЛ аногенитальной локализации были обнаружены симптомы (зуд, эритема, эрозии, болезненность, кровотечение, диспареуния), а у 38% заболевание протекало бессимптомно [11].

Таким образом, при выявлении КПЛ полости рта целесообразно исключить поражение аногенитальной локализации, особенно у женщин, у которых поражения могут протекать бессимптомно.

Типичная форма КПЛ редко сопровождается поражением генитальной области. Так, по данным C. Fahy и соавт. [10] и G. Kirtschig и соавт. [11], поражения кожи наблюдаются примерно в 20% случаев у пациентов с КПЛ вульвы.

Для КПЛ вульвовагинальной локализации характерно наличие целого ряда субъективных симптомов: боль, жжение, зуд, контактное/посткоитальное кровотечение, диспареуния, выделения, реже может протекать бессимптомно [12, 13].

Среди клинических вариантов КПЛ аногенитальной локализации у женщин выделяют эрозивный, папулосквамозный и реже гипертрофический [14]. Клиническая картина КПЛ аногенитальной локализации может быть представлена тонкими, белесоватого цвета, линейно расположенными папулами и бляшками, которые нередко изъязвляются, приводя к рубцеванию [14].

Успех лечения КПЛ зависит от морфологической картины заболевания. Как правило, лечение КПЛ аногенитальной локализации аналогично лечению КПЛ на коже, за исключением эрозивной формы. Поскольку на сегодняшний день достичь полного разрешения клинической картины при эрозивной форме КПЛ не представляется возможным, цель лечения пациентов с эрозивной формой КПЛ –

достижение устойчивой ремиссии процесса и профилактика развития рецидива заболевания.

При лечении часто назначают глюкокортикоидные препараты в виде крема на область вульвы и в виде пенки для вагинальной области [15, 16]. В литературе встречаются также описания опыта применения топической терапии ингибиторами кальциневрина и системного лечения преднизолоном [17], ретиноидами и иммунодепрессантами [18].

Рандомизированных контролируемых исследований, касающихся лечения эрозивной формы КПЛ, в настоящее время не проводилось.

Метод фотодинамической терапии (ФДТ) хорошо зарекомендовал себя в лечении актинического кератоза и поверхностной базальноклеточной карциномы [19] с использованием нескольких фотосенсибилизаторов, таких как аминолевулиновая кислота (ALA), метил-5-аминолевулинат (MAL) и гексил-5-аминолевулинат гидрохлорид (HAL). Имеются результаты использования ФДТ на основе ALA и MAL при доброкачественных воспалительных заболеваниях слизистых оболочек, таких как генитальный склеротический лишай [20, 21] и КПЛ полости рта [22]. ALA-PDT и HAL-PDT были использованы также при интраэпителиальной неоплазии вульвы [23, 24] и карциноме шейки матки *in situ* [25]. В литературе встречаются результаты исследований, показавшие, что ФДТ может быть эффективной при эрозивном КПЛ полости рта [26, 27].

Цель исследования – изучение эффективности использования ФДТ при генитальном КПЛ у женщин в сравнении с местными глюкокортикоидами.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе официального московского филиала израильского госпиталя Hadassah Medical.

В группу исследования вошли 15 пациенток с диагнозом красного плоского лишая вульвы. Все пациентки, вошедшие в группу исследования, подписали добровольное информированное согласие на проведение процедур ФДТ.

Критериями включения были следующие: возраст старше 18 лет и симптоматически активный генитальный КПЛ, подтверждённый гистологически. Критерии исключения: наличие воспалительного заболевания органов малого таза, злокачественного новообразования, генитальной инфекции; порфирия в анамнезе; аллергическая реакция на компоненты фотосенсибилизатора; беременность или период лактации; участие в других клинических исследованиях либо одновременно, либо в течение последних 30 дней; лечение местными или системными глюкокортикоидами и цитостатиками менее чем за 3 мес до исследования.

Пациенток разделили на две группы в зависимости от метода лечения. Пациентки 1-й группы получали лечение методом ФДТ, при котором в качестве фотосенсибилизатора (ФС) использовали хлорин Е6 в форме 1% крема. В качестве источника облучения – аппарат фототерапевтический светодиодный красного излучения АФС «Гармония» (РУ ФСР 2011/10395 от 31.03.2011).

Пациентки 2-й группы получали лечение топическим кортикостероидным препаратом бетаметазон 0,05%, кратность аппликаций составляла 1 раз/сут, длительность применения 1,5 мес.

Протокол процедуры ФДТ:

1) на очаг поражения (с захватом 1 см здоровой ткани) наносили 1% крем, содержащий хлорин Е6, сверху накладывали полиэтиленовую плёнку для улучшения пенетрации ФС и предотвращения смазывания;

2) время аппликации фотосенсибилизатора составляло 40 мин;

3) далее плёнку снимали и облучали участок поражения длиной волны 660 нм в течение 30 мин, энергия 100 Дж/см^2, мощность 100 мВ/см^2.

Процедуру ФДТ пациенткам проводили 3 раза (1 раз в 7 дней). Перед началом процедуры облучения оценивали фотофлюоресценцию, чтобы исключить наличие очагов активного накопления ФС – неоплазии. Перед процедурой пациенткам было рекомендовано опустошить мочевой пузырь и не пить жидкость ни до процедуры, ни во время её проведения. После процедуры с целью обезболивания назначали парацетамол в дозе 500 мг 2–3 раза в день в течение 3 дней (доза выбрана согласно инструкции по применению). Срок наблюдения за пациентами после лечения составил 6 мес.

Эффективность изучали с помощью специальной шкалы оценки КПЛ аногенитальной локализации [27]. По данным A. Helgesen и соавт. [27], согласно шкале оценки КПЛ, через 6 и 24 нед среднее снижение показателей было одинаковым в группе пациентов, у которых применяли ФДТ, и в группе пациентов, у которых применяли топические глюкокортикоиды: 25 против 22% через 6 нед (p = 0,787) и 35 против 38% через 24 нед (p = 0,801).

Шкала основана на оценке в баллах (0–3) площади поражения, степени эритемы, количества эрозий, количества атрофических рубцов, а также на результатах опроса пациенток о болезненности, вызванной надавливанием на поражённую область ватным тампоном (от 0 до10 баллов по ВАШ). Через 6 мес у пациенток спросили, насколько они удовлетворены результатом лечения (по шкале от 0 до 10 баллов).

Также проводили оценку нежелательных явлений (эритема, болезненность, гиперестезия, кровотечение).

Клиническая характеристика групп пациенток

Показатель	1-я группа, *n* = 7	2-я группа, *n* = 8
Возраст, лет	51 ± 5,56	56 ± 6,12
Длительность заболевания, лет	8 ± 2,2	7 ± 2,46
Предыдущее лечение		
Топические глюкокортикоиды	6	5
Топические ингибиторы кальциневрина	2	3
Шкала генитального КПЛ (max 15 баллов)	12,1 ± 2,35	11,3 ± 1,98
Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) (баллы, 0–10)	5,1 ± 1,24	4,8 ± 1,02
Другие локализации КПЛ		
Полость рта	2	3
Кожа туловища	1	0

Результаты

В 1-ю группу вошли 7 пациенток в возрасте от 28 и до 71 (средний возраст 51 ± 5,56) года, во 2-ю группу – 8 пациенток в возрасте от 32 и до 69 (средний возраст 56 ± 6,12) лет. Длительность заболевания в 1-й группе составляла в среднем 8 ± 2,2, во 2-й группе – 7 ± 2,46 года (см. **таблицу**).

Все 15 пациенток завершили весь курс лечения и наблюдались в течение 6 мес.

Через 6 мес после последней процедуры у пациенток 1-й группы регрессия по шкале оценки КПЛ аногенитальной локализации в среднем составила 32%, в то время как у пациенток 2-й группы – 25% (**рис. 1**).

Выраженность болевых ощущений во время процедуры, согласно данным ВАШ, составила 29% в 1-й группе, 22% – во 2-й (**рис. 2**).

Удовлетворённость пациенток процедурами ФДТ была на уровне 8 баллов (по шкале от 0–10).

Из нежелательных явлений в 1-й группе (ФДТ) у 4 пациенток было ощущение жжения и сухости в течение 2–3 дней после процедуры, у 1 пациентки после второй процедуры появились кровяные выделения, которые прошли через 1 день.

Во 2-й группе (глюкокортикоиды) 5 пациенток жаловались на жжение и сухость во время лечения, у 2 пациенток обострился кандидоз во время лечения, у 1 пациентки – бактериальный вагиноз.

Обсуждение

В настоящем исследовании получены данные о том, что использование ФДТ при генитальной форме КПЛ имеет сопоставимую эффективность с местными кортикостероидными средствами, применяемыми в течение 1,5 мес [28].

При проведении процедур ФДТ некоторые пациентки сообщали об ощущении жжения во время процедур и в течение 2–3 дней по их завершении. Удовлетворённость пациентов процедурами была на уровне 8 баллов по 10-балльной шкале. Серьёзных нежелательных эффектов во время лечения в группе ФДТ не обнаружено, в то время как в группе глюкокортикоидов у 1 пациентки возник лабораторно подтверждённый кандидоз урогенитальной локализации, вызванный non-albicans *Candida species* (*C. glabrata*), у 2 пациенток – лабораторно подтверждённый бактериальный вагиноз.

В доступной литературе встречаются единичные исследования по эффективности ФДТ при данном

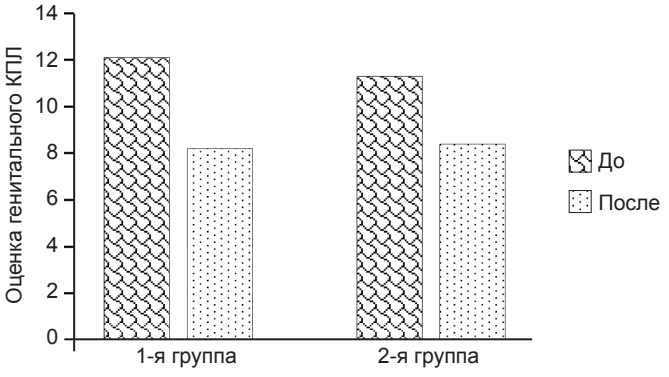


Рис. 1. Результаты лечения в группах исследования по данным шкалы оценки генитального КПЛ.

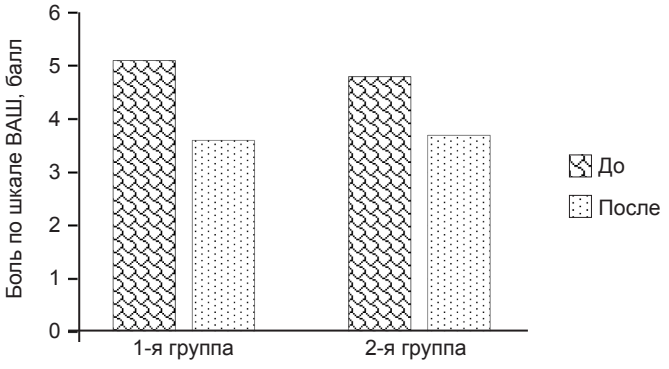


Рис. 2. Выраженность болевых ощущений в группах исследования по данным ВАШ.

заболевании, поэтому результаты нашего исследования нужно трактовать с осторожностью. Очевидна необходимость продолжения исследований по лечению генитального КПЛ с помощью ФДТ на большей выборке пациентов и более длительным сроком наблюдения.

Заключение

Полученные нами результаты являются обнадёживающими. Использование ФДТ способно снизить частоту применения глюкокортикоидных препаратов в генитальной области и, соответственно, частоту вызываемых ими нежелательных явлений, таких как атрофия и вторичное инфицирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weston G., Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants. *Int J Womens Dermatol*. 2015;1(3):140-9.
2. Lewis F.M., Bogliatto F. Erosive vulval lichen planus – a diagnosis not to be missed: a clinical review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171(2):214-9.
3. Helgesen A.L., Gjersvik P., Jebsen P., Kirschner R., Tanbo T. Vaginal involvement in genital erosive lichen planus. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(7):966-70.
4. Micheletti L., Preti M., Bogliatto F., Zanotto-Valentino M.C., Ghiringhello B., Massobrio M. Vulval lichen planus in the practice of a vulval clinic. *Br J Dermatol.* 2000;143(6):1349-50.
5. O'Keefe R.J., Scurry J.P., Dennerstein G., Sfameni S., Brenan J. Audit of 114 non-neoplastic vulvar biopsies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(10):780-6.
6. Cheng S., Kirtschig G., Cooper S., Thornhill M., Leonardi-Bee J., Murphy R. Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD008092. doi: 10.1002/14651858.CD008092.pub2
7. Eisen D. The clinical features, malignant potential and systemic associations of oral lichen planus: A study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol Clin.* 2002;46(2):207-14.
8. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(4):431-6.
9. Belfiore P., Di Fede O., Cabibi D., Campisi G., Amaru G.S., De Cantis S., et al. Prevalence of vulval lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus: an interdisciplinary study. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):994-8.
10. Fahy C.M.R., Torgerson R.R., Davis M.D. Lichen planus affecting the female genitalia: A retrospective review of patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1053-9.
11. Kirtschig G., Wakelin S.H., Wojnarowska F. Mucosal vulval lichen planus: Outcome, clinical and laboratory features. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(3):301-7.
12. Смирнова И.О., Парыгина О.В., Петунова Я.Г., Шин Н.В., Желонкина А.О. Красный плоский лишай аногенитальной области: клинический спектр и подходы к терапии // *Медицинский алфавит*. 2020;(24):5-10.
13. Дороженок И.Ю., Снарская Е.С., Михайлова М. Ассоциированные с зудом психосоматические расстройства у больных красным плоским лишаем // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(1):39-42.
14. Аполихина И.А., Суркичин С.И., Чернуха Л.В. Алгоритм диагностики и лечения красного плоского лишая вульвы // *Акушерство и гинекология*. 2020;(S9):14-8.
15. Micheletti L., Preti M., Bogliatto F., Zanotto-Valentino M.C., Ghiringhello B., Massobrio M. Vulval lichen planus in the practice of a vulval clinic. *Br J Dermatol.* 2000;143(6):1349-50.
16. Moyal-Barracco M., Edwards L. Diagnosis and therapy of anogenital lichen planus. *Dermatol Ther*. 2004;17(1):38-46.
17. Anderson M., Kutzner S., Kaufman R.H. Treatment of vulvovaginal lichen planus with vaginal hydrocortisone suppositories. *Obstet Gynecol.* 2002;100(2):359-62.
18. Bradford J., Fischer G. Management of vulvovaginal lichen planus: a new approach. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(1):28-32.
19. Ibbotson S.H. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of skin conditions other than non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2002;146(2):178-88.
20. Olejek A., Steplewska K., Gabriel A., Kozak-Darmas I., Jarek A., Kellas-Sleczka S., et al. Efficacy of photodynamic therapy in vulvar lichen sclerosus treatment based on immunohistochemical analysis of CD34, CD44, myelin basic protein, and Ki-67 antibodies. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(5):879-87.
21. Kvaal S.I., Angell-Petersen E., Warloe T. Photodynamic treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115(1):62-70.
22. Soergel P., Loning M., Staboulidou I., Schippert C., Hillemanns P. Photodynamic diagnosis and therapy in gynecology. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2008;27(4):307-20.
23. Daayana S., Winters U., Stern P.L. Clinical and immunological response to photodynamic therapy in the treatment of vulval intraepithelial neoplasia. *Photochem Photobiol Sci.* 2011;10(2):802-9.
24. Hillemanns P., Petry K.U., Soergel P. Efficacy and safety of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Lasers Surg Med.* 2014;46(1):456-61.
25. Hillemanns P., Schneider A. Response to the Letters from W. Kuhn, et al. and H. Griesser, K. Marquardt, and B. Jordan on "Comments to the Publication of Munich Nomenclature III by the Cytology Coordination Conference". *Geburtsh Frauenheilk*. 2014;74(3):242-3. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(7):637-8. doi: 10.1055/s-0034-1368643
26. Soergel P., Wang X., Stepp H., Hertel H., Hillemanns P. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia with hexaminolevulinate. *Lasers Surg Med.* 2008;40(9):611-5.
27. Helgesen A.L.O., Warloe T., Pripp A.H., Kirschner R., Peng Q., Tanbo T., Gjersvik P. Vulvovaginal photodynamic therapy vs topical corticosteroids in genital erosive lichen planus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015;173(5):1156-62. doi: 10.1111/bjd.14033

REFERENCES

1. Weston G, Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants. *Int J Womens Dermatol*. 2015;1(3):140-9.
2. Lewis FM, Bogliatto F. Erosive vulval lichen planus – a diagnosis not to be missed: a clinical review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171(2):214-9.
3. Helgesen AL, Gjersvik P, Jebsen P, Kirschner R, Tanbo T. Vaginal involvement in genital erosive lichen planus. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(7):966–70.
4. Micheletti L, Preti M, Bogliatto F, Zanotto-Valentino MC, Ghiringhello B, Massobrio M. Vulval lichen planus in the practice of a vulval clinic. *Br J Dermatol.* 2000;143(6):1349-50.
5. O'Keefe RJ, Scurry JP, Dennerstein G, Sfameni S, Brenan J. Audit of 114 non-neoplastic vulvar biopsies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(10):780-6.
6. Cheng S, Kirtschig G, Cooper S, Thornhill M, Leonardi-Bee J, Murphy R. Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD008092. doi: 10.1002/14651858.CD008092.pub2
7. Eisen D. The clinical features, malignant potential and systemic associations of oral lichen planus: A study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol Clin.* 2002;46(2):207-14.
8. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(4):431-6.

9. Belfiore P, Di Fede O, Cabibi D, Campisi G, Amaru GS, De Cantis S, et al. Prevalence of vulval lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus: an interdisciplinary study. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):994-8.
10. Fahy CMR, Torgerson RR, Davis MD. Lichen planus affecting the female genitalia: A retrospective review of patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1053-9.
11. Kirtschig G, Wakelin SH, Wojnarowska F. Mucosal vulval lichen planus: Outcome, clinical and laboratory features. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(3):301-7.
12. Smirnova IO, Parygina OV, Petunova YaG, Shin NV, Zhelonkina AO. Lichen planus of anogenital region: clinical spectrum and approaches to therapy. *Medical Alphabet. Russian Journal*. 2020;(24):5-10. (in Russian)
13. Dorozhenok IYu, Snarskaya ES, Mikhailova M. Psychosomatic disorders associated with pruritus in patients with lichen planus (review). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2020;23(1):39-42. (in Russian)
14. Apolikhina IA, Surkichin SI, Chernukha LV. Algorithm for the diagnosis and treatment of lichen planus of the vulva. *Obstetrics and Gynecology. Russian Journal.* 2020;(S9):14-8. (In Russian)
15. Micheletti L, Preti M, Bogliatto F, Zanotto-Valentino MC, Ghiringhello B, Massobrio M. Vulval lichen planus in the practice of a vulval clinic. *Br J Dermatol.* 2000;143(6):1349-50.
16. Moyal-Barracco M, Edwards L. Diagnosis and therapy of anogenital lichen planus. *Dermatol Ther*. 2004;17(1):38-46.
17. Anderson M, Kutzner S, Kaufman RH. Treatment of vulvovaginal lichen planus with vaginal hydrocortisone suppositories. *Obstet Gynecol.* 2002;100(2):359-62.
18. Bradford J, Fischer G. Management of vulvovaginal lichen planus: a new approach. *J Low Genit Tract Dis*. 2013; 17(1):28-32.
19. Ibbotson SH. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of skin conditions other than non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2002;146(2):178-88.
20. Olejek A, Steplewska K, Gabriel A, Kozak-Darmas I, Jarek A, Kellas-Sleczka S, et al. Efficacy of photodynamic therapy in vulvar lichen sclerosus treatment based on immunohistochemical analysis of CD34, CD44, myelin basic protein, and Ki-67 antibodies. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(5):879-87.
21. Kvaal SI, Angell-Petersen E, Warloe T. Photodynamic treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115(1):62-70.
22. Soergel P, Loning M, Staboulidou I, Schippert C, Hillemanns P. Photodynamic diagnosis and therapy in gynecology. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2008;27(4):307-20.
23. Daayana S, Winters U, Stern PL. Clinical and immunological response to photodynamic therapy in the treatment of vulval intraepithelial neoplasia. *Photochem Photobiol Sci.* 2011;10(2):802-9.
24. Hillemanns P, Petry KU, Soergel P. Efficacy and safety of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Lasers Surg Med.* 2014;46(1):456-61.
25. Hillemanns P, Schneider A. Response to the Letters from W. Kuhn, et al. and H. Griesser, K. Marquardt, and B. Jordan on "Comments to the Publication of Munich Nomenclature III by the Cytology Coordination Conference". *Geburtsh Frauenheilk*. 2014;74(3):242-3. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(7):637-8. doi: 10.1055/s-0034-1368643
26. Soergel P, Wang X, Stepp H, Hertel H, Hillemanns P. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia with hexaminolevulinate. *Lasers Surg Med.* 2008;40(9):611-5.
27. Helgesen ALO, Warloe T, Pripp AH, Kirschner R, Peng Q, Tanbo T, Gjersvik P. Vulvovaginal photodynamic therapy vs topical corticosteroids in genital erosive lichen planus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015;173(5):1156-62. doi: 10.1111/bjd.14033

© БАЛТАБАЕВ А.М., БАЛТАБАЕВ М.К., 2020

Балтабаев А.М., Балтабаев М.К.

Сопутствующая патология у пациентов с гнёздной алопецией

ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет имени Б.Н. Ельцина», г. Бишкек, Кыргызская Республика

ОБОСНОВАНИЕ. *Гнёздная алопеция (ГА) – нерубцовое выпадение волос, характеризующееся потерей иммунной привилегии волосяного фолликула, что приводит к развитию Т-клеточного инфильтрата вокруг луковицы волоса и его последующему выпадению. Разный возрастной контингент пациентов, вероятность неоднократных рецидивов и изменение внешнего вида, способствующего психоэмоциональным нарушениям, позволяет относить ГА к разряду социально значимых дерматозов. По данным литературы, влияние коморбидных состояний (атопии, аутоиммунные заболевания, эндокринопатии) на течение ГА позволяет акцентировать внимание практикующих врачей на сопутствующие заболевания и их возможное отягчающее действие на очаговое выпадение волос. В публикации приведены данные собственных исследований.*

ЦЕЛЬ *– изучение сопутствующей патологии и её влияния на течение ГА, особенно на содержание витамина D, для оптимизации дальнейшего лечения.*

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. *Обследование проведено на клиническом анализе 132 пациентов с различной тяжестью ГА и сопутствующими нозологиями. Проведён анализ результатов ультразвукового исследования ряда органов; выявлен ряд нозологий аутоиммунного и аллергического генеза, сопутствующих и влияющих на течение ГА; сообщается о влиянии витамина D в сыворотке крови на клиническую тяжесть заболевания.*

РЕЗУЛЬТАТЫ. *Отмечена роль как аллергических (атопический дерматит, экзема, поллиноз – у 18,46%), так и аутоиммунных заболеваний (витилиго – 1,54%, заболевания щитовидной железы – 11,76%) заболеваний, имеющих общие с ГА патогенетические механизмы развития. Отмечено сниженное содержание витамина D при среднетяжёлом течении (32,67 ± 0,91 нмоль/л; $p > 0,5$) и тяжёлом (32,9 ± 0,84 нмоль/л) течении в сравнении с лёгкой степенью тяжести ГА (56,75 ± 0,62 нмоль/л). Полученные данные о наличии патологии гепатобилиарной системы у значимого количества пациентов (39%) требуют дальнейших исследований. Приведено описание клинических случаев пациентов с различной тяжестью ГА и сопутствующей патологией.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. *Полученные данные свидетельствуют об изменении содержания витамина D в сыворотке крови пациентов как предиктора отягощения заболевания. Анализ выявленной сопутствующей патологии коррелирует с данными литературы и предполагает их коррекцию у врачей смежных специальностей. Обозначена роль трихоскопии как инструмента визуализации, верификации диагноза и определения активности течения алопеции.*

Ключевые слова: *гнёздная алопеция; коморбидность; сопутствующая патология; атопия; ультразвуковое исследование; трихоскопия; витамин D.*

Для цитирования: Балтабаев А.М., Балтабаев М.К. Сопутствующая патология у пациентов с гнёздной алопецией // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(6):414-421. DOI: https://doi.org/10.17816/dv56385

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

Поступила 07.12.2020
Принята к печати 29.01.2021

Baltabaev A.M., Baltabaev M.K.

Comorbidity in patients with alopecia areata

Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic

BACKGROUND: *Alopecia areata (AA) is a non-scarring hair loss characterized by the immune intolerance of hair follicles, leading to the development of T-cell-mediated inflammation and subsequent hair loss. Different ages of onset, repeated relapses, and changes in the appearance of patients lead to psychoemotional distress and contribute to AA and socially significant skin diseases. Scientific data based on the effect of comorbid disorders in the course of alopecia (atopy, autoimmune diseases, and endocrinopathies) should be considered by dermatologists. This publication contains data of own research.*

Для корреспонденции:
Балтабаев Алиджон Мир-Алиевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и фтизиатрии ГОУ ВПО «Кыргызско-Российского Славянского Университета им. Б.Н. Ельцина», 720000, г. Бишкек, Кыргызская Республика. E-mail: alijon.baltabayev@gmail.com

For correspondence:
Alidzhon Mir-Alievich Baltabaev, Cand. Sci. (Med.), docent of the Dermatovenereology and Phtysiatry Department of Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, 720000, Kyrgyz Republic. E-mail: alijon.baltabayev@gmail.com

Information about authors:
Baltabaev A.M., http://orcid.org/0000-0002-8807-464X; Baltabaev M.K., http://orcid.org/0000-0003-3453-2876.

AIM: *The study aimed to determine the concomitant pathology and its effect on the course of AA, especially on the content of vitamin D, to optimize further treatment.*
MATERIALS AND METHODS: *The research was based on the clinical materials of 132 patients with different severities of AA and concomitant nosologies. Several allergic (atopic dermatitis) and other autoimmune diseases (vitiligo and autoimmune thyroiditis) present similar pathogenetic mechanisms of development to AA. An ultrasound investigation was carried out, and a number of autoimmune and allergic nosologies accompanying the course of AA and the level of vitamin D in blood serum depending on the disease severity were revealed.*
RESULTS: *The analysis of results of ultrasound investigation of the inner organs was presented and revealed comorbid autoimmune and allergic nosologies affecting the course or associating with AA. The moderate (32.67 ± 0.91 nmol/l; p > 0.5) and severe clinical forms (32.9 ± 0.84 nmol/l) of AA vitamin D significantly decreased compared with the mild course of the disease (56.75 ± 0.62 nmol/l). Two clinical cases of patients with AA and concomitant diseases were presented.*
CONCLUSION: *The results revealed that the concomitant pathology of AA correlates with the literature source data and suggest their correction by doctors of narrow specialties. Vitamin D in the blood serum of patients was examined as a possible comorbid factor and predictor of disease activity. The role of trichoscopy as an investigation tool for the visualization and verification of the diagnosis and determination of the activity of AA was outlined.*

Keywords: *alopecia areata; comorbidity; concomitant diseases; atopy; ultrasound investigation; trichoscopy; vitamin D.*

For citation: Baltabaev AM, Baltabaev MK. Comorbidity in patients with alopecia areata. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(6):414-421. (in Russian). DOI: https://doi.org/10.17816/dv56385

Acknowledgements. No funding was received for this study.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 07 Dec 2020
Accepted 29 Jan 2021

Обоснование

Гнёздная алопеция (ГА) – мультифакторное нерубцовое выпадение волос, характеризующееся потерей иммунологической толерантности к волосяным фолликулам с формированием выраженного воспалительного Т-клеточного инфильтрата, ведущего к нарушению цикла роста волоса и его последующему выпадению [1–6].

В общей структуре дерматологических заболеваний ГА занимает от 4 до 12% [2–6]. Спонтанная ремиссия наблюдается во время первого эпизода, однако у 7% пациентов возможно развитие тяжёлых форм алопеции.

По данным статистической отчётности заболеваемости ГА в США, у 10% [7] родственников пациентов наблюдались эпизоды выпадения волос. В России данный показатель составил 8,13% [8]. Риск повторения эпизодов ГА у детей пациентов составляет приблизительно 5–6% [9, 10]. Имеется ряд коморбидных и ассоциированных с алопецией состояний, однако остаётся невыясненной роль инициального пускового фактора, способствующего развитию заболевания при совокупном воздействии триггеров, – дистресса, инфекционных агентов, эндокринных и других экзогенных причин. По данным литературы [11, 12], имеется ряд клинических случаев, предполагающих патогенетическую связь между вирусом гепатита В и С и/или вакцинацией от данных заболеваний и дебютом ГА.

Наибольшее обоснование в патогенезе получила аутоиммунная теория, объясняющая потерю иммунной привилегии волосяного фолликула с вовлечением Т-клеточного иммуноопосредованного воспаления в коже по типу «роя пчёл» [6, 13]. Существующие методы лечения ГА основаны на применении топических и системных иммуносупрессивных препаратов, обеспечивающих снижение аутоагрессии, а также витаминов и факторов роста, обеспечивающих возобновление роста волос, однако ни один из видов терапии не обеспечивает полного излечения и прекращения рецидивов [1, 5, 6, 14–17].

Имеются данные об ассоциации ГА с заболеваниями дерматологического (атопический дерматит, витилиго, красный плоский лишай), нейроэндокринологического (аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз) и общетерапевтического (паранеопластические синдромы, коллагенозы) профиля [18–20]. По данным литературы [7, 18–20], встречались ассоциации с аутоиммунными заболеваниями – заболеваниями щитовидной железы (14,6%), сахарным диабетом (11,1%), воспалительными заболеваниями кишечника (2%), ревматоидным артритом (3,9%), витилиго (2,8%), псориазом (6,3%). Диагноз красной волчанки выявлен у 4,3% пациентов с ГА. Из 107 пациентов, обследованных на наличие антинуклеарных антител, у 93,5% обнаружен положительный результат. Признаки железодефицитной анемии выявлены у 19,6% [9, 18].

В исследовании с участием 2115 пациентов у 38,2% обследованных отмечена атопия в виде аллергического ринита, астмы или экземы [7, 18–20]. Ассоциация атопии описана при тяжёлых формах [19, 21], предположительно связана с мутацией филаггрина и нарушением целостности эпидермального барьера [7, 18–20].

В ряде последних исследований изучено влияние дефицита витамина D (25-гидрокси кальциферол) в патогенезе иммуноопосредованных дерматозов [22]. V. Gade и соавт. [21] привели сравнительное обследование группы здоровых добровольцев и 45 больных ГА, в результатах которого отмечалось снижение показателей витамина D, коррелировавшего с тяжестью клинического течения и повышением С-реактивного протеина. В другом исследовании, посвящённом исследованию витамина D у больных ГА, выявлено снижение уровня 25-гидрокси кальциферола менее 30 нг/мл, которое рассматривалось как фактор риска развития очагового выпадения волос [24].

Цель исследования: в связи с неясностью этиологии и многокомпонентностью подходов к терапии ГА представляется важным изучение сопутствующей патологии и её влияния на течение ГА, особенно на содержание витамина D, для оптимизации дальнейшего лечения.

Материал и методы

В ретроспективном исследовании под нашим наблюдением находились 132 пациента (51 мужчина и 81 женщина) в возрасте от 13 до 65 (средний возраст 30,56 ± 0,81) лет с различной клинической тяжестью ГА. Обследование, наблюдение и лечение больных проводилось амбулаторно на базах Центра семейной медицины № 10 (Бишкек, Кыргызстан), медицинского центра «Доверие» (Бишкек, Кыргызстан) с 2014 по 2019 г. [25]. Все пациенты имели клинически подтверждённую гнёздную алопецию, что соответствовало диагнозу «Гнёздная алопеция» (шифр L63 по МКБ-10) и её различным клиническим формам – локальной (другие виды, L63.8), неуточнённой (incognita, L63.9), тотальной (L63.0), универсальной (L63.1) и офиазису (L63.2).

Сбор данных также включал сведения о возрасте пациента при первом эпизоде алопеции, количестве эпизодов и продолжительности последнего эпизода. Проводился опрос на перенесённые инфекционные заболевания в течение 1 года или вакцинации и возможные триггеры в развитии исследуемой нозологии. Для верификации диагноза наряду с определением ряда патогномоничных симптомов использовали видеодерматоскопию (трихоскопия) очагов выпадения волос, которую проводили с помощью периферийного видеодерматоскопического оборудования и ряда патогномоничных признаков [1, 26].

По клиническому течению ГА оценивали в соответствие со степенью тяжести – лёгкая, средняя и тяжёлая [1, 8, 27]. Активность выпадения волос определяли зоной расшатанных волос и степенью удаления волос в краевой зоне очага при ГА при потягивании (pull-test позволяет определить степень активности заболевания в очагах) [1].

Таблица 1

Сопутствующие изменения и заболевания органов и систем у 132 больных гнёздной алопецией

Патология	Число больных	
	абс.	%
Хронический гепатит	3	1,54
Диффузные изменения печени	15	7,7
Неалкогольный стеатогепатоз печени	8	4,1
Гранулёмы печени	1	0,51
Хронический калькулёзный холецистит, холецистэктомия	7	3,59
Хронический холецистит	16	8,2
Дискинезия желчевыводящих путей	11	5,64
Полип желчного пузыря	3	1,54
Холестаз	3	1,54
Липоматоз поджелудочной железы	1	0,51
Хронический панкреатит	8	4,1
Аппендэктомия	6	3,07
Хронический гастрит	5	2,6
Хронический пиелонефрит	8	4,1
Кисты/очаговые образования почек	2	1,02
Микролитиаз почек	6	3,07
Узловой зоб	10	5,13
Аденоматоз щитовидной железы	4	2,05
Аутоиммунный тиреоидит	7	3,56
Гипотиреоз	2	1,02
Атопический дерматит	6	3,07
Экзема (пищевая аллергия)	11	5,64
Крапивница	4	2,05
Себорейный дерматит	2	1,02
Псориаз	1	0,51
Андрогенетическая алопеция	6	3,07
Сезонный ринит, поллиноз, астма	15	7,7
Витилиго	3	1,54
Аутоиммунные заболевания соединительной ткани	1	0,51
Неврологическая патология (головные боли, межпозвоночные грыжи, неврит)	8	4,1
Железодефицитная анемия	12	6,15

В рамках нашего исследования перед началом лечения пациентам было также рекомендовано клиническое обследование у смежных специалистов для выявления сопутствующей патологии с ГА (**табл. 1**) [25].

Анамнестические данные включали уточнение по сопутствующим заболеваниям: аллергодерматозы; поллиноз (конъюнктивит, сезонный ринит) и бронхиальная астма; заболевания щитовидной железы; сахарный диабет; аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, склеродермия, дерма-

томиозит, ревматоидный артрит); псориаз; себорейный дерматит; анемии. Подробный сбор анамнеза позволял уточнить наличие эпизода ГА у членов семьи с целью определения наследственной предрасположенности.

Результаты

В нашем исследовании наличие в анамнезе эпизода ГА у близких родственников отмечалось в 7 (3,56%) случаях, при этом у 5 пациентов наблюдалось очаговое выпадение волос в молодом возрасте однократно, без рецидивов. У 2 пациентов отягощённый семейный анамнез проявлялся несколькими длительными эпизодами выпадения или торпидными формами ГА на протяжении более 10 лет у родных сестёр и братьев и родителей.

По данным ультразвукового исследования гепатобилиарной системы и биохимических анализов были получены следующие результаты: у 2 пациентов из 3 (1,54%) с диффузными изменениями паренхимы печени и повышенными печёночными тестами при дальнейшем обследовании получены положительные результаты ПЦР на вирусный гепатит С. По данным анамнеза, у больных гепатитом С наблюдался первый эпизод ГА продолжительностью от 2 до 6 мес. У 8 (4,1%) обследованных с эхографическими признаками диффузного изменения паренхимы печени и полученными биохимическими анализами установлен клинический диагноз неалкогольного стеатогепатита печени. Сопутствующий сонографический признак – липоматоз поджелудочной железы – верифицирован у 1 пациента. Пациента с гранулёмой печени обследовал хирург для уточнения диагноза: больной взят под динамическое наблюдение. У 3 (1,54%) из 16 (8,2%) обследованных с признаками дискинезии желчевыводящих путей выявлен хронический калькулёзный холецистит. Признаки застоя желчи (холестаз) и сопутствующих доброкачественных выростов на слизистой желчного пузыря (полип) выявлены у 3 пациентов с ГА, которых также на диспансерный учёт поставил гастроэнтеролог. Хронический панкреатит в фазе клинической ремиссии установлен у 8 (4,1%) обследованных.

Интересными представляются полученные анамнестические данные предшествовавшей аппендэктомии у 6 (3,07%) пациентов, коррелировавшие с клинически более тяжёлыми формами течения ГА: у 1 больного – универсальная, у 3 – многоочаговая и субтотальная формы ГА. У 2 пациентов с локальной формой ГА характеризовалась повторяющимися рецидивами, что могло указывать на возможную связь резекции червеобразного отростка с потерей иммунологической толерантности волосяного фолликула, что может способствовать более тяжёлым клиническим проявлениям ГА.

При обследовании мочевыводящей системы у 8 (4,1%) пациентов диагностированы признаки хронического пиелонефрита, у 2 (1,02%) – кисты почек, у 6 (3,07%) – мочекаменная болезнь почек.

На основании сонографических исследований щитовидной железы и клинического заключения эндокринолога выставлены следующие диагнозы: узловой зоб у 10 (5,13%), аденоматоз щитовидной железы у 4 (2,05%) больных ГА. Аутоиммунный тиреоидит верифицирован у 7 (3,56%) пациентов. Двое больных с клинической картиной гипотиреоза были поставлены на учёт к эндокринологу. Следует отметить, что количественные показатели тиреоидных антител не коррелируют с клинической тяжестью ГА, что соответствует данным международных источников [17].

Ввиду общности этиопатогенетических аспектов возникновения аллергодерматозов в одну группу были объединены 6 (3,07%) пациентов с атопическим дерматитом, 11 (5,64%) с экземой, 4 (2,05%) с хронической крапивницей и 2 (1,02%) с себорейным дерматитом. У 2 пациентов с ранним началом атопического дерматита в детском возрасте наблюдались тяжёлые клинические формы ГА (тотальная/универсальная алопеция), что соответствует клинико-патогенетическому (атопическому) типу по Iceda, согласно данным зарубежных авторов, связанному с мутацией филаггрина и нарушением целостности эпидермального барьера [18, 20]. У 4 (2,05%) пациентов с экземой различной локализации наблюдалась корреляция экзацербации экзематозного процесса с рецидивом ГА, что указывает на возможную патогенетическую взаимосвязь этих нозологий и требует дальнейшего изучения [20]. Сезонный ринит (риноконъюнктивит), поллиноз, аллергический бронхит (астма) наблюдались у 15 (7,7%) больных. Вышеуказанные аллергические состояния аналогичны проявлениям атопических заболеваний, так как в основе имеется гиперпродукция IgE. Мы не обнаружили источников литературы, указывающих на корреляцию тяжести течения ГА с уровнями общего и специфического IgE в сыворотке крови больных, что представляется перспективным для дальнейшего изучения и нахождения общих моментов этиопатогенеза. Псориаз наблюдался у 1 пациентки с универсальной формой, что, по данным литературы [18], встречается в 6,3% случаев ГА. Коморбидность с витилиго наблюдалась у 3 (1,54%) больных, что, по данным литературы, встречается в 2,8% случаев [18, 20]. У одного пациента универсальная форма ГА сочеталась с акральной и периорифициальной локализацией витилиго; 1 пациентка с очагами депигментации в области подмышечных впадин и лба наблюдалась с многоочаговой формой ГА.

Андрогенетическая алопеция встречалась у 6 (3,07%) пациентов с различной клинической

Таблица 2

Изменение уровня 25-OH витамина D у 30 пациентов с различной клинической тяжестью ГА; $p > 0,5$

Степень тяжести ГА	Витамин D, нмоль/л
Лёгкая	56,75 ± 0,62
Среднетяжёлая	32,67 ± 0,91
Тяжёлая	32,9 ± 0,84

тяжестью ГА, что, по нашему мнению, следует расценивать как сопутствующее состояние, не отягчающее течение ГА ввиду разности патогенеза этих заболеваний.

Учитывая данные предыдущих авторов о влиянии тяжести гнёздной алопеции и уровня витамина D в сыворотке, было обследовано 30 пациентов с различной клинической тяжестью ГА, которым проводили исследование уровня (25-OH витамина D, нмоль/л). Выраженный дефицит витамина D, определяемый уровнем менее 10 нг/мл, распространён на Ближнем Востоке и в Южной Азии, где средние значения колеблются от 4 до 12 нг/мл (менее 30 нмоль/л). Референсные значения витамина D здоровых лиц рекомендованы от 75 до 250 нмоль/л.

У пациентов с лёгкой степенью тяжести ГА (16 человек) средняя концентрация витамина D составила 56,75 ± 0,62 нмоль/л ($p > 0,5$). При среднетяжёлом течении (11 пациентов) отмечалось более значимое снижение витамина D (32,67 ± 0,91 нмоль/л) в сравнении с лёгким, что указывает на развитие выраженного гиповитаминоза D и является фактором, предрасполагающим к отягощению клинического течения и коморбидным состояниям (**табл. 2**). У пациентов с тяжёлым течением ГА (тотальная/универсальная алопеция) уровень витамина D также был низким (32,9 ± 0,84 нмоль/л), сопоставимым со среднетяжёлым течением.

Согласно полученным данным, отмечается снижение уровня витамина D у пациентов с ГА, что коррелирует с прогрессированием клинической тяжести течения ГА и рассматривается как индикатор усугубления тяжести патологического процесса.

Железодефицитная анемия разной степени тяжести наблюдалась у 12 (6,15%) пациентов, что сочеталось с изменением показателей гемоглобина и цветного показателя при сохранении референсных значений показателей железа сыворотки крови. Данное состояние больше влияло на диффузное выпадение волос (диффузная телогеновая алопеция). У 5 пациентов женского пола железодефицитная анемия была ассоциирована с предшествовавшими операционными вмешательствами, обильными месячными и несбалансированным питанием. У 5 пациентов с проявлениями железодефицитной анемии различной степени тяжести диагностирована сопутствующая гельминтная инвазия. Неврологическая патология в виде мигренозных болей, невралгии, радикулита наблюдалась у 8 (4,1%) обследуемых.

Приводим описание двух клинических случаев ГА различной степени тяжести с сопутствующей патологией.

Информированное согласие. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных и фотографий.

Клинический случай 1

Пациентка А., 25 лет, обратилась на приём в связи с возникновением очага выпадения волос в теменной области. Очаг, постепенно увеличивающийся в размерах, возник полгода назад. Его появление ни с чем не связывает, заметила случайно. Через 1 мес после появления первого очага в правой теменной области отметила появление нового, который на момент осмотра не изменился в размерах и зарастает пушковым волосом. Беспокоит избыточное выпадение волос после мытья в количестве не менее 150 штук при однократном подсчёте через день. Для пациентки это первый эпизод очагового выпадения волос в жизни. Из наследственного анамнеза: у отца наблюдалось схожее выпадение в детском возрасте. Аллергический анамнез: пищевая аллергия на цитрусовые. Из перенесённых заболеваний: острые респираторные вирусные инфекции; 3–4 раза в неделю беспокоят периодические головные боли. Физиологические отправления регулярные, менструальный цикл 28 дней, месячные безболезненные. Обращалась на приём к дерматологу по месту жительства, прошла курс лечения витаминами группы В, 10 физиопроцедур дарсонваль, однако эффекта от лечения не заметила: стали появляться мелкие очаги.

Дерматологический статус: дерматоз представлен очаговым выпадением волос в теменной области (на макушке) волосистой части головы, размеры 4,5×4 см. Определяется зона расшатанных волос, тест натяжения положительный (4–5 волос). Второй очаг – в правой височно-теменной области, размером 1×2,5 см, зарастает велусом. Волосы на теле сохранены. Ногтевые пластины не изменены.

Фотография очага выпадения на расстоянии 20 см: определяется очаг выпадения с пустующими фолликулами по центру и наличием велуса и терминального волоса по периферии очага (**рис. 1**, *а*).

Видеотрихоскопия: прицельное обследование пограничной зоны выпадения волос (**рис. 1**, *б*). Определяются зона расшатанных волос, жёлтые точки, единичные чёрные точки (признак острой стадии и прогрессирования патологического процесса), велус.

Данные клинических методов обследования: в развёрнутом анализе крови определяется сниже-

DOI: https://doi.org/10.17816/dv56385
Original article, clinical observations

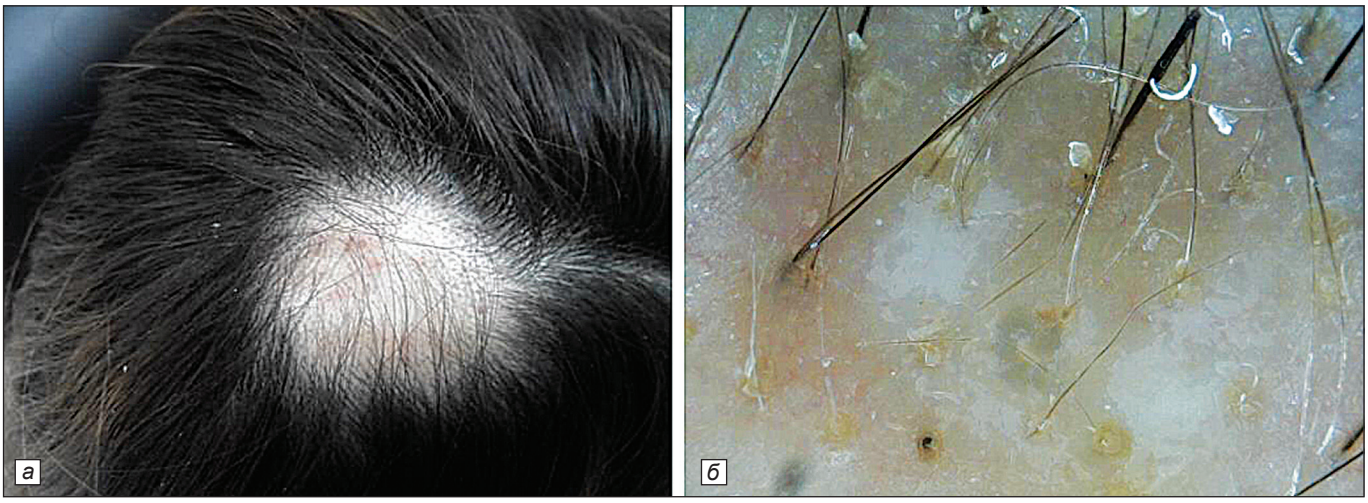


Рис. 1. Пациентка А., 25 лет. Локальная форма гнёздной алопеции: *а* – очаг выпадения волос, фотография выполнена с расстояния 20 см; *б* – трихоскопия очага выпадения волос. Ув. 40.

ние показателей гемоглобина до 102 г/л, цветного показателя до 0,77 при референтных значениях (0,85–1,05), а также гипохромия.

Данные биохимических обследований на тиреоидный профиль не обнаружили отклонений от нормальных показателей. Иммуноферментный анализ (ИФА) на аскариды, токсокары и лямблии – отрицательный. Значения витамина D в сыворотке крови составили 45,13 нмоль/л.

Данные инструментального обследования: эхопризнаки обследования щитовидной железы и органов брюшной полости без видимой патологии.

Установлен диагноз: гнёздная алопеция, локальная форма, лёгкая степень тяжести, активная стадия. $S_1B_0N_0$. SALT – 7,2; железодефицитная анемия лёгкой степени тяжести.

Проведённое лечение: препарат железа (80 мг) – 1 капсула ежедневно в течение 2 мес; витамин D – 5000 МЕ утром ежедневно в течение 2 мес; цинка сульфат (10 мг) – 1 водорастворимая таблетка 2 раза/сут после еды в течение 1 мес. Наружно: мазь бетаметазона дипропионат 0,05% наносить на очаг выпадения волос 2 раза в сутки, в течение 2 мес.

Клинический случай 2

Пациентка О., 38 лет, обратилась на приём в связи с выпадением волос по всей волосистой части головы, симметричным выпадением бровей, ресниц и появлением очагов выпадения волос на теле. Из анамнеза: выпадение волос началось 5 мес назад, когда появился очаг в затылочной области размерами с монету, который расширился в течение короткого времени. Затем стали появляться очаги повсеместно по всему скальпу: в правой теменной, затылочной, левой височной и ретроаурикулярных областях, одновременно с выпадением щетинистых волос на бровях и ресницах и выпадением волос на теле. Субъективно не беспокоят. Предыдущий эпизод выпадения наблюдала 4 года назад, когда появились очаги в затылочной области, которые заросли в течение одного года после ряда физиотерапевтических процедур (дарсонваль), массажа и приёма витаминов. Данное обострение связывает с перенесённым дистрессом. Самостоятельно принимала витамины, получала мезотерапию, втирала наружные средства в очаги выпадения без эффекта. Второй эпизод выпадения волос. Наследственный

Рис. 2. Пациентка О., 38 лет. Универсально-тотальная форма гнёздной алопеции: *а, б* – клиническая картина; *в* – трихоскопия теменной области, обследование кожи головы. Ув. 40.

анамнез отрицает. Наблюдается у эндокринолога по поводу аутоиммунного тиреоидита в течение 13 лет, у ЛОР-врача – по поводу аллергического ринита. На протяжении 15 лет наблюдается у дерматолога с диагнозом вульгарного псориаза. Аллергический анамнез: аллергический ринит на пыльцу растений. Физиологические отправления регулярные, менструальный цикл регулярный, две беременности, двое родов.

Фотография очагов выпадения волос: наблюдается тотальная потеря волос на волосистой части головы с одновременным выпадением щетинистых волос на бровях и ресницах (**рис. 2**, *а*). На теле отмечается потеря более 80% пушкового волоса с очагами выпадений в подмышечных и паховой областях.

Видеотрихоскопия: обследование кожи головы. Определяются жёлто-коричневые точки с остатками стержней волос – трихомаляция. Велус отсутствует (**рис. 2**, *б*).

Данные клинического анализа крови показали повышение общего количества эозинофилов до 6. Биохимические параметры крови без видимых изменений. ИФА на гельминты и простейшие: положительные результаты на антитела к лямблиям. Витамин D в крови – 48,8 нмоль/л.

Данные инструментального обследования: эходанные за диффузное увеличение щитовидной железы. Проведены магнитно-резонансная томография костей черепа и прицельный снимок турецкого седла: данные без видимой патологии.

Уставлен диагноз: гнёздная алопеция, тотальная форма, тяжёлая степень, хроническая стадия. $S_5B_1N_0$. SALT-100. Вульгарный псориаз. Аутоиммунный тиреоидит.

Проведённое лечение: преднизолон – 40 мг/сут в таблетках с постепенным снижением дозы и отменой препарата в течение 6 нед; Аспаркам – 1 таблетка 3 раза/сут. Курс лечения совместно с приёмом преднизолона. Витамин D – 5000 МЕ утром ежедневно в течение 2 мес; цинка сульфат – 1 водорастворимая таблетка (10 мг) 2 раза/сут после еды в течение 1 мес. Наружно: мазь клобетазола пропионат 0,05% наносить на кожу скальпа в виде аппликации под окклюзионную повязку вечером, 5 дней в неделю в течение 3 мес; Миноксидил 5% лосьон – через 30 мин после нанесения мази, в течение 3 мес.

Заключение

Гнёздная алопеция является иммунокомплексным заболеванием с различными звеньями патогенеза и рядом предрасполагающих факторов (дистресс, инфекционные агенты, эндокринные и другие экзогенные причины).

Наличие коморбидных состояний (атопия у 18,46%) как аутоиммунного характера (заболевания щитовидной железы у 11,76%, витилиго у 1,54%), так и ряда дефицитных состояний (железодефицитная анемия у 6,15%, гиповитаминоз D) может отягощать течение гнёздного выпадения волос и предшествовать рецидивам, что коррелирует с данными литературы [18, 20, 22, 23], что требует тщательной диагностики данных нозологий. Полученные данные о наличии патологии гепатобилиарной системы у значимого количества пациентов (39%) требуют дальнейшего исследования и наблюдения.

Трихоскопия является актуальным неинвазивным и высокоинформативным исследованием при диагностике, дифференциальной диагностике ГА с рядом схожих по клиническим проявлениям заболеваний и может использоваться в качестве инструмента при динамическом наблюдении пациентов.

В нашем наблюдении снижение уровня витамина D ($p > 0,5$) у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым клиническим течением ГА может указывать на корреляцию с тяжестью патологического процесса и предполагает необходимость дальнейших исследований в этом направлении для оптимизации лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаджигороева А.Г. *Клиническая трихология*. М.: Практическая медицина; 2014.
2. Потекаев Н.Н., Терещенко Г.П., Гаджигороева А.Г. Современные представления об этиологии и патогенезе очаговой алопеции // *Клиническая дерматология и венерология*. 2009;7(4):4-8.
3. Muller S.A., Winkelmann R.K. Alopecia areata: an evaluation of 736 patients. *Arch Dermatol.* 1963;88(2):290-7.
4. Safavi K. Prevalence of alopecia areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Dermatol*. 1992;128(5):702.
5. Wang E., McElwee K.J. Etiopathogenesis of alopecia areata: Why do our patients get it? *Dermatol Ther.* 2011;24(3):337-47.
6. McElwee K.J., Gilhar A., Tobin D.J., Ramot Y., Sundberg J.P., Nakamura M., et al. What causes alopecia areata? *Exp Dermatol.* 2013;22(9):609-26.
7. Bolduc C., Lui H., Shapiro J. Очаговая алопеция: причины, клинические формы, методы лечения // *Клиническая иммунология, инфектология, аллергология.* 2009;(8). Доступно на: https://kiai.com.ua/ru-issue-article-369/Ochagovaya-alopeciya-prichiny-klinicheskie-formy-metody-lecheniya. Дата доступа: 11.12.2020
8. Суворова К.Н., Гаджигороева А.Г. Гнёздная алопеция. Ч. 1. Этиология и патогенез // *Вестник дерматологии и венерологии.* 1998;74(5):67-73.
9. Blaumeiser B., van der Goot I., Fimmers R., Hanneken S., Ritzmann S., Seymons K., et al. Familial aggregation of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4):627-32.
10. Rodriguez T.A., Fernandes K.E., Dresser K.L., Duvic M., National Alopecia Areata Registry. Concordance rate of alopecia areata in identical twins supports both genetic and environmental factors. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(3):525-7.
11. Ercolini A.M., Miller S.D. The role of infections in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol.* 2009;155(1):1-15.
12. Koyama S., Ishii K.J., Coban C., Akira S. Innate immune response to viral infection. *Cytokine.* 2008;43(3):336-41.
13. Gilhar A., Etzioni A., Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med*. 2012;366(16):1515-25.
14. Потекаев Н.Н., Коган Е.А., Гаджигороева А.Г., Терещенко Г.П., Демура Т.А. Исследование местных иммунных механизмов

воспаления при гнездной алопеции с учетом активности заболевания // *Клиническая дерматология и венерология*. 2010;8(5):103-8.
15. Гаджигороева А.Г., Коган Е.А., Потекаев Н.Н., Терещенко Г.П., Демура Т.А. Соотношение процессов апоптоза, пролиферации, неоангиогенеза и клеточной дифференцировки при иммунном воспалении в очагах гнездной алопеции // *Клиническая дерматология и венерология*. 2010;8(2):25-34.
16. Bodemer C., Peuchmaur M., Fraitaig S., Chatenoud L., Brousse N., De Prost Y. Role of cytotoxic T cells in chronic alopecia areata. *J Invest Dermatol.* 2000;114(1):112-6.
17. Huang K.P., Mullangi S., Guo Y., Qureshi A.A. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. *JAMA Dermatol*. 2013;149(7):789-94.
18. Betz R.C., Pforr J., Flaquer A., Redler S., Hanneken S., Eigelshoven S., et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease. *J Invest Dermatol*. 2007;127(11):2539-43.
19. Goh C., Finkel M., Christos P.J., Sinha A.A. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(9):1055-60.
20. Ikeda T. A new classification of alopecia areata. *Dermatologica.* 1965;131(6):421-45.
21. Gade V.K., Mony A., Munisamy M., Chandrashekar L., Rajappa M. An investigation of vitamin D status in alopecia areata. *Clin Exp Med*. 2018;18(4):577-84. doi: 10.1007/s10238-018-0511-8
22. Mahamid M., Abu-Elhija O., Samamra M., Mahamid A., Nseir W. Association between vitamin D levels and alopecia areata. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(6):367-70.
23. Балтабаев А.М. *Клинико-биохимические и иммунологические особенности течения и совершенствование терапии больных с гнездной алопецией*: Автореф. дис. …канд. мед. наук. Бишкек; 2018.
24. Злотогорский А., Шапиро Д. *Трихология*. Пер. с англ. Киев: Родовщ; 2016.
25. Сербина И.М. Оценка степени тяжести гнёздной алопеции // *Дерматологія та венерологія*. 2014;66(4):65-71.
26. Puavilai S., Puavilai G., Charuwichitratana S., Sakuntabhai A., Sriprachya-Anunt S. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata. *Int J Dermatol.* 1994;339(9):632-3.
27. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60-84.

REFERENCES

1. Gadzhigoroeva AG. *Clinical trichology.* Moscow: Practical Medicine; 2014. (in Russian)
2. Potekaev NN, Tereshchenko GP, Gadzhigoroeva AG. Current concepts of etiology and pathogenesis of focal alopecia. *Clinical Dermatology and Venereology Russian Journal.* 2009;7(4):4-8. (in Russian)
3. Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia areata: an evaluation of 736 patients. *Arch Dermatol.* 1963;88(2):290-7.
4. Safavi K. Prevalence of alopecia areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Dermatol*. 1992;128(5):702.
5. Wang E, McElwee KJ. Etiopathogenesis of alopecia areata: Why do our patients get it? *Dermatol Ther.* 2011;24(3):337-47.
6. McElwee KJ, Gilhar A, Tobin DJ, Ramot Y, Sundberg JP, Nakamura M, et al. What causes alopecia areata? *Exp Dermatol.* 2013;22(9):609-26.
7. Bolduc C, Lui H, Shapiro J. Alopecia Areata. *Clinical immunology, infectology, allergology. Ukrainan Journal.* 2009;(8). Available at: https://kiai.com.ua/ru-issue-article-369/Ochagovaya-alopeciya-prichiny-klinicheskie-formy-metody-lecheniya. Accessed 01 Dec 2020. (in Russian)
8. Suvorova KN, Gadzhigoroyeva AG. Alopecia areata. Part 1. Etiology and pathogenesis. *Bulletin of Dermatology and Venereology. Russian Journal*. 1998;(5):67-73. (in Russian)
9. Blaumeiser B, van der Goot I, Fimmers R, Hanneken S, Ritzmann S, Seymons K, et al. Familial aggregation of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4):627-32.
10. Rodriguez TA, Fernandes KE, Dresser KL, Duvic M. National Alopecia Areata Registry. Concordance rate of alopecia areata in identical twins supports both genetic and environmental factors. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(3):525-7.
11. Ercolini AM, Miller SD. The role of infections in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol.* 2009;155(1):1-15.
12. Koyama S, Ishii KJ, Coban C, Akira S. Innate immune response to viral infection. *Cytokine.* 2008;43(3):336-41.
13. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med*. 2012; 366(16): 1515–1525.
14. Potekayev NN, Kogan EA, Gadzhigoroeva AG, Tereshchenko GP, Demura TA. Investigations of local immune mechanisms of inflammation in patients presenting with spot baldness (alopecia areata) with special reference to the activity of the disease. *Clinical Dermatology and Venereology. Russian Journal*. 2010;8(5):103-8. (in Russian)
15. Gadzhigoroeva AG, Kogan EA, Potekaev NN, Tereshchenko GP, Demura TA. Relative significance of apoptotic and proliferative processes, neoangiogenesis, and cellular differentiation for immune inflammation at sites affected by circumscribed alopecia. *Clinical Dermatology and Venereology. Russian Journal*. 2010;8(2):25-34. (in Russian)
16. Bodemer C, Peuchmaur M, Fraitaig S, Chatenoud L, Brousse N, De Prost Y. Role of cytotoxic T cells in chronic alopecia areata. *J Invest Dermatol.* 2000;114(1):112-6.
17. Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. *JAMA Dermatol*. 2013;149(7):789-94.
18. Betz RC, Pforr J, Flaquer A, Redler S, Hanneken S, Eigelshoven S, et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease. *J Invest Dermatol*. 2007;127(11):2539-43.
19. Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(9):1055-60.
20. Ikeda T. A new classification of alopecia areata. *Dermatologica.* 1965;131(6):421-45.
21. Gade VK, Mony A, Munisamy M, Chandrashekar L, Rajappa M. An investigation of vitamin D status in alopecia areata. *Clin Exp Med*. 2018;18(4):577-84. doi:10.1007/s10238-018-0511-8.
22. Mahamid M, Abu-Elhija O, Samamra M, Mahamid A, Nseir W. Association between vitamin D levels and alopecia areata. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(6):367-70.
23. Baltabaev AM. Clinical, biochemical and immunological features and improvements in therapy of patients with alopecia areata [dissertation abstract]. Bishkek; 2018.
24. Zlotogorsky A, Shapiro J. *Trichology.* Transl. from Engl. Kiev: Rodovshch; 2016. (in Russian)
25. Serbina IM. Assessment of the severity of alopecia areata. *Dermatology and venereology*. *Ukrainian Journal*. 2014;66(4):65-71. (in Russian).
26. Puavilai S, Puavilai G, Charuwichitratana S, Sakuntabhai A, Sriprachya-Anunt S. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata. *Int J Dermatol.* 1994;339(9):632-3.
27. Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV, et al. Russian Association of Endocrinologists Recommendations for Diagnosis, Treatment and Prevention of Vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. *Russian Journal.* 2016;62(4):60-84. (in Russian).

Оригинальная статья

СИФИЛИС И УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Охлопков В.А.[1], Баринов С.В.[2], Тирская Ю.И.[2], Бабаева Т.Ш.[3], Синельникова Л.Б.[3], Терлецкая Т.В.[4]

Оценка эффективности лечения половых партнёров у женщин с бактериальным вагинозом

[1]Институт высшего и дополнительного профессионального образования Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии Министерства образования и науки Российской Федерации, Москва, Россия;

[2]ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии № 2, Омск, Россия;

[3]Перинатальный центр БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», Омск, Россия;

[4]БУЗ Омской области «Клинический кожно-венерологический диспансер», Омск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. *Бактериальный вагиноз является одним из наиболее распространённых заболеваний, встречающихся у женщин репродуктивного возраста. Основной проблемой бактериального вагиноза является низкая эффективность традиционных методов лечения с частым (до 50%) возникновением рецидивов.*

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. *Обследованы и пролечены 59 пациенток с диагнозом бактериального вагиноза (БВ), подтверждённым с помощью критериев Амселя. В основную группу вошли женщины с БВ и их партнёры-мужчины, в группу сравнения – только женщины с БВ. Всем женщинам лечение проводили метронидазолом системно и клиндамицином местно, на втором этапе были назначены свечи с молочной кислотой. Лечение мужчин – системно метронидазолом и местно клиндамицином.*

РЕЗУЛЬТАТЫ. *Чаще всего во влагалищном отделяемом были идентифицированы Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae и Prevotella. У мужчин в области крайней плоти головки полового члена и дистальной части уретры были выявлены БВ-ассоциированные бактерии. Было определено сходство микрофлоры половых органов женщин и их партнёров-мужчин. У женщин, пролеченных вместе с половыми партнёрами, через 6 мес после терапии количество БВ-ассоциированных бактерий было в ≥2 раза меньше, чем у пациенток группы сравнения. У мужчин после лечения достоверно снизилось число предъявляемых жалоб и клинических симптомов; достигнуто значимое снижение в области крайней плоти Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, Prevotella spp., Leptotrichia amnionii и Mobiluncus, а в уретре – гарднерелл. В основной группе у женщин частота рецидивов БВ регистрировалась в 2,3 раза реже, чем в группе сравнения.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. *Лечение партнёров женщин с БВ оказалось эффективно за счёт уменьшения роста БВ-ассоциированных бактерий и значимого снижения частоты рецидивов.*

Ключевые слова: *бактериальный вагиноз; Gardnerella vaginalis; Prevotella; Atopobium vaginae; рецидив; половые партнёры.*

Для цитирования: Охлопков В.А., Баринов С.В., Тирская Ю.И., Бабаева Т.Ш., Синельникова Л.Б., Терлецкая Т.В. Оценка эффективности лечения половых партнёров у женщин с бактериальным вагинозом // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(6):422-431. DOI: https://doi.org/10.17816/dv55424

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.01.2021
Принята к печати 29.01.2021

Для корреспонденции:
Бабаева Туран Шахин кызы, врач акушер-гинеколог перинатального центра бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница», 644111, г. Омск, Россия. E-mail: babaeva.turan@mail.ru

For correspondence:
Turan Sh. Babaeva, obstetrician-gynecologist Perinatal Center of the Regional Clinical Hospital, 644111, Omsk, Russian Federation. E-mail: babaeva.turan@mail.ru

Information about authors:
Okhlopkov V.A., https://orcid.org/0000-0002-3515-6027;
Tirskaya Yu.I., https://orcid.org/0000-0001-5365-7119;
Sinelnikova L.B., https://orcid.org/0000-0002-5959-7636;
Barinov S.V., https://orcid.org/0000-0002-0357-7097;
Babaeva T.S., https://orcid.org/0000-0002-9960-6197;
Terletskaya T.V., https://orcid.org/0000-0001-5425-0847

DOI: https://doi.org/10.17816/dv55424

Original article

Okhlopkov V.A.[1], Barinov S.V.[2], Tirskaya Yu.I.[2], Babaeva T.S.[3], Sinelnikova L.B.[4], Terletskaya T.V.[4]

Bacterial vaginosis: evaluation of the effectiveness of simultaneous treatment of sexual partners

[1]The Institute of the Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, Moscow, Russian Federation;

[2]Omsk State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology No 2, Omsk, Russian Federation;

[3]Perinatal Center of the Regional Clinical Hospital, Omsk, Russian Federation;

[4]Clinical Skin and Venereal Dispensary, Omsk, Russian Federation

BACKGROUND: *Bacterial vaginosis (BV) is one of the most common diseases affecting women of reproductive age. The main problem of BV is the low efficiency of traditional methods of treatment with a frequent recurrence of up to 50%.*
MATERIALS AND METHODS: *A total of 59 patients were examined and treated with the diagnosis of BV, which was confirmed in accordance with the Amsel criteria. The main group included women with BV and their male partners, whereas the compared group included only women with BV. All women were treated with systemic metronidazole and topical clindamycin, and suppositories with lactic acid were prescribed at the second stage. The men partners were treated systemically with metronidazole and topically with clindamycin.*
RESULTS: *Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, and Prevotella were the most commonly identified bacteria in the vaginal discharge. In men, BV-associated bacteria were found in the foreskin of the glans penis and distal urethra. The similarity of the microflora of the genital organs of women and their male partners was determined. In women with sexual partners who were treated 6 months after the therapy, the number of BV-associated bacteria was detected two or more times less frequently than in patients in the comparison group. For the men, the number of complaints and clinical symptoms significantly decreased after the treatment. Significant decreases in Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, Prevotella spp., Leptotrichia amnionii, and Mobiluncus were achieved in the foreskin and Gardnerella in the urethra. In the main group of women, the frequency of BV recurrences recorded was 2.3 times less than that in the comparison group.*
CONCLUSION: *The treatment of partners of women with BV effectively reduces the growth of BV-associated bacteria and significantly decreases the frequency of recurrences.*

Keywords: *bacterial vaginosis; Gardnerella vaginalis; Prevotella; Atopobium vaginae; recurrences; sexual partners.*

For citation: Okhlopkov VA, Barinov SV, Tirskaya YuI, Babaeva TS, Sinelnikova LB, Terletskaya TV. Bacterial vaginosis: evaluation of the effectiveness of simultaneous treatment of sexual partners. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2020;23(6):422-431. (in Russian). DOI: https://doi.org/10.17816/dv55424

Acknowledgements. No funding was received for this study.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 14 Jan 2021
Accepted 29 Jan 2021

Обоснование

Бактериальный вагиноз (БВ) – наиболее частая причина патологических выделений у женщин репродуктивного возраста, причём до 50% женщин отмечают рецидивы заболевания в течение 1 года после лечения [1–4]. Высокая распространённость БВ и его потенциальная опасность для здоровья женщин убеждают в необходимости профилактики, точной диагностики и адекватного лечения выявленных дисбиотических нарушений.

Важную роль в патогенезе и рецидивировании БВ играет сексуальная активность женщины [5–9]. Одно из исследований показало пятикратное снижение рецидивов БВ у женщин, чьи партнёры пользовались презервативами [10]. Кроме того, показана связь незащищённого полового контакта с рецидивирующим БВ, когда во влагалище этих женщин был обнаружен простатспецифический антиген [9].

В настоящее время в большом числе исследований у мужчин-половых партнёров женщин с БВ выявлены БВ-ассоциированные бактерии в венечной борозде головки полового члена и дистальной части уретры, что доказывает роль половых контактов в развитии БВ [11–16]. Однако, согласно данным других исследований, БВ может встречаться у девушек, ещё не живших половой жизнью [17–19].

Вопросы лечения половых партнёров женщин с БВ остаются дискуссионными. В действующем клиническом протоколе Российского общества акушеров-гинекологов по ведению больных БВ указано, что заболевание не относится к инфекциям, передаваемым половым путём, и проведения скрининга, а также лечения партнера(ов) мужского пола в отсутствии симптомов не требуется. В то же время в данном протоколе указывается, что на настоящий момент нет точных данных о необходимости лечения партнёров в отсутствии у них симптомов при рецидивирующем БВ у женщины [20]. Кроме того, по мнению ряда авторов, мужчины, не имеющие клинических симптомов заболевания и микроскопических признаков воспаления, могут являться источником реинфицирования БВ-ассоциированными бактериями их половых партнёрш, что может привести к развитию рецидива БВ [21–24]. Известно также,

что воспалительные заболевания урогенитального тракта у мужчин могут носить малосимптомный или бессимптомный характер [25–27]. Кохрейновский систематический обзор показал, что лечение антибиотиками мужчин-партнёров женщин с БВ по сравнению с плацебо не увеличивает частоту излеченности у женщин с БВ и не снижает частоту рецидивов, однако во всех приведённых исследованиях при лечении мужчин-партнёров применяли только системное назначение антибиотиков без дополнительной местной терапии [28].

По мнению зарубежных авторов [6, 16, 29], для эффективной эрадикации бактерий, ассоциированных с БВ, как из венечной борозды головки полового члена, так и из дистального отдела уретры, необходима комбинированная пероральная и местная антимикробная терапия.

Дискуссионным остаётся также факт обнаружения в мужских половых органах БВ-ассоциированных бактерий после антибактериального лечения. Одни авторы объясняют это тем, что бактерии могут оставаться ниже уровня обнаружения – на коже полового члена, а затем размножаться в отсутствии терапии [23, 24, 30]. Другие учёные предполагают, что микроорганизмы, ассоциированные с БВ, могут попадать в мужские половые органы через полость рта во время орального секса или через пищеварительный тракт [31, 32].

Таким образом, в настоящее время вопрос лечения половых партнёров при БВ остаётся открытым ввиду отсутствия однородных научных данных, посвящённых этой проблеме.

Материал и методы

Проведено обсервационное проспективное контролируемое исследование. Клиническую часть работы выполняли на базах поликлинического отделения БУЗ ОО «Клинический кожно-венерологический диспансер» и перинатального центра БУЗ ОО «Областная клиническая больница». Было отобрано 59 пациенток с подтверждённым клиническим диагнозом «Бактериальный вагиноз». В основную группу вошли женщины (n = 29) и их половые партнёры-мужчины (n = 29). При этом женщины основной группы в настоящее время имели одного постоянного полового партнёра-мужчину. Группу сравнения (n = 30) составили пациентки с БВ, которые не имели постоянного полового партнёра-мужчину, и были обследованы и пролечены без половых партнёров.

Критерии включения в исследование: пациентки в возрасте от 18 до 45 лет с установленным диагнозом «Бактериальный вагиноз»; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: беременность; наличие положительного ВИЧ-статуса; злокачественное новообразование любой локализации в анамнезе; выявленные в момент исследования специфические инфекции (сифилис, гонорея, хламидиоз, трихомониаз); местное или системное использование антибактериальных, иммуномодулирующих препаратов за 1 мес до исследования; отказ от участия в исследовании.

Для установления диагноза БВ использовали критерии Амселя. Пациенткам основной группы и группы сравнения проводили ПЦР-исследование вагинального отделяемого с детекцией в режиме реального времени (INBIOFLOR; Comprehensive Study of Microflora Composition of Urogenital Tract, UGT); микроскопическое исследование и посев отделяемого влагалища на питательные среды. Тест «Инбиофлор» определял качественное и количественное содержание (доля обнаруженных микроорганизмов к общему количеству бактерий <10% или >10%), ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus*, *Prevotella* spp., *Leptotrichia amnionii*, и качественное содержание ДНК *Mobiluncus curtisi*, *Mobiluncus mulieris*.

У мужчин основной группы выполняли исследование отделяемого с кожи внутреннего листка крайней плоти головки полового члена и дистальной части уретры с помощью микроскопического метода, ПЦР-теста с детекцией в режиме реального времени (INBIOFLOR; Comprehensive Study of Microflora Composition of Urogenital Tract, UGT) и культурального метода.

Женщинам основной группы и группы сравнения лечение проводили нитроимидазолами системно (метронидазол в дозе 500 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 дней) и клиндамицином местно (клиндамицин крем 2% по 5,0 г интравагинально 1 раз/сут в течение 7 дней); для восстановления pH влагалища после лечения антибиотиками назначали молочную кислоту в дозе 100 мг *per vaginam* по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 10 дней. Лечение мужчин-партнёров женщин основной группы осуществлялось системно метронидазолом по 500 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 дней и клиндамицином местно (клиндамицин крем 2% по 5,0 г). Эффективность проведённого лечения оценивали спустя 1 мес после окончания этиотропной терапии. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 6 мес, затем назначали контрольные анализы.

Статистическую обработку данных проводили с применением интегральной системы для комплексного статистического анализа и обработки данных Statistica 6 и Microsoft Exel. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. В работе использовали средние значения количественных признаков в виде $M \pm SE$, где

DOI: https://doi.org/10.17816/dv55424
Original article

Таблица 1

Микрофлора влагалища, обнаруженная при ПЦР-исследовании и посеве отделяемого влагалища, в группах сравнения

Микроорганизм	Основная группа, *n* = 29		Группа сравнения, *n* =30		Критерий χ^2	*p*
	абс.	%	абс.	%		
ПЦР-тест						
Gardnerella vaginalis	29	100	29	96,7	0,983	0,322
Prevotella spp.	27	93,1	24	80	2,160	0,142
Atopobium vaginae	22	75,9	26	86,7	1,135	0,287
Leptotrichia amnionii	20	68,9	23	76,7	0,442	0,506
Mobiluncus mulieris	15	51,7	14	46,7	0,151	0,698
Mobiluncus curtisi	9	31	11	36,7	0,209	0,648
Посев отделяемого влагалища						
Gardnerella vaginalis	6	20,7	9	30	0,674	0,412
Escherichia coli	5	17,2	6	20	0,074	0,786
Enterococcus faecalis	3	10,3	4	13,3	0,126	0,723
Streptococcus agalactiae	2	6,9	2	6,7	0,001	0,972
Corynebacterium spp.	2	6,9	2	6,7	0,001	0,972
Staphylococcus spp.	6	20,7	5	16,7	0,157	0,692

M – среднее выборочное, *SE* – стандартная ошибка среднего. Полученные данные свидетельствовали о том, что преобладало распределение данных, отличное от нормального, не наблюдалось равенства дисперсий. Следовательно, для расчётов были использованы методы непараметрической статистики. Обследуемые группы сравнивали между собой с использованием критерия Пирсона χ^2. Для сравнения показателей до лечения и после него использовали критерий Мак–Немара.

Результаты

Анализ полученных данных показал, что средний возраст пациенток с БВ составил 31,7±1,3 года. У всех женщин, обследованных методом ПЦР, были выявлены ДНК следующих инфекционных агентов: *G. vaginalis* у 98% (58/59), *Prevotella* у 86,4% (51/59), *Atopobium vaginae* у 81% (48/59), *Leptotrichia amnionii* у 73% (43/59), *Mobiluncus mulieris* у 49% (29/59), *Mobiluncus curtisi* у 34% (20/59).

В посевах отделяемого влагалища у пациенток с БВ были обнаружены следующие бактерии: *G. vaginalis* у 25% (15/59), *Escherichia coli* у 18,6% (11/59), *Staphylococcus* spp. у 18,6% (11/59), *Enterococcus faecalis* у 11,9% (7/59), *Streptococcus agalactiae* у 6,8% (4/59), *Corynebacterium* spp. у 6,8% (4/59). Реже всего выявлялись такие возбудители, как *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* – у 1,7% пациенток с БВ.

При сравнении исследуемых групп показатели частоты встречаемости микроорганизмов, обнаруженных при ПЦР-исследовании и бактериологическом исследовании посевов отделяемого влагалища, статистически не отличались ($p > 0,05$) (**табл. 1**).

При активном опросе мужчин-партнёров женщин основной группы только 24% (7/29) из них предъявляли жалобы: чаще всего их беспокоило чувство повышенной влажности в области головки полового члена – 14% (4/29); 7% (2/29) мужчин указывали на зуд, 3,4% (1/29) – на неприятный запах от полового органа. У большинства мужчин (76%) отсутствовали какие-либо жалобы. При этом 31% партнёров (9/29) указывали на наличие хронического простатита и 17,2% (5/29) отмечали перенесённый в прошлом уретрит. У 27,6% (8/29) обследованных мужчин в анамнезе имели место инфекции, передаваемые половым путём.

При осмотре половых органов мужчин выявлены обильные выделения без запаха в области головки полового члена и уретры у 17% (5/29), выделения с неприятным кислым запахом – у 6,9% (2/29). Однако ни у одного мужчины не были выявлены такие признаки, как гиперемия, отёк, высыпания на половых органах. У 72% (21/29) мужчин отсутствовали какие-либо клинические симптомы заболевания.

При микроскопическом исследовании отделяемого с кожи внутреннего листка крайней плоти полового члена были обнаружены лактобактерии единичные у 13,8% (4/29) пациентов, лейкоцитоз (более 20 лейкоцитов в поле зрения) у 17,2% (5/29), увеличение количества смешанной микробной флоры у 31% (9/29). При микроскопическом исследовании отделяемого с дистальной части уретры были выявлены лактобактерии единичные у 6,9% (2/29) пациентов, лейкоцитоз (более 20 лейкоцитов в поле зрения) у 17,2% (5/29), увеличение количества смешанной микробной флоры у 20,7% (6/29).

Таблица 2

Микрофлора головки полового члена и дистальной части уретры у мужчин-партнёров женщин основной группы

Микроорганизм	Головка полового члена, *n* = 29		Уретра, *n* = 29		Критерий χ^2	*p*
	абс.	%	абс.	%		
			ПЦР-тест			
Gardnerella vaginalis	10	34,4	6	21	1,381	0,240
Prevotella spp.	7	24	4	14	1,010	0,315
Atopobium vaginae	10	34,4	5	17,2	2,248	0,134
Leptotrichia amnionii	6	21	2	6,9	2,320	0,128
Mobiluncus mulieris	6	21	2	3,4	2,320	0,128
Mobiluncus curtisi	5	17,2	1	3,4	2,974	0,085
			Посев отделяемого			
Escherichia coli	5	17,2	2	6,9	1,462	0,227
Enterococcus faecalis	2	6,9	0	0	2,071	0,151
Streptococcus agalactiae	1	3,4	0	0	1,018	0,314
Corynebacterium spp.	2	6,9	0	0	2,071	0,151
Staphylococcus spp.	4	14	1	3,4	1,970	0,161

При исследовании микрофлоры мочеполовых органов у мужчин обнаружено, что спектр выявленных с помощью ПЦР-теста и культурального метода микроорганизмов идентичен спектру микробиоты влагалища обследованных женщин с БВ. При исследовании 58 образцов отделяемого кожи полового члена и дистальной части уретры мужчин статистических различий в видовом количестве выявленных микроорганизмов не обнаружено (**табл. 2**). Однако следует отметить, что в целом уретральная микрофлора была менее богата микроорганизмами, и только в 10% случаев в посевах был рост бактерий, в то время как в посевах отделяемого с крайней плоти рост колоний идентифицирован в 48% случаев ($\chi^2 = 10$; $p = 0{,}002$) (**рис. 1**).

Через 1 и 6 мес после проведённой терапии были взяты контрольные анализы у женщин обеих групп и партнёров женщин основной группы.

При динамической оценке микрофлоры влагалища через 1 и 6 мес после проведённой терапии у женщин основной группы при ПЦР-тесте значительно снизилась частота выявления *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia amnionii*, *Mobiluncus*. В посеве статистически значимо снизилась частота высеваемости *Gardnerella vaginalis* и *Staphylococcus* spp. При этом через 6 мес бактерии были обнаружены почти с той же частотой, что и через 1 мес после лечения (**табл. 3**).

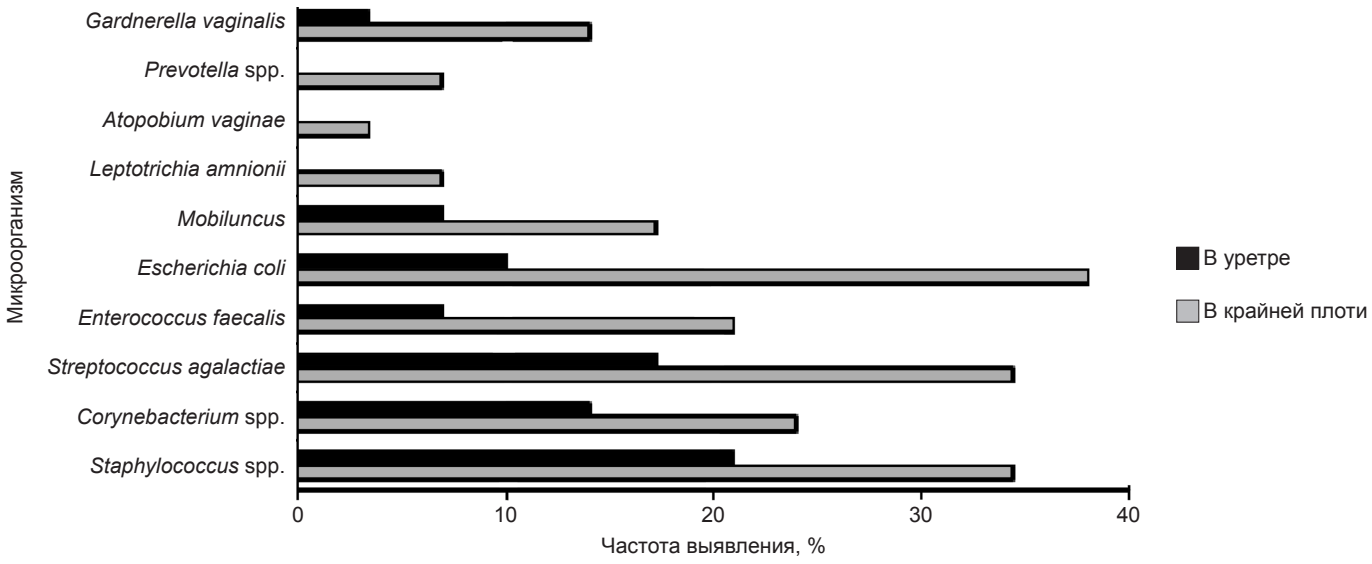


Рис. 1. Частота выявленных микроорганизмов на участках крайней плоти полового члена и дистальной части уретры.

Таблица 3

Сравнение микрофлоры влагалища в динамике у женщин основной группы (*n* = 29)

Микроорганизм	До лечения		Через 1 мес после лечения				Через 6 мес после лечения			
	абс.	%	абс.	%	критерий Мак–Немара	*p*	абс.	%	критерий Мак–Немара	*p*
ПЦР-тест										
Gardnerella vaginalis	29	100	6	20,7	23	< 0,001	6	20,	23	< 0,001
Prevotella spp.	27	93,1	4	14	23	< 0,001	7	44	20	< 0,001
Atopobium vaginae	22	75,9	4	14	18	< 0,001	3	10	19	< 0,001
Leptotrichia amnionii	20	68,9	5	17,2	15	< 0,001	3	10	17	< 0,001
Mobiluncus mulieris	15	51,7	4	14	9	< 0,001	2	6,9	13	0,009
Mobiluncus curtisi	9	31	2	6,9	7	0,009	2	6,9	7	0,009
Посев отделяемого										
Gardnerella vaginalis	6	20,7	2	6,9	4	0,046	1	3,4	5	0,046
Escherichia coli	5	17,2	3	10,3	2	0,158	4	14	1	0,318
Enterococcus faecalis	3	10,3	3	10,3	–	–	1	3,4	2	0,158
Streptococcus agalactiae	2	6,9	0	0	2	0,158	1	3,4	1	0,318
Corynebacterium spp.	2	6,9	2	6,9	–	–	2	6,9	–	–
Staphylococcus spp.	6	20,7	2	6,9	4	0,046	3	10	3	0,046

При динамической оценке микрофлоры влагалища через 1 мес после проведённой терапии у женщин группы сравнения, так же как в основной группе, статистически значимо снизилась частота выявления при ПЦР-тесте *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia amnionii*, *Mobiluncus*. В посеве значимо снизилась частота высеваемости только *Gardnerella vaginalis*.

Однако через 6 мес после терапии количество выявленных *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp. и *Mobiluncus curtisi* увеличилось. Оказалось, что данные представители вагинального биотопа в группе сравнения определялись в 2 раза чаще, чем в основной группе, в те же контрольные сроки после проведённого лечения. Возросла также и частота определения *Atopobium vaginae* и *Leptotrichia amnionii* в группе сравнения. Данные возбудители через полгода после терапии в группе сравнения определялись в 3 раза чаще, чем в основной группе (**табл. 4**).

Таблица 4

Сравнение микрофлоры влагалища в динамике у женщин группы сравнения (*n* = 30)

Микроорганизм	До лечения		Через 1 мес после лечения				Через 6 мес после лечения			
	абс.	%	абс.	%	критерий Мак–Немара	*p*	абс.	%	критерий Мак–Немара	*p*
ПЦР-тест										
Gardnerella vaginalis	29	96,7	7	23,0	22	< 0,001	14	46,7	15	< 0,001
Prevotella spp.	24	80,0	7	23,0	17	< 0,001	12	40,0	12	< 0,001
Atopobium vaginae	26	86,7	5	16,7	21	< 0,001	11	36,7	15	< 0,001
Leptotrichia amnionii	23	76,7	3	10,0	20	< 0,001	10	33,0	13	< 0,001
Mobiluncus mulieris	14	46,7	7	23,0	7	< 0,001	5	16,7	9	0,009
Mobiluncus curtisi	11	36,7	4	13,3	7	0,009	4	13,3	7	0,009
Посев отделяемого										
Gardnerella vaginalis	9	30,0	6	10,0	6	0,015	1	3,3	8	0,046
Escherichia coli	6	20,0	2	13,3	2	0,158	4	13,3	2	0,158
Enterococcus faecalis	4	13,3	1	10,0	1	0,318	2	6,7	2	0,318
Streptococcus agalactiae	2	6,7	2	0	2	0,158	0	0	2	0,158
Corynebacterium spp.	2	6,7	0	6,7	0	0	2	6,7	–	–
Staphylococcus spp.	5	16,7	2	10,0	2	0,158	2	6,7	3	0,158

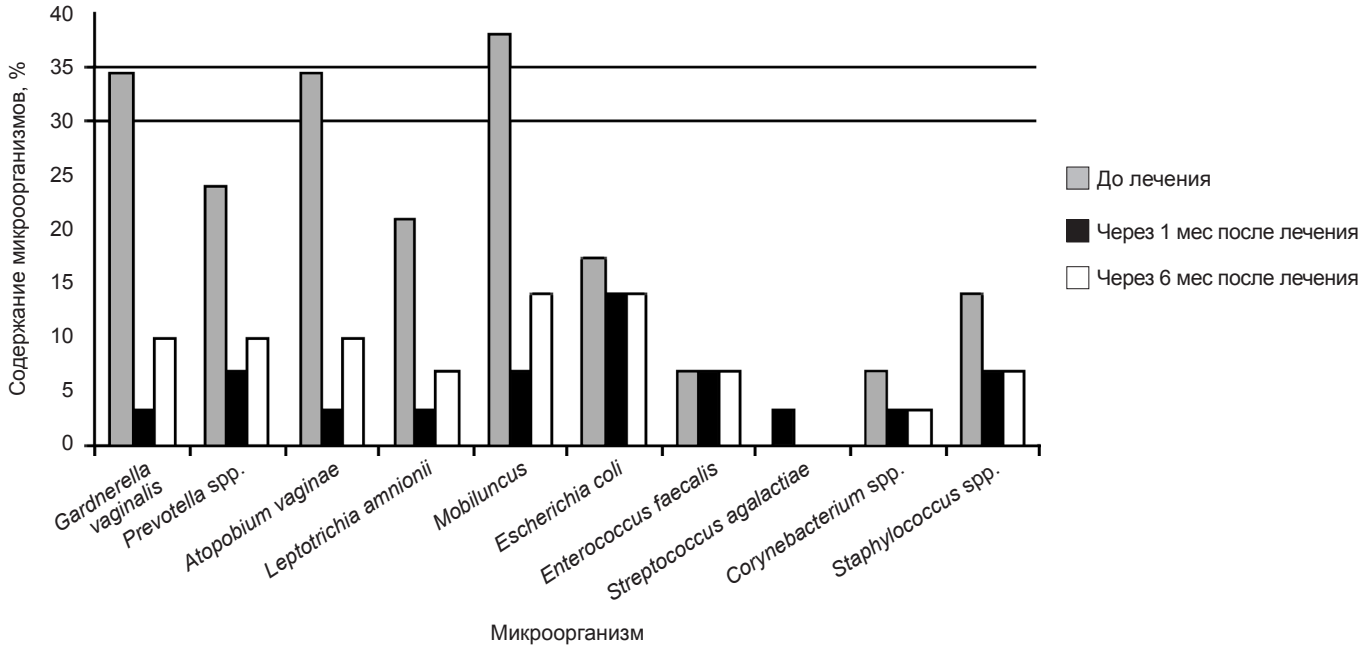


Рис. 2. Динамическая оценка микрофлоры крайней плоти головки полового члена.

В обеих группах через 1 и 6 мес после лечения в посевах продолжали высеваться кишечные палочки, коринебактерии почти с одинаковой частотой, что и до терапии (см. табл. 3, 4).

В течение 6 мес наблюдения за пациентками с БВ в основной группе рецидивы заболевания были зарегистрированы у 20,7% (6/29), что в 2,3 раза меньше, чем в группе сравнения, в которой рецидивы были выявлены у 46,7% (14/30) женщин (χ^2 = 4,4; p = 0,036).

Среди мужчин-партнёров женщин группы сравнения через 1 и 6 мес после проведённой терапии жалобы на чувство повышенной влажности в области головки полового члена продолжали предъявлять 6,9% (2/29) мужчин (критерий Мак–Немара 5; p = 0,026). При осмотре половых органов мужчин через 1 мес были выявлены клинические симптомы в виде обильных выделений без запаха в области головки полового члена у 6,9% (2/29) (критерий Мак–Немара 5; p = 0,026), через 6 мес – у 10% (3/29) (критерий Мак-Немара 4; p = 0,046).

При микроскопическом исследовании отделяемого с кожи внутреннего листка крайней плоти полового члена через 1 и 6 мес после терапии были обнаружены лейкоцитоз (более 20 лейкоцитов в поле зрения) у 10,3% (3/29) (критерий Мак–Немара 2; p = 0,158), увеличение количества смешанной микробной флоры у 10% (3/29) (критерий Мак–Немара 6; p = 0,015). При микроскопическом исследовании отделяемого с дистальной части уретры через 1 и 6 мес были выявлены лейкоцитоз (более 20 лейкоцитов в поле зрения) у 3,4% (1/29) (критерий Мак–Немара 4; p = 0,046) и увеличение количества смешанной микробной флоры у 6,9% (2/29) (критерий Мак–Немара 4; p = 0,046).

При динамической оценке микрофлоры крайней плоти через 1 мес после проведённой терапии значительно снизилась частота выявления (ПЦР-тест) следующих микроорганизмов: *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* (критерий Мак–Немара 9; p = 0,003), *Prevotella* spp. (критерий Мак–Немара 5; p = 0,026), *Leptotrichia amnionii* (критерий Мак–Немара 5; p = 0,026), *Mobiluncus* (критерий Мак–Немара 9; p = 0,003) (**рис. 2**). Через 6 мес эти микроорганизмы были обнаружены значимо реже, чем до начала терапии, однако чаще, чем в контрольном ПЦР-исследовании, проведённом через 1 мес после терапии. *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* были обнаружены у 10% (3/29) мужчин (критерий Мак–Немара 7; p = 0,009), *Prevotella* spp. у 10% (3/29) (критерий Мак-Немара 4; p = 0,046), *Leptotrichia amnionii* у 6,9% (2/29) (критерий Мак–Немара 4; p = 0,046), *Mobiluncus* у 14% (4/29) (критерий Мак–Немара 7; p = 0,009) (см. рис. 2). В посеве в динамике сохранялась персистенция всех бактерий в области крайней плоти головки полового члена, обнаруженных до лечения, кроме стрептококков (см. рис. 2).

При динамической оценке микрофлоры дистальной части уретры (ПЦР-тест) через 1 мес после проведённой терапии статистически значимо снизилась частота выявления *Gardnerella vaginalis* (критерий Мак–Немара 5; p = 0,026) и *Atopobium vaginae* (критерий Мак–Немара 4; p = 0,046), а через 6 мес – только *Gardnerella vaginalis* (критерий Мак–Немара 4;

DOI: https://doi.org/10.17816/dv55424
Original article

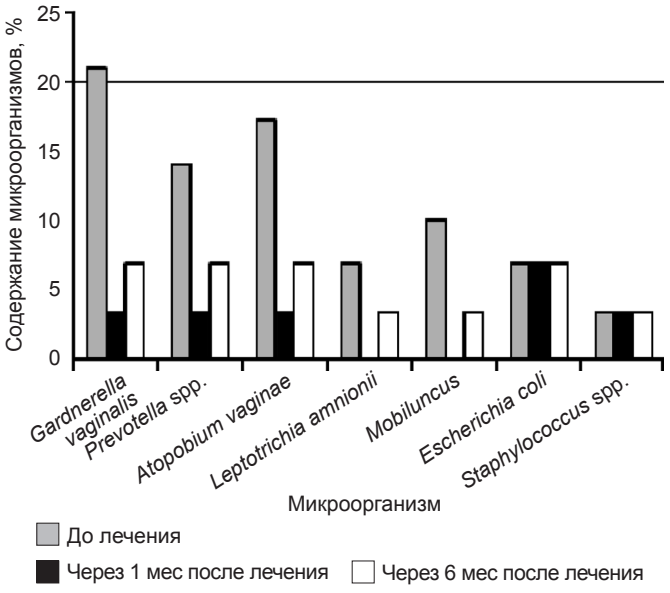


Рис. 3. Динамическая оценка микрофлоры дистальной части уретры.

p = 0,046) (**рис. 3**). Остальные микроорганизмы также обнаруживались реже, чем до начала терапии, но снижение частоты их выявлении в динамике было статистически незначимо. В посеве в динамике сохранялась персистенция кишечной палочки, выявляемой до лечения (см. рис. 3).

Обсуждение

Проведённое исследование влагалищной микробиоты у пациенток с БВ показало видовое разнообразие обнаруженных условно-патогенных микроорганизмов, что, согласно данным литературы, доказывает суть БВ как полимикробного синдрома [33, 34]. Чаще всего во влагалищном отделяемом были идентифицированы *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* и *Prevotella*: полученные результаты совпадают с данными других авторов [12, 33–35].

При обследовании мужчин в большинстве случаев не выявлено каких-либо специфических клинических симптомов заболевания. В основном мужчины предъявляли жалобы на чувство повышенной влажности и зуд в области головки полового члена. При осмотре половых органов мужчин чаще всего были выявлены обильные выделения без запаха в области головки полового члена и уретры, а при микроскопическом исследовании – увеличение количества смешанной микробной флоры. При исследовании микрофлоры нижней части уретры и крайней плоти головки полового члена были выявлены БВ-ассоциированные бактерии (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia amnionii*, *Mobiluncus*). Полученные результаты не противоречат данным других исследований [12, 36].

Основными дискуссионными вопросами в настоящее время остаются роль полового партнёра в возникновении рецидивов БВ после проведённой терапии и поддержании условно-патогенной микрофлоры вагинального биотопа, а также необходимость лечения мужчины. Выявленное в нашем исследовании сходство микрофлоры половых органов женщин и их партнёров-мужчин доказывает возможность повторной контаминации БВ-ассоциированными возбудителями после проведённого лечения пациенток, если они проходили терапию без участия их постоянных партнёров.

Обследование микрофлоры половых органов мужчин показало, что состав микроорганизмов, заселяющих уретру, отличается от микробиоценоза кожи полового члена. Микрофлора в образцах уретры оказалась значительно разнообразнее, чем на коже полового члена. Похожие данные были получены группой исследователей в 2018 г. [16].

Проведённое исследование показало не только целесообразность, но и эффективность лечения обоих половых партнёров. У женщин, пролеченных с половыми партнёрами, через 6 мес после терапии количество БВ-ассоциированных бактерий было в ≥ 2 раза меньше, чем у пациенток, которые лечились без партнёров. Кроме того, уменьшение рецидивов БВ при лечении обоих партнёров было статистически значимо.

У мужчин-партнёров женщин с БВ значимо снизилось количество предъявляемых жалоб в 2,3 раза (p = 0,046) и клинических симптомов в 3,5 раза (p = 0,026), улучшилось состояние микрофлоры наружных половых органов. Так, после проведённого лечения было достигнуто значительное снижение роста БВ-ассоциированных бактерий на коже полового члена: *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* и *Mobiluncus* в 3 раза (p = 0,009); *Prevotella* spp. и *Leptotrichia amnionii* в 2 раза (p = 0,046). В уретре в 3 раза реже определялась *Gardnerella vaginalis* (p = 0,046).

Кроме того, следует отметить, что в микробиоме влагалища женщин и половых органах мужчин продолжали персистировать условно-патогенные бактерии, на которые не воздействовала используемая антибактериальная терапия, что могло также привести к развитию рецидивов БВ.

Заключение

Выявление БВ-ассоциированных микроорганизмов у мужчин-партнёров женщин, страдающих БВ, является подтверждающим фактором участия мужчин в поддержании условно-патогенной микрофлоры влагалища их партнёрш. При лечении женщин с БВ без участия их партнёров создаёт риск повторной контаминации условно-патогенными возбудителями, что закономерно впоследствии реализуется рецидивом заболевания. Одновременное лечение женщин и их половых партнёров с помощью системных и местных форм антибактериальной терапии значимо улучшает результаты лечения и в 2,3 раза снижает количество рецидивов БВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):505-23.
2. Kimberly A., Workowski K.A. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015;61(9):759-62.
3. Прилепская В.Н., Мирзабалаева А.К., Кира Е.Ф., Гомберг М.А., Аполихина И.А., Байрамова Г.Р. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.: Российское общество акушеров-гинекологов; 2013.
4. Hilbert D.W., Smith W.L., Paulish-Miller T.E., Chadwick S.G., Toner G., Mordechai E., et al. Utilization of molecular methods to identify prognostic markers for recurrent bacterial vaginosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;86(2):231-42.
5. Lopez-Torres L., Chiappe M., Carcamo C., Garnett G., Holmes K., Garcia P. Prevalence of bacterial vaginosis and associated factors in twenty peruvian cities. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2016;33(3):448-54.
6. Zozaya M., Ferris M.J., Siren J.D., Lillis R., Myers L., Nsuami M.J., et al. Bacterial communities in penile skin, male urethra, and vaginas of heterosexual couples with and without bacterial vaginosis. *Microbiome*. 2016;4:16. doi: 10.1186/s40168-016-0161-6
7. Smart S., Singal A., Mindel A. Social and sexual risk factors for bacterial vaginosis. *Sex Transm Jnfect.* 2004;80(1):58-62.
8. Allswort J.E., Peipert J.F. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(2):113-6.
9. Norris Turner A., Carr Reese P., Snead M.C., Fields K., Ervin M., Kourtis A.P., et al. Recent biomarker-confirmed unprotected vaginal sex, but not self-reported unprotected sex, is associated with recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis.* 2016;43(3):172-6.
10. Sanchez S., Garcia P., Thomas K., Catlin M., Holmes K.K. Intravaginal metronidazole gel versus metronidazole plus nystatin ovules for bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynec*. 2004;191(6):1898-906.
11. Manhart L.E., Gillespie C.W., Lowens M.S., Khosropour C.M., Colombara D.V., Goldenet M.R., et al. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013;56(7):934-42.
12. Swidsinski A., Doerffel Y., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Verstraelen H., Vaneechoutte M., et al. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;70(4):256-63.
13. Nelson D.E., Dong Q., Van der Pol B., Toh E., Fan B., Katz B.P., et al. Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males. *PLoS One*. 2012;7(5):e36298.
14. Gottschick C., Deng Z.L., Vital M., Masur C., Abels C., Pieper D.H., Wagner-Dobler I. The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment. *Microbiome.* 2017;5(1):99.
15. Vestraelen H. Bacterial vaginosis: a sexually enhanced disease. *Int J STD AIDS.* 2008;19(8):575-6.
16. Plummer E.L., Vodstrcil L.A., Danielewski J.A., Murray G.L., Fairley C.K., Garland S.M., et al. Combined oral and topical antimicrobial therapy for male partners of women with bacterial vaginosis: Acceptability, tolerability and impact on the genital microbiota of couples – a pilot study. *PLoS ONE.* 2018;13(1):190-9.
17. Майоров М.В., Жученко С.И., Черняк О.Л. Бактериальный вагиноз: практические аспекты этиологии, диагностики и лечения // *Медицинские аспекты здоровья женщин*. 2014;76(2):55-61. Available at: https://mazg.com.ua/uploads/issues/2014/2(76)/80101349.pdf (Accessed 8 Dec 2020).
18. Thomasson J.L., Gelbard S.M., Scaglione N.J. Bacterial vaginosis: current review with indications for asymptomatic therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(4 Pt 2):1210-7.
19. Vejtorp M., Bollerup A.C., Vejtorp L., Fanoe E., Nathan E., Reiter A. et all. Bacterial vaginosis: a double – blind randomized trial of the effect of treatment of the sexual partner. *Br J Obstet Gynecol*. 1988;95(9):920-6.
20. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.: Российское общество акушеров-гинекологов; 2019.
21. Липова Е.В., Пахомова А.И. Спорный путь половой передачи бактериального вагиноза: pro et contra. Опыт местного лечения препаратом аскорбиновой кислоты // *Terra Medica*. 2015;(1):6-12.
22. Liu C.M., Hungate B.A., Tobian A.A., Serwadda D., Ravel J., Lester R., et al. Male circumcision significantly reduces prevalence and load of genital anaerobic bacteria. *MBio*. 2013;4(2):e00076. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23592260/ (Accessed 8 Dec 2020).
23. Mandar R., Punab M., Borovkova N., Lapp E., Kiiker R., Korrovits P., et al. Complementary seminovaginal microbiome in couples. *Res Microbiol*. 2015;166(5):440-7.
24. Weng S.L., Chiu C.M., Lin F.M., Huang W.C., Liang C., Yang T., et al. Bacterial communities in semen from men of infertile couples: metagenomic sequencing reveals relationships of seminal microbiota to semen quality. *PLoS One.* 2014;9(10):110-52.
25. Ткаченко А.Г., Федотова М.В. Зависимость защитных функций полиаминов Escherichia coli от стрессорных воздействий супероксидных радикалов // *Биохимия.* 2007;72(1):109-16.
26. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Горбунов А.П., Скидан Н.И., Щербакова Н.В., Евстигнеева Н.П. и др. Условно-патогенная микрофлора урогенитального тракта у мужчин с воспалительными заболеваниями мочеиспускательного канала // *Вестник последипломного медицинского образования.* 2010;(2):26-32.
24. Weng S.L., Chiu C.M., Lin F.M., Huang W.C., Liang C, Yang T., et al. Bacterial communities in semen from men of infertile couples: metagenomic sequencing reveals relationships of seminal microbiota to semen quality. *PLoS One.* 2014;9(10):110-52.
27. Golshani M., Taheri S., Eslami G., Suleimani Rahbar A.A., Fallah F., Goudarzi H. Genital tract infection in asymptomatic infertile men and its effect on semen quality. *Iranian J Publ Health*. 2006;35(3):81-4.
28. Amaya-Guio J., Viveros-Carreno D.A., Sierra-Barrios E.M., Martinez-Velasquez M.Y., Grillo-Ardilaet G.F. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD011701. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27696372/ (Accessed 8 Dec 2020)
29. Nelson D.E., Dong Q., Van der Pol B., Toh E., Fan B., Katz B.P., et al. Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males. *PLoS One*. 2012;7(5):362-98.
30. Liu C.M., Hungate B.A., Tobian A.A., Ravel J., Prodger J.L., Serwadda D., et al. Penile microbiota and female partner bacterial vaginosis in Rakai, Uganda. *MBio.* 2015;6(3):e00589. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26081632/ (Accessed 8 Dec 2020)
31. Twin J., Bradshaw C.S., Garland S.M., Fairley C.K., Fethers K., Tabrizi S.N. The potential of metatranscriptomics for identifying screening targets for bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2013;8(9):768-92.
32. Marrazzo J.M., Fiedler T.L., Srinivasan S., Thomas K.K., Liu C., Ko D., et al. Extravaginal reservoirs of vaginal bacteria as risk factors for incident bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2012;205(10):1580-8.
33. Alves P., Castro J., Sousa C., Cereija T.B., Cerca N. Gardnerella vaginalis outcompetes 29 other bacterial species isolated from BV patients in an in vitro biofilm formation model. *J Infect Dis.* 2014;210(4):593-6.
34. Ma B., Forney L.J., Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol.* 2012;66:371-89.
35. Verstraelen H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(1):86-9.

36. Reid G., Brigidi P., Burton J.P., Contractor N., Duncan S., Fargier E., et al. Microbes central to human reproduction. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73(1):1-11.

REFERENCES

1. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):505-23.
2. Kimberly A, Workowski KA. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015;61(9):759-62.
3. Prilepskaya VN, Mirzabalaeva AK, Kira EF, Gomberg MA, Apolikhina IA, Bairamova GR. *Federal Clinical Guidelines*. Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract of women. Moscow: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; 2013. (in Russian)
4. Hilbert DW, Smith WL, Paulish-Miller TE, Chadwick SG, Toner G, Mordechai E, et al. Utilization of molecular methods to identify prognostic markers for recurrent bacterial vaginosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;86(2):231-42.
5. Lopez-Torres L, Chiappe M, Carcamo C, Garnett G, Holmes K, Garcia P. Prevalence of bacterial vaginosis and associated factors in twenty peruvian cities. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2016;33(3):448-54.
6. Zozaya M, Ferris MJ, Siren JD, Lillis R, Myers L, Nsuami MJ, et al. Bacterial communities in penile skin, male urethra, and vaginas of heterosexual couples with and without bacterial vaginosis. *Microbiome*. 2016;4:16. doi: 10.1186/s40168-016-0161-6
7. Smart S, Singal A, Mindel A. Social and sexual risk factors for bacterial vaginosis. *Sex Transm Jnfect.* 2004;80(1):58-62.
8. Allswort JE, Peipert JF. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(2):113-6.
9. Norris Turner A, Carr Reese P, Snead MC, Fields K, Ervin M, Kourtis AP, et al. Recent biomarker-confirmed unprotected vaginal sex, but not self-reported unprotected sex, is associated with recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis.* 2016;43(3):172-6.
10. Sanchez S, Garcia P, Thomas K, Catlin M, Holmes KK. Intravaginal metronidazole gel versus metronidazole plus nystatin ovules for bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynec.* 2004;191(6):1898-906.
11. Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, Khosropour CM, Colombara DV, Goldenet MR, et al. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013;56(7):934-42.
12. Swidsinski A, Doerffel Y, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Verstraelen H, Vaneechoutte M, et al. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;70(4):256-63.
13. Nelson DE, Dong Q, Van der Pol B, Toh E, Fan B, Katz BP, et al. Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males. *PLoS One*. 2012;7(5):e36298.
14. Gottschick C, Deng ZL, Vital M, Masur C, Abels C, Pieper DH, Wagner-Dobler I. The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment. *Microbiome.* 2017;5(1):99.
15. Vestraelen H. Bacterial vaginosis: a sexually enhanced disease. *Int J STD AIDS.* 2008;19(8):575-6.
16. Plummer EL, Vodstrcil LA, Danielewski JA, Murray GL, Fairley CK, Garland SM, et al. Combined oral and topical antimicrobial therapy for male partners of women with bacterial vaginosis: Acceptability, tolerability and impact on the genital microbiota of couples – a pilot study. *PLoS ONE.* 2018;13(1):190-9.
17. Mayorov MV, Zhuchenko SI, Chernyak OL. Bacterial vaginosis: practical aspects of etiology, diagnosis and treatment. *Medical Aspects of Women's Health. Ukrainian Journal*. 2014;76(2):55-61. (in Russian) Available at: https://mazg.com.ua/uploads/issues/2014/2(76)/80101349.pdf Accessed 08 Dec 2020.
18. Thomasson JL, Gelbard SM, Scaglione NJ. Bacterial vaginosis: current review with indications for asymptomatic therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1991;165:1210-17.
19. Vejtorp M, Bollerup AC, Vejtorp L, Fanoe E, Nathan E, Reiter A, et al. Bacterial vaginosis: a double – blind randomized trial of the effect of treatment of the sexual partner. *Br J Obstet Gynecol*. 1988;95(9):920-6.
20. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women. Moscow: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; 2019. (in Russian)
21. Lipova EV, Pakhomova AI. Controversial way of sexual transmission of bacterial vaginosis: pro et contra. Experience of local treatment with ascorbic acid preparation. *Terra Medica. Russian Journal*. 2015;(1):6-12. (in Russian)
22. Liu CM, Hungate BA, Tobian AA, Serwadda D, Ravel J, Lester R, et al. Male circumcision significantly reduces prevalence and load of genital anaerobic bacteria. *MBio*. 2013;4(2):e00076. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23592260/ Accessed 08 Dec 2020.
23. Mandar R, Punab M, Borovkova N, Lapp E, Kiiker R, Korrovits P, et al. Complementary seminovaginal microbiome in couples. *Res Microbiol*. 2015;166(5):440-7.
24. Weng SL, Chiu CM, Lin FM, Huang WC, Liang C, Yang T, et al. Bacterial communities in semen from men of infertile couples: metagenomic sequencing reveals relationships of seminal microbiota to semen quality. *PLoS One.* 2014;9(10):110-52.
25. Tkachenko AG, Fedotova FV. Dependence of protective functions of Escherichia coli polyamines on strength of stress caused by superoxide radicals. *Biochemistry (Moscow)*. 2007;72(1):109-16. (in Russian)
26. Kungurov NV, Gerasimova NM, Gorbunov AP, Skidan NI, Shcherbakova NV, Evstigneeva NP, et al. Conditionally pathogenic microflora of the urogenital tract in men with inflammatory diseases of the urethra. *Journal of Postgraduate Medical Education. Russian Journal.* 2010;(2):26-32. (in Russian)
27. Golshani M, Taheri S, Eslami G, Suleimani Rahbar AA, Fallah F, Goudarzi H. Genital tract infection in asymptomatic infertile men and its effect on semen quality. *Iranian J Publ Health*. 2006;35(3):81-4.
28. Amaya-Guio J, Viveros-Carreno DA, Sierra-Barrios EM, Martinez-Velasquez MY, Grillo-Ardilaet GF. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD011701. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27696372/ Accessed 08 Dec 2020
29. Nelson DE, Dong Q, Van der Pol B, Toh E, Fan B, Katz BP, et al. Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males. *PLoS One*. 2012;7(5):362-98.
30. Liu CM, Hungate BA, Tobian AA, Ravel J, Prodger JL, Serwadda D, et al. Penile microbiota and female partner bacterial vaginosis in Rakai, Uganda. *MBio.* 2015;6(3):e00589. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26081632/ Accessed 8 Dec 2020
31. Twin J, Bradshaw CS, Garland SM, Fairley CK, Fethers K, Tabrizi SN. The potential of metatranscriptomics for identifying screening targets for bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2013;8(9):768-92.
32. Marrazzo JM, Fiedler TL, Srinivasan S, Thomas KK, Liu C, Ko D, et al. Extravaginal reservoirs of vaginal bacteria as risk factors for incident bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2012;205(10):1580-8.
33. Alves P, Castro J, Sousa C, Cereija TB, Cerca N. Gardnerella vaginalis outcompetes 29 other bacterial species isolated from BV patients in an in vitro biofilm formation model. *J Infect Dis.* 2014;210(4):593-6.
34. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol.* 2012;66:371-89.
35. Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(1):86-9.
36. Reid G, Brigidi P, Burton JP, Contractor N, Duncan S, Fargier E, et al. Microbes central to human reproduction. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73(1):1-11.

Оригинальная статья

КОСМЕТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Иконникова Е.В.[1,2], Круглова Л.С.[1,2], Мантурова Н.Е.[2,3], Петрий М.А.[1]

Сравнительное исследование эффективности и безопасности инъекционной комбинированной терапии келоидных и гипертрофических рубцов 5-фторурацилом и бетаметазоном

[1]ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;

[2]АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва, Россия;

[3]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

***ОБОСНОВАНИЕ**. Лечение келоидных и гипертрофических рубцов является сложной задачей, так как существующие методы терапии не всегда приводят к оптимальному результату и нередко сопровождаются осложнениями и требуют применения дорогостоящего оборудования.*

***ЦЕЛЬ** – исследовать эффективность и безопасность внутрирубцового введения комбинации 5-фторурацила (5-FU) и бетаметазона для лечения келоидных и гипертрофических рубцов.*

***МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В исследовании участвовали 26 пациентов, разделённых на две равные группы. Пациентам группы А проводили внутрирубцовые инъекции бетаметазона, пациентам группы В – комбинацию 5-FU и бетаметазона. Курс лечения включал 3 инъекции с интервалом 3 нед. Оценку состояния рубцов проводили до лечения, на 3-й и 6-й нед во время лечения, через 4 и 16 нед после курса лечения. Динамика состояния рубцов оценивалась по среднему снижению высоты и плотности рубца, изменению субъективных ощущений, наличию или отсутствию осложнений.*

***РЕЗУЛЬТАТЫ.** Через 4 нед после окончания терапии суммарная эффективность снижения начальной высоты рубца была выше в группе В у 10 (76,9 %) пациентов, чем в группе А у 6 (46,1%). При сравнении отдалённых результатов через 16 нед после проведённого лечения у 92,3% пациентов группы В и 53,8% пациентов группы А отмечалось прекращение роста рубца, его уплощение и размягчение, исчезновение зуда и болезненных ощущений, сглаживание контура рубца, уменьшение цветовой границы между рубцом и окружающими тканями.*

***ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Комбинация бетаметазона с 5-FU является более безопасной и эффективной, чем монотерапия бетаметазоном или 5-FU при лечении келоидных и гипертрофических рубцов, с более быстрым и выраженным уменьшением высоты и плотности рубца, эритемы, субъективных ощущений. Данный метод терапии характеризуется более низкой частотой рецидивов даже при длительном наблюдении. Статья представляет интерес для практикующих косметологов, дерматологов и пластических хирургов.*

Ключевые слова: *рубцы; лечение; гипертрофические рубцы; келоидные рубцы; 5-фторурацил; бетаметазон.*

Для цитирования: Иконникова Е.В., Круглова Л.С., Мантурова Н.Е., Петрий М.А. Сравнительное исследование эффективности и безопасности инъекционной комбинированной терапии келоидных и гипертрофических рубцов 5-фторурацилом и бетаметазоном // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2020;23(6):432–442.
DOI: https://doi.org/10.17816/dv47094

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

Поступила 23.12.2020
Принята к печати 29.01.2021

Для корреспонденции:
Иконникова Евгения Владимировна, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, 121359, г. Москва, Россия. E-mail: evikonnikova@bk.ru

For correspondence:
Ikonnikova Evgeniya Vladimirovna, Associate Professor, the Department of Dermatology and Cosmetology of Central State Medical Academy General Management Department of the President of the Russian Federation, Moscow, 121359, Russian Federation. E-mail: evikonnikova@bk.ru

Information about authors:
Ikonnikova Evgeniya V., http://orcid.org/0000-0002-8813-9132; Kruglova Larisa S., http://orcid.org/0000-0002-5044-5265;
Manturova Natalia E., http://orcid.org/0000-0003-4281-1947; Petrii Marina A., http://orcid.org/0000-0003-2559-1719

DOI: https://doi.org/10.17816/dv47094

Original article

Ikonnikova E.V.[1,2], Kruglova L.S.[1,2], Manturova N.E.[2,3], Petrii M.A.[1]

A comparative study of the effectiveness and safety of injectable combination therapy of keloid and hypertrophic scars with 5-fluorouracil and betamethasone

[1]Central State Medical Academy General Management Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

[2]Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russian Federation;

[3]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: *The treatment of keloid and hypertrophic scars is difficult given the lack of a universally recognized method of therapy for their reliable removal. Standard methods of treatment often give unpredictable results, are accompanied by various complications, and require the use of expensive equipment.*
AIM: *To investigate the efficacy and safety of intralesional injection of a combination of 5-fluorouracil (5-FU) and betamethasone for the treatment of keloids and hypertrophic scars.*
MATERIALS AND METHODS: *The study involved 26 patients who were divided into two equal groups. Patients in group A received intralesional injections of betamethasone, and those in group B received 5-FU and betamethasone. Three injections were performed with an interval of 3 weeks. The scars were assessed at the beginning of the treatment, on the 3rd and 6th week during the treatment, and 4 and 16 weeks after the end of the treatment. The dynamics of scar condition was evaluated by the average decrease in the scar height and density, changes in subjective sensations, and the presence or absence of complications.*
RESULTS: *At 4 weeks after the end of the therapy, the total effectiveness of reducing the initial scar height was significantly higher in group B (10 patients; 76.9%) than in group A (6; 46.1%). In the comparison of long-term results at 16 weeks after treatment, 92.3% of the patients from group B and 53.8% of the patients from group A showed cessation of scar growth, flattening and softening, diminished itching and pain, smoothing of the scar contour, and a decrease in the color of the border between the scar and surrounding tissues.*
CONCLUSIONS: *The combination of betamethasone with 5-FU is safer and more effective than monotherapy with betamethasone or 5-FU in the treatment of keloid and hypertrophic scars, with a faster and more pronounced decrease in the height and density of the scar, erythema, and subjective sensations. This mode of therapy is characterized by a low relapse rate with prolonged follow-up. The article is of interest to practicing cosmetologists, dermatologists, and plastic surgeons.*

K e y w o r d s : *hypertrophic scars; keloid scars; 5-fluorouracil; betamethasone.*

For citation: Ikonnikova EV, Kruglova LS, Manturova NE, Petrii MA. A comparative study of the effectiveness and safety of injectable combination therapy of keloid and hypertrophic scars with 5-fluorouracil and betamethasone. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(6):432–442. (in Russian) DOI: https://doi.org/10.17816/dv47094

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

Received 23 Dec 2020
Accepted 29 Jan 2021

Обоснование

Рубец – плотное соединительнотканное образование, возникающее в результате репаративной регенерации как исход воспалительного процесса или травматизации. Заживление раны с образованием рубца представляет собой ответ на повреждение кожных покровов и слизистых оболочек, который может быть как физиологическим, так и патологическим [1]. Формирование рубцовой ткани, структурно и функционально отличающейся от той, которую она замещает, свойственно только млекопитающим, в то время как низшие позвоночные и беспозвоночные обладают возможностью полной регенерации [2]. Процесс образования рубцов как эволюционный механизм способствует восстановлению повреждённых тканей и препятствует развитию инфекционных осложнений [2].

Повреждение кожных покровов запускает каскад нейрогуморальных механизмов, основной целью которых является восстановление гомеостаза организма через закрытие раневого дефекта. Чем быстрее происходит восстановление целостности кожи, тем выше вероятность заживления без рубца или с образованием эстетически приемлемого рубца [3].

Физиологический ответ, возникающий при повреждении кожных покровов, состоит из последовательных взаимосвязанных фаз – воспаления, пролиферации и ремоделирования [4].

Первая фаза заживления – фаза воспаления – начинается с момента фактического нарушения целостности кожных покровов и длится в течение первых 48–72 ч [5]. В этот период происходит высвобождение медиаторов воспаления, создающих основу для последующего образования грануляционной ткани. Первоначальное повреждение тканей вызывает кровотечение в раневое пространство. Дальнейшее взаимодействие клеток крови, коллагеновых волокон и тканевого фактора, агрегация тромбоцитов активизируют внешние и внутренние процессы свёртывания крови и способствуют гемостазу [6]. В ходе активации фактора свёртывания крови XII (фактора Хагемана) при его контакте с коллагеном высвобождаются белковые комплексы – калликреин

и высокомолекулярный кининоген, которые стимулируют классический путь системы комплемента [7]. Затем наблюдается активное высвобождение анафилатоксинов (C3a, C4a, C5a) – активных фрагментов системы комплемента, что приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки и хемотаксису лейкоцитов [6, 7]. При разрушении тромбоцитов выделяется множество факторов роста, в том числе трансформирующий фактор роста β1, эпидермальный фактор роста типа I и тромбоцитарный фактор роста, которые способствуют миграции нейтрофилов и моноцитов в раневую область [6, 8]. В ранней фазе заживления раны нейтрофилы обеспечивают фагоцитоз инородных частиц и бактерий, а также продуцируют медиаторы воспаления, под действием которых активизируются макрофаги, происходит стимуляция процессов клеточной трансформации и пролиферации. Исчезновение нейтрофилов из раневого пространства свидетельствует об окончании ранней воспалительной фазы заживления раны. К концу острой воспалительной реакции мигрировавшие из кровотока моноциты становятся макрофагами и служат источником факторов роста и провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухолей альфа, интерлейкинов и факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующие факторы роста (TGF-бета и TGF-альфа); привлекают к месту повреждения тканевые фибробласты, что свидетельствует о начале пролиферативной фазы воспаления, и стимулируют дальнейшую клеточную трансформацию и пролиферацию. Длительная и чрезмерно выраженная воспалительная фаза может способствовать усиленному рубцеванию [8, 9].

Вторая фаза заживления раны – стадия пролиферации – может начаться уже в 1-ю неделю после травмы и длиться до 2–4 нед. Фаза характеризуется активацией процессов ангиогенеза, реэпителизации и синтеза коллагена, что в конечном итоге приводит к образованию свежей грануляционной ткани, в которой содержание коллагена типа III превалирует над коллагеном типа I [3, 10]. Высвобождаемые макрофагами факторы роста тромбоцитов (PDGF) и TGF-b активируют фибробласты, которые синтезируют экстрацеллюлярный матрикс, состоящий главным образом из протеогликанов, гиалуроновой кислоты, коллагена, эластина и фибронектина. Именно внеклеточный матрикс является критически важным элементом процесса заживления раны. По мере образования грануляций и появления излишков коллагенового матрикса количество клеток уменьшается путём апоптоза. Миграции кератиноцитов в область раневого пространства и эпителизации, которая начинается уже через несколько часов после травмы, способствуют процессы активации фибринолиза и усиливающееся натяжение краёв раны [4, 9].

В заключительной фазе физиологического процесса заживления раны – ***фазе ремоделирования,*** *или* ***созревания***, – происходит окончательная реорганизация экстрацеллюлярного матрикса, при которой коллаген типа III превращается в коллаген типа I, что в итоге приводит к сокращению площади исходной раны. Длительность данной фазы составляет от 6 мес до 1 года и более [3]. В норме при созревании рубцовой ткани наблюдается равновесие между процессами разрушения временного матрикса и синтеза коллагена, что играет основополагающую роль в восстановлении поврежденных тканей и формировании нормотрофического рубца [3, 10]. С одной стороны, фибробластами синтезируются сократительные белки, внеклеточный матрикс и коллаген, с другой – фибробласты, тучные клетки, клетки эндотелия и макрофаги выделяют матриксные металлопротеиназы, необходимые для разрушения и перестройки первично сформированных структур. Таким образом, дисбаланс между процессами синтеза и разрушения может привести к чрезмерному рубцеванию и образованию патологических рубцов [3, 6, 10].

Сегодня общепринятой является классификация, согласно которой выделяют физиологические (нормотрофические, гипотрофические, атрофические) и патологические (гипертрофические, келоидные) рубцы [11]. Кроме того, морфологически келоидные рубцы делят на активные (растущие, фибробластические) и неактивные (стабилизированные, фиброзные) [12].

Среди всех пациентов, обращающихся к специалистам дерматологического и косметологического профиля, доля пациентов с рубцовыми дефектами кожи достигает 22–25% [13], из них ведущее место занимают рубцы со значительно выраженными косметическими дефектами – гипертрофические и келоидные [14]. Патологические рубцовые деформации наблюдаются у 4,5–21,5% людей и могут формироваться как спонтанно, так и в результате повреждений кожи (послеоперационные, посттравматические, послеожоговые, как следствие разрешения некоторых дерматозов и др.) [15].

Наличие патологических рубцов, особенно в случае их расположения в области лица или иных открытых участков тела, оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни, приводит к психоэмоциональной дезадаптации в виде снижения самооценки, формирования различных психологических и психосоматических расстройств, а в некоторых случаях сопряжено с анатомо-функциональными нарушениями и инвалидизацией [15, 16].

Оценка показателей качества жизни 95 пациентов в возрасте от 14 до 45 лет с постэруптивными келоидными и гипертрофическими рубцами, сформированными на месте разрешения элементов акне, показала, что до лечения качество жизни было низким

более чем у половины из них [15]. Снижение было достоверно более значимым у женщин по сравнению с мужчинами, особенно в возрастной группе 31–45 лет. Локализация элементов на лице и шее ухудшала качество жизни вне зависимости от пола и была более значимой, чем при другом топическом расположении процесса. У женщин показатель качества жизни не зависел от количества рубцов и был стабильно низким, а у мужчин снижался в 2,9 раза при наличии множественных элементов. После лечения показатели качества жизни значительно улучшались [15].

Гипертрофические рубцы представляют собой плотные куполообразные рубцовые тяжи различных размеров с гладкой или бугристой поверхностью, выступающие над уровнем окружающей кожи, но не выходящие за границы первичного повреждения [3, 11]. Свежие рубцы часто имеют ярко-красную окраску, но со временем бледнеют и становятся светло-розовыми или цвета нормальной кожи. По краям гипертрофических рубцов нередко наблюдается гиперпигментация. Формирование рубцов происходит в период между 4-й и 8-й нед после первичного повреждения тканей, увеличение в размерах – в течение последующих 6–10 мес, при этом часто в течение первого года рубцы регрессируют [17, 18]. Гипертрофические рубцы наиболее часто локализуются в областях, на которых процессы регенерации замедленны (передняя стенка грудной клетки, молочные железы), а также в анатомических зонах, участвующих в движениях (разгибательные поверхности суставов), подверженных механическим нагрузкам. К образованию гипертрофических рубцов предрасполагают следующие факторы: большие размеры первичного раневого дефекта и постоянная травматизация, особенно если рубцы расположены параллельно направлению сокращения мышц [17–19].

Гистологически гипертрофические рубцы представлены преимущественно коллагеном типа III и большим количеством узелковых уплотнений, содержащих миофибробласты, экстрацеллюлярный коллагеновый филамент и мукополисахариды. В гипертрофических рубцах отсутствуют зоны незрелой соединительной ткани и гигантские фибробласты, но выявляются эластиновые волокна [14].

Келоидные рубцы имеют вид чётко очерченных плотных опухолевидных разрастаний соединительной ткани, для которых характерен векторный рост не только вверх, но и по периферии, выходящий за границы первоначального повреждения. Такие рубцы спонтанно не регрессируют и имеют выраженную тенденцию к рецидивам после эксцизии [3, 17, 20]. Цвет келоидных рубцов может варьировать от ярко-красного, розового или лилового до тёмно-бордового при полном отсутствии микрорельефа кожи. Для таких рубцов характерно развитие спустя несколько месяцев после заживления раны (не ранее чем через 3 мес после повреждения ткани), которое может продолжаться в течение длительного времени (чаще до 3 лет) [20]. Согласно современным представлениям, ключевую роль в возникновении и формировании келоидных рубцов играет генетическая предрасположенность, хотя на сегодняшний день не идентифицирован какой-либо определенный ген или набор генов, отвечающий за развитие келоидов [21]. Келоидные рубцы, в том числе спонтанные, развиваются преимущественно в определённых анатомических областях – «келоидоопасных» зонах – в области грудины, верхнего плечевого пояса, задней поверхности шеи, по срединной линии организма, на мочках ушных раковин, щеках, коленях [22]. В отличие от гипертрофических рубцов, в процессе роста келоида наблюдаются зуд, жжение, резкое покалывание, что, вероятно, связано с наличием большого количества тучных клеток [3, 17, 18, 20].

Келоидная ткань в основном состоит из дезорганизованного коллагена I и III типа, представленного бледно-окрашенными гипоциркулярными пучками без узелков или избытка миофибробластов [23]. Отмечается увеличение количества гиалуроновой кислоты, что ведёт к набуханию коллагеновых волокон и является признаком незрелой соединительной ткани. Отсутствие плазматических клеток в рубце расценивают как нарушение иммунологической реакции организма. Келоиды, по сравнению с обычными рубцами, содержат меньшее количество капилляров; крупные перициты плотно прилегают к их базальной мембране [20, 23]. Эндотелиальные клетки в разрушающихся капиллярах идентичны полибластам. В старых келоидных рубцах васкуляризация постепенно нормализуется, но даже через 10 лет в келоиде сохраняются участки молодой соединительной ткани [14].

В настоящее время существует большой выбор методов терапии рубцовых деформаций, отличающихся широким спектром воздействия. Необходимость проведения терапии определяется выраженностью эстетических нарушений и субъективной симптоматики, а также функциональной недостаточностью участков тела, подвергшихся рубцеванию, которая может значительно влиять на качество жизни и приводить к инвалидизации пациентов [24]. Выбор метода и характера терапевтического вмешательства должен быть строго индивидуальным, с учётом сроков формирования, локализации, глубины и размеров повреждений, а также возраста пациента и ответа на лечение [25, 26]. Для лечения пациентов с келоидными и гипертрофическими рубцами целесообразно применять комбинированные методики [27].

Спектр вариантов лечения включает *хирургические методы* (иссечение; переориентация рубцов – Y-, Z- и W-пластика; имплантация жировой ткани),

использование техник перемещения (треугольников, лоскутов, экспандеров, и др.) [28]; *лазерные методики* (CO_2-аблятивная дермабразия, фракционный абляционный и неабляционный фототермолиз и др.) [29, 30], также применяют *криодеструкцию* [31], *физиотерапевтические методы* (лекарственный форез, ультразвук) [16, 32], лучевую терапию (Букки-терапия) [12] и другие методы (тканевая терапия, применение давящих повязок, силиконовых пластырей, компрессионного белья) [33]. Медикаментозная терапия включает инъекционные методы (внутрирубцовые инъекции глюкокортикоидов; цитостатиков – 5-фторурацил; гиалуронидазы; интерферонов; препаратов плаценты, плазмы), а также наружную аппликационную терапию (силиконы, ферментные, иммуномодулирующие средства и др.) [3, 34].

Современный арсенал лекарственных средств, используемых в терапии гипертрофических и келоидных рубцов, включает препараты различных фармакологических групп, воздействующих на определённые звенья патогенеза рубцевания. Так, с 1960-х годов и по настоящее время кортикостероиды, такие как бетаметазон (Дипроспан) и триамцинолон, являются основными лекарственными средствами для лечения патологических рубцов [35]. S. Xu и соавт. [36] доказали, что терапевтический эффект кортикостероидов при их внутрирубцовом введении достигается за счёт ингибирования синтеза медиаторов воспаления, подавления пролиферации и биосинтеза фибробластов, а также индукции апоптоза, что в свою очередь уменьшает образование гликозаминогликанов и коллагена в процессе заживления ран.

При введении глюкокортикоидов в рубцовую ткань отмечается уменьшение зуда, размягчение и уплощение рубца [37]. Однако следует отметить, что кортикостероиды могут вызывать апоптоз фибробластов и в здоровой коже. Следовательно, неправильное введение глюкокортикоидов и неравномерная диффузия препарата в тканях могут вызывать атрофию участков здоровой кожи, а также приводить к появлению системных побочных эффектов [38]. Кроме того, частота рецидивов при лечении инъекционными глюкокортикоидами в виде монотерапии остаётся высокой. При длительном наблюдении было показано, что она может достигать 50% [39]. Именно поэтому данный метод лечения следует использовать в комбинации с другими терапевтическими мероприятиями.

На сегодняшний день имеется информация об успешном использовании в терапии келоидных и гипертрофических рубцов противоопухолевого цитостатика – 5-фторурацила (5-FU) [40, 41]. Ещё в 1984 г. M. Blumenkranz и соавт. [42] доказали, что 5-FU способен активно ингибировать процессы пролиферации в рубцовой ткани. В 1999 г. Р. Фитцпатрик впервые использовал 5-FU для лечения патологических рубцов [43].

Основным механизмом действия 5-FU является ингибирование синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты путём воздействия на синтазу тимина, что приводит к подавлению чрезмерного роста фибробластов [35]. Кроме того, эффект 5-FU является дозозависимым. Однако следует отметить, что введение высоких доз 5-FU часто приводит к пигментации, изъязвлениям, боли и другим побочным реакциям [44]. В настоящее время данный метод предложен в качестве альтернативы инъекциям глюкокортикоидов в резистентных к лечению случаях и находится на стадии изучения [37].

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность комбинированного метода лечения гипертрофических и келоидных рубцов, включающего внутритканевое введение цитостатика (5-FU) и пролонгированного глюкокортикостероида (бетаметазона), в сравнении с монотерапией бетаметазоном.

Материал и методы

Проведено сравнительное исследование с участием 26 пациентов в возрасте от 18 до 48 лет (18 женщин и 8 мужчин) с гипертрофическими (n = 16) и келоидными (n = 10) рубцами, средний размер рубцов обоих типов составлял от 7 до 28 мм в диаметре, средняя высота рубцов – 3 мм, возраст рубцовой ткани – не менее 1 года. У всех пациентов присутствовали субъективные ощущения различной степени интенсивности (зуд, тянущие ощущения, болезненность при прикосновении или движении). Критерии исключения: беременность, период лактации, инфекционно-воспалительные заболевания, приём ретиноидов или анаболических стероидов; аутоимунные, нервно-мышечные и сердечно-сосудистые заболевания; предшествующее лечение рубцов сроком менее 6 мес до начала исследования.

Все пациенты были разделены на две равные группы в зависимости от метода терапии: 1-я группа – внутрирубцовое введение бетаметазона (8 пациентов с гипертрофическими рубцами, 5 – с келоидными рубцами), 2-я группа – внутрирубцовое введение комбинации 5-FU и бетаметазона в пропорции 1:10 (8 пациентов с гипертрофическими рубцами, 5 – с келоидными рубцами).

Пациентам каждой из групп было проведено по 3 процедуры внутриочагового введения лекарственных веществ с интервалом 1 раз в 3 нед.

Инъекции проводили с помощью иглы 27–30 G непосредственно в ткань рубца (средняя глубина инъекции 4 мм под наклоном 45°) до лёгкого побледнения рубцовой ткани. Максимальный объём вводимого лекарственного препарата за одну процедуру не превышал 1,5 мл.

DOI: https://doi.org/10.17816/dv47094

Оценку состояния рубцов проводили до лечения, на 3-й и 6-й нед во время лечения, через 4 и 16 нед после лечения. Динамику состояния рубцов оценивали по среднему снижению высоты и плотности рубца, изменению субъективных ощущений, наличию или отсутствию осложнений.

Рубцы оценивали с помощью адаптированной пятибалльной шкалы IGA (Investigators Global Assessment), где 0 – отсутствие улучшения (нет уменьшения высоты рубца), 1 – незначительное улучшение (уменьшение высоты рубца на 0–25%), 2 – удовлетворительное состояние (снижение высоты рубца на 26–50%), 3 – хорошее (снижение высоты рубца на 51–75%), 4 – отличное (снижение высоты рубца на 76–100%) (**табл. 1**). Также по пятибалльной шкале (адаптированная шкала IGA) оценивали динамику эритемы, плотности и зуда (**табл. 2–4**). Дополнительно проводили оценку эффективности терапии по шкале эстетического улучшения GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale) (**табл. 5**).

Таблица 1

Оценка динамики высоты рубца (адаптированная шкала IGA)

Количество баллов	Определение
0 – отсутствие улучшения	Нет уменьшения высоты рубца
1 – незначительное улучшение	Снижение высоты рубца на 0–25%
2 – удовлетворительное улучшение	Снижение высоты рубца на 26–50%
3 – хорошее улучшение	Снижение высоты рубца на 51–75%
4 – отличное улучшение	Снижение высоты рубца на 76–100%

Таблица 2

Оценка динамики интенсивности эритемы (адаптированная шкала IGA)

Количество баллов	Определение
0 – чистая кожа	Признаки эритемы отсутствуют
1 – почти чистая кожа	Едва определяемая эритема
2 – слабовыраженная эритема	Слабая эритема
3 – умеренная эритема	Умеренная эритема
4 – сильная эритема	Сильно выраженная эритема
5 – очень сильная эритема	Очень сильно выраженная эритема

Таблица 3

Оценка динамики изменения плотности рубца (адаптированная шкала IGA)

Количество баллов	Определение
0 – отсутствие уплотнения	Признаки уплотнения кожи отсутствуют
1 – уплотнение практически отсутствует	Едва определяемое уплотнение
2 – слабовыраженное уплотнение	Слабое уплотнение
3 – умеренная плотность	Умеренная плотность
4 – сильная плотность	Сильно выраженная плотность
5 – очень сильная плотность	Очень сильно выраженная плотность

Таблица 4

Оценка динамики интенсивности зуда (адаптированная шкала IGA)

Количество баллов	Определение
0 – субъективные ощущения отсутствуют	Зуд полностью отсутствует
1 – субъективные ощущения минимальные	Едва заметное ощущение зуда
2 – слабовыраженный зуд	Слабое ощущение зуда
3 – умеренный зуд	Умеренное ощущение зуда
4 – сильный зуд	Сильно выраженное ощущение зуда
5 – очень сильный зуд	Очень сильно выраженное ощущение зуда

Таблица 5

Общая шкала эстетического улучшения (Global Aesthetic Improvement Scale, GAIS)

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

В течение всего периода лечения проводилось наблюдение за развитием осложнений (болезненность, отёк, эритема, гипопигментация, гиперпигментация, инфицирование).

Критериями эффективности проведённой терапии являлось снижение высоты и плотности рубца более чем на 50% от их исходного состояния через 4 нед после окончания лечения.

Результаты

Большинство рубцов у пациентов в обеих группах были вызваны травмой (в том числе удаление доброкачественных новообразований), ожогом, пирсингом, локализованными преимущественно на коже туловища (69,2%), верхних и нижних конечностях (19,2%), шее (7,7%), мочках ушей (7,7%).

В ходе клинических наблюдений было отмечено, что у 7 (53,8%) пациентов во 2-й группе уже после первой инъекции комбинации 5-FU и бетаметазона значительно изменилась плотность рубцов, как гипертрофических, так и келоидных. При выполнении повторной инъекции (2-й сеанс терапии) игла легче входила в рубцовую ткань, и его инфильтрация достигалась при существенно меньшем давлении, что позволяло лекарственному препарату наиболее равномерно распространяться в очаге. У пациентов 1-й группы изменения плотности рубца были отмечены только после 2-й и 3-й процедур (уменьшение высоты рубца и его плотности при пальпации, сокращение эритемы).

Через 4 нед после проведённой терапии суммарная эффективность уменьшения начальной высоты рубцов обоих видов была достоверно выше во 2-й группе – 10 (76,9%) пациентов, чем в 1-й – 6 (46,1%).

При анализе результатов комплексной и монотерапии в сроки 16 нед после терапии у 12 (92,3%) пациентов 2-й группы и 7 (53,8%) 1-й группы отмечалось прекращение роста рубца, его уплощение и размягчение, исчезновение зуда и болезненных ощущений, сглаживание контура рубца, уменьшение цветовой границы между рубцом и окружающими тканями. Наиболее быстрая положительная динамика наблюдалась у пациентов с гипертрофическими рубцами в 1-й группе; во 2-й сроки ответа на проводимую терапию не имели существенных различий между обоими видами рубцов.

Общая частота осложнений в 1-й группе составила 53,8% (7 пациентов), включая формирование атрофического рубца (западение на месте гипертрофического/келоидного рубца), телеангиэктазии и дисхромию. В то время как во 2-й группе общая частота осложнений составила 30,7% (4 пациента), включая атрофические изменения кожи в области рубца, гиперпигментацию и телеангиэктазии.

Частота возобновления роста рубца после периода наблюдения в течение 16 нед оказалась выше в 1-й группе, чем во 2-й (38,4 против 23,1%). Среднее время возобновления роста рубца составляло 8 нед.

Оценка пациентами эффективности проведённого лечения по результатам данных шкалы GAIS показала, что бóльшая часть пациентов, получившая комбинированную терапию, была удовлетворена результатом: 11 (84,6%) пациентов оценили результат на 3 балла, 1 (7,6%) – на 2 балла, 1 (7,6%) – на 1 балл.

Статистически значимой разницы между оценкой врача и пациентов не отмечалось ($p < 0,01$).

Клинические случаи (2-я группа)

Пациентка М., 19 лет, обратилась на приём по поводу келоидного рубца на коже шеи, возникшего после укуса насекомого и последующей травматизации (экскориации) 6 лет назад (**рис. 1**, *а*). Отмечались изменение субъективных ощущений в сторону их усугубления (зуд, болезненность), уплотнение и отёк рубца в зависимости от фазы менструального цикла (2-я фаза). В анамнезе: наружная и инъекционная терапия глюкокортикоидами, силиконовыми пластырями, ферментными наружными средствами без выраженного эффекта. По окончании комбинированной терапии у пациентки отмечалось значительное улучшение внешнего вида рубца и полная редукция субъективных ощущений (**рис. 1**, *б*). При последующем наблюдении через 16 нед возобновления роста рубцов не отмечалось.

Пациентка Р., 24 года, обратилась на приём по поводу келоидного рубца на коже паховой области, возникшего 1,5 года назад после удаления доброкачественного новообразования (**рис. 2**, *а*). После окончания терапии наблюдалось значительное уплощение и размягчение рубцовой ткани. Через 16 нед последующего наблюдения была отмечена ещё более выраженная положительная динамика внешнего вида рубца (**рис. 2**, *б*).

Пациентка А., 34 года, обратилась на приём по поводу гипертрофического рубца на коже живота, образовавшегося после удаления доброкачественного новообразования 7 мес назад (**рис. 3**, *а*). Через 4 нед после окончания терапии наблюдалось уплощение, размягчение рубцовой ткани, уменьшение выраженности гиперпигментации (**рис. 3**, *б*).

Заключение

На основании клинических наблюдений, представленных в данной статье, а также по данным оценки врача и пациента, можно заключить, что комбинация бетаметазона с 5-FU является более безопасной и эффективной, чем монотерапия бетаметазоном при лечении келоидных и гипертрофических рубцов, с более быстрым и выраженным

DOI: https://doi.org/10.17816/dv47094

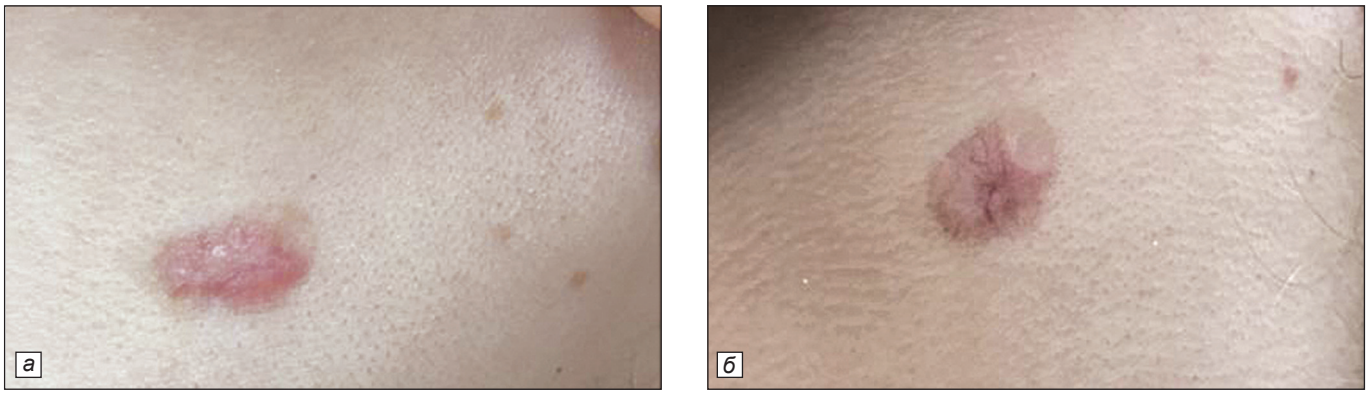


Рис. 1. Пациентка М., 19 лет. Келоидный рубец на коже шеи: *а* – до лечения; *б* – через 4 нед после окончания комбинированной терапии (Дипроспан + 5-FU).

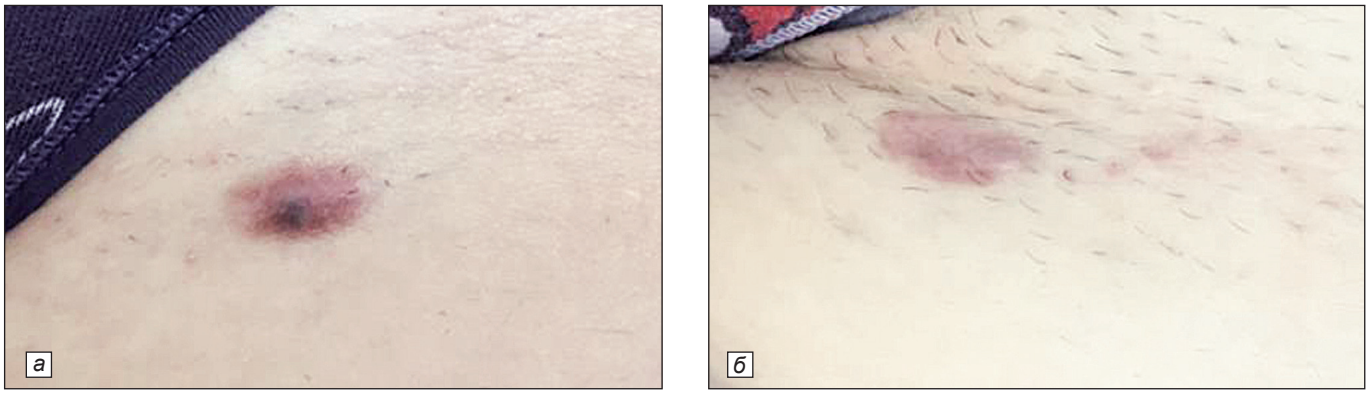


Рис. 2. Пациентка Р., 24 года. Келоидный рубец на коже паховой области: *а* – до лечения; *б* – через 16 нед после окончания комбинированной терапии (Дипроспан + 5-FU).

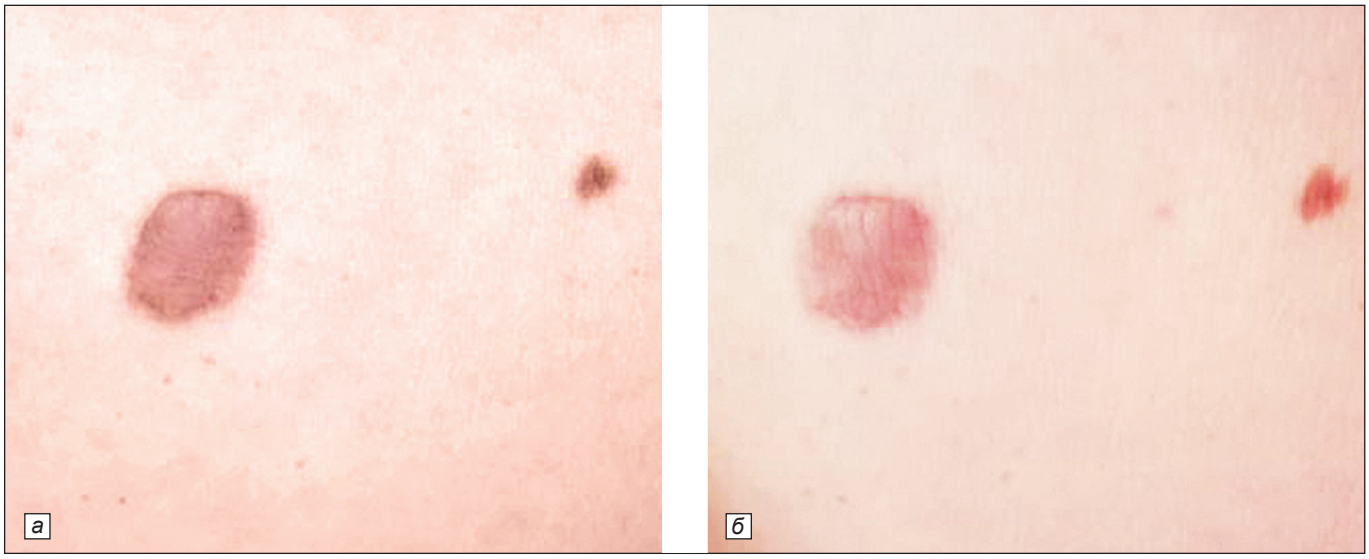


Рис. 3. Пациентка А., 34 года. Гипертрофический рубец на коже живота: *а* – до лечения; *б* – через 4 нед после окончания комбинированной терапии (Дипроспан + 5-FU).

уменьшением высоты и плотности рубца, эритемы, субъективных ощущений. При использовании данного метода лечения отмечается также более низкая частота рецидивов по сравнению с монотерапией.

Для более глубокого понимания эффективности и безопасности комбинированной терапии (бетаметазон + 5-FU) при лечении келоидных или гипертрофических рубцов представляется целесообразным проведение дальнейших исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гришенкова Л.Н., Горбачев Ф.А., Анищенко С.Л., Кузьмичев В.А., Саврасова Н.А., Меркулова Е.П. *Переломы костей средней зоны лица: судебно-медицинская экспертиза*: учебное пособие. Минск: Вышэйшая школа; 2015.
2. Bayat A., McGrouther D.A., Ferguson M.W. Skin scarring. *BMJ*. 2003;326(7380):88-92. doi: 10.1136/bmj.326.7380.88.
3. Стенько А.Г., Талыбова А.М., Круглова Л.С., Корчажкина Н.Б. Применение конъюгированной гиалуронидазы для профилактики и лечения рубцовых деформаций // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2018;(1):114-9.
4. Berman B., Maderal A., Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatol Surg*. 2017;1:3-18. doi: 10.1097/DSS.0000000000000819
5. Максимова Н.В., Люндуп А., Любимов Р.О., Мельниченко Г.А., Николенко В.Н. Патофизиологические аспекты заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы // *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2014;(11-12):110-7.
6. Жидкова Ю.Ю., Пеньевская Н.А., Степанова Э.Ф. Предпосылки к совершенствованию фармакопрофилактики гипертрофических и келоидных рубцов // *Научные ведомости Белгородского государственного университета.* Серия: Медицина. Фармация. 2012:1-12.
7. Счастливцев И.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Мкртычев Д.С. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория // *Медицинский совет*. 2019;(16):72-7. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-72-77
8. Gauglitz G.G., Korting H.C., Pavicic T., Ruzicka T., Jeschke M.G. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med.* 2011;17(1-2):113-25. doi: 10.2119/molmed.2009.00153
9. Lee H.J., Jang Y.J. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):711. doi: 10.3390/ijms19030711
10. Круглова Л.С., Течиева С.Г., Стенько А.Г., Шматова А.А. Современный взгляд на инновационные методы терапии патологических рубцовых деформаций // *Клиническая дерматология и венерология*. 2014;5:105-117.
11. Озерская О.С. Рубцы кожи // *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* 2004;(4):50-8.
12. Подлящук Е.Л., Голова В.П. Букки-терапия в дерматокосметологии // *Радиология и практика*. 2009;(4):26-30.
13. Курганская И.Г. Комплексная коррекция патологических рубцов кожи: Автореф. дис. … канд. мед. наук. СПб.; 2011.
14. Степанкина Е.С., Бармин Е.В., Степанкин С.Н., Трофимов Е.И. Причины и патогенез формирования патологических рубцов кожи (обзор литературы) // *Вестник восстановительной медицины*. 2017;(1):103-10.
15. Bock O., Schmid-Ott G., Malewski P., Mrowietz U. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Arch Dermatol*. 2006;297(10):433-8. doi: 10.1007/s00403-006-0651-7
16. Стенько А.Г., Щукина Е.В., Шматова А.А., Шугинина О.И., Жукова О.В., Течиева С.Г. Консервативное лечение пациентов с рубцовыми изменениями кожи методом электродного фармафореза // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014;(1):58-61.
17. Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):606. doi: 10.3390/ijms18030606
18. Ключарева С.В., Нечаева О.С., Курганская И.Г. Патологические рубцы в практике дерматокосметолога: новые возможности терапии препаратом «Эгаллохит» («Галадерм») // *Вестник эстетической медицины*. 2009;(2):41-9.
19. Козлов В.А., Мушковская С.С., Коновальская С.Б. Келоидные рубцы. Трудности диагностики и лечения // *Клиническая стоматология*. 2015;(1):28-30.
20. Гуллер А.Е., Шехтер А.Б. Клинический тип и гистологическая структура кожных рубцов как прогностические факторы исхода лечения // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2007;(4):19-31.
21. Atiyeh B.S., Costagliola M., Hayek S.N. Keloid or hypertrophic scar: the controversy: review of the literature. *Ann Plastic Surg.* 2005;54(6):676-80.
22. Озерская О.С. Рубцы кожы и их дерматокосметологическая коррекция. СПб.: Искусство России; 2007:57-74.
23. Байтингер В.Ф., Пайтян К.Г. Морфофункциональные особенности патологических кожных рубцов: состояние вопроса // *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2013;(1):28-34.
24. Del Toro D., Dedhia R., Tollefson T.T. Advances in scar management: prevention and management of hypertrophic scars and keloids. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;24(4):322-9. doi: 10.1097/MOO.0000000000000268
25. Забненкова О.В. Клинический опыт коррекции гипертрофических, келоидных и атрофических рубцов // *Врач.* 2007;(2):32-4.
26. Felipe B.R., Cleyton D.S., Jayme A.F.J. Update on hypertrophic scar treatment. *Clinics.* 2014;69(8):565-73. doi: 10.6061/clinics/2014(08)11
27. Рахматулина М.Р., Карамова А.Э., Сайтбурханов Р.Р. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с келоидными и гипертрофическими рубцами*. М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2015.
28. Арндт К.А., ред. *Коррекция рубцов*. Пер. с англ. М.: Практическая Медицина (Рид Элсивер); 2009.
29. Alster T.S., Nanni C.A. Pulsed dye laser treatment of hypertrophic burn scars. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998;102(6):2190-5.
30. Tanzi E.L., Alster T.S. Laser treatment of scars. *Skin Ther Lett.* 2004;9(1):4-7.
31. Har-Shai Y., Amar M., Sabo E. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg*. 2003;111(6):1841-52.
32. Карпова Т.Н., Пономаренко Г.Н., Самцов А.В. Электро- и ультрафонофорез коллагеназы в коррекции рубцов кожи // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2009;(1):89-94.
33. Gold M.H., McGuire M., Mustoe T.A., Pusic A., Sachdev M., Waibel J., Murcia C.; International Advisory Panel on Scar Management. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2 – algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol Surg*. 2014;40(8):825-31. doi: 10.1111/dsu.0000000000000050
34. Вертиева Е.Ю., Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Пинсон И.Я., Обзор патогенетических механизмов и методов коррекции рубцов // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(1):51-7.
35. Sun P., Lu X., Zhang H., Hu Z. The efficacy of drug injection in the treatment of pathological scar: A network meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2019. doi: 10.1007/s00266-019-01570-8
36. Xu S.J., Teng J.Y., Xie J., Shen M.Q., Chen D.M. Comparison of the mechanisms of intralesional steroid, interferon or verapamil injection in the treatment of proliferative scars. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 2009;25(1):37-40.
37. Воронков А.В., Степанова Э.Ф., Жидкова Ю.Ю., Гамзелева О.Ю. Современные подходы фармакологической коррекции патологических рубцов // *Фундаментальные исследования.* 2014;3(2):301-8.
38. Berman B., Maderal A., Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatol Surg*. 2017;43(Suppl 1):S3-18. doi: 10.1097/DSS.0000000000000819
39. Robles D.T., Moore E., Draznin M., Berg D. Keloids: pathophysiology and management. *Dermatol Online J*. 2007;13(3):9.
40. Nanda S., Reddy B.S. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids. *Dermatol Surg*. 2004;30(1):54-7.

41. Liu W., Wu X., Gao Z., Song N. Remodelling of keloid tissue into normal-looking skin. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(12):1553-4.
42. Blumenkranz M., Hernandez E., Ophir A., Norton E.W. 5-fluorouracil: new applications in complicated retinal detachment for an established antimetabolite. *Ophthalmology*. 1984;91(2):122-30.
43. Fitzpatrick R.E. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg*. 1999;25(3):224-32.
44. Shah V.V., Aldahan A.S., Mlacker S., Alsaidan M., Samarkandy S., Nouri K. 5-Fluorouracil in the treatment of keloids and hypertrophic scars: a comprehensive review of the literature. *Dermatol Ther. (Heidelb)* 2016;6(2):169-83. doi: 10.1007/s13555-016-0118-5.

REFERENCES

1. Grishenkova LN, Gorbachev FA, Anishchenko SL, Kuzmichev VA, Savrasova NA, Merkulova EP. *Fractures of the bones of the middle zone of the face: forensic medical examination.* Minsk: Higher School; 2015. (in Russian)
2. Bayat A, McGrouther DA, Ferguson MW. Skin scarring. *Br Med J*. 2003;326(7380):88-92. doi: 10.1136/bmj.326.7380.88
3. Stenko AG, Talibova AM, Kruglova LS, Korchazhkina NB. The use of a conjugate of hyaluronidase for the prevention and treatment of cicatricial deformations. *Kremlin Medicine Journal. Russian Journal.* 2018;(1):114-9. (in Russian)
4. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatol Surg*. 2017;1:3-18. doi: 10.1097/DSS.0000000000000819
5. Maksimova NV, Lyundup AV, Lubimov RO, Melnichenko GA, Nikolenko VN. Pathophysiological aspects of wound healing in health and in diabetic foot. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;(11-12):110-7. (in Russian)
6. Zhidkova YuYu, Penevskaya NA, Stepanova EF. Prerequisites for improving the pharmacoprophylaxis of hypertrophic and keloid scars. *Scientific Statements of the Belgorod State University.* Series: Medicine. Pharmacy. 2012:1-12. (in Russian)
7. Schastlivtsev IV, Lobastov KV, Tsaplin SN, Mkrtychev DS. Modern view of the hemostasis system: cell theory. *Medical Advice. Russian Journal.* 2019;(16):72-7. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-72-77. (in Russian)
8. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med.* 2011;17(1-2):113-25. doi: 10.2119/molmed.2009.00153
9. Lee HJ, Jang YJ. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):711. doi: 10.3390/ijms19030711
10. Kruglova LS, Techieva SG, Stenko AG, Shmatova AA. Modern view of innovative methods of treatment of pathological cicatricial deformities. *Clinical Dermatology and Venereology. Russian Journal.* 2014;(5):105-17. (in Russian)
11. Ozerskaya OS. Skin scars. *Experimental and Clinical Dermatocosmetology. Russian Journal.* 2004;(4):50-8. (in Russian)
12. Podlyashuk EL, Head VP. Bucky therapy in dermatocosmetology. *Radiology and Practice. Russian Journal.* 2009;(4):26-30. (in Russian)
13. Kurganskaya IG. *Complex correction of pathological skin scars*. Dis. St.Petersburg; 2011. (in Russian)
14. Stepankina ES, Barmin EV, Stepankin SN, Trofimov EI. Causes and pathogenesis of the formation of pathological skin scars (literature review). *Herald of Restorative Medicine. Russian Journal.* 2017;(1):103-10. (in Russian)
15. Bock O, Schmid-Ott G, Malewski P, Mrowietz U. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Arch Dermatol*. 2006;297(10):433-8. doi: 10.1007/s00403-006-0651-7.
16. Stenko AG, Shchukina EV, Shmatova AA, Shuginina OI, Zhukova OV, Techieva SG. Conservative treatment of patients with cicatricial changes in the skin by electrode pharmacophoresis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;17(1):58-61. (in Russian)
17. Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):606. doi: 10.3390/ijms18030606
18. Klyuchareva SV, Nechaeva OS, Kurgan IG. Pathological scars in the practice of a dermatocosmetologist: new possibilities of therapy with Egallohit (Galaderm). *Bulletin of Aesthetic Medicine. Russian Journal.* 2009;(2):41-9. (in Russian)
19. Kozlov VA, Mushkovskaya SS, Konovalskaya SB. Keloid scars. Difficulties in diagnosis and treatment. *Clinical Dentistry. Russian Journal*. 2015;(1):28-30. (in Russian)
20. Guller AE, Shekhter AB. Clinical type and histological structure of cutaneous scars as predictive factors of therapeutic outcome. *Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. Russian Journal*. 2007;(4):19-31. (in Russian)
21. Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN. Keloid or hypertrophic scar: the controversy: review of the literature. *Ann Plastic Surg.* 2005;54(6):676-80.
22. Ozerskaya OS. *Skin scars and their dermatocosmetological correction*. St.Petersburg: Art of Russia; 2007:57-74. (in Russian)
23. Baitinger VF, Paityan KG. Morphologic and functional characteristics of pathological skin scars: state of the art. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. *Russian Journal.* 2013;(1):28-34. (in Russian)
24. Del Toro D, Dedhia R, Tollefson TT. Advances in scar management: prevention and management of hypertrophic scars and keloids. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;24(4):322-9. doi: 10.1097/MOO.0000000000000268
25. Zabnenkova OV. Clinical experience in the correction of hypertrophic, keloid and atrophic scars. *Doctor. Russian Journal.* 2007;(2):32-4. (in Russian)
26. Felipe BR, Cleyton DS, Jayme AFJ. Update on hypertrophic scar treatment. *Clinics.* 2014;69(8):565-73. doi: 10.6061/clinics/2014(08)11.
27. Rakhmatulina MR, Karamova AE, Saitburkhanov RR. Federal clinical guidelines for the management of patients with keloid and hypertrophic scars. Moscow: Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists; 2015. (in Russian)
28. Arndt KA, ed. *Correction of scars*. Transl. from Engl. Moscow: Practical Medicine (Red Elsevier); 2009. (in Russian)
29. Alster TS, Nanni CA. Pulsed dye laser treatment of hypertrophic burn scars. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998;102(6):2190-5.
30. Tanzi EL, Alster TS. Laser treatment of scars. *Skin Ther Lett.* 2004;9(1):4-7.
31. Har-Shai Y, Amar M, Sabo E. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg*. 2003;111(6):1841-52.
32. Karpova TN, Ponomarenko GN, Samtsov AV. Electro- and ultraphonophoresis collagenase for correction of dermal scars. *Bulleten of the Russian Military Medical Academy*. 2009;(1):89-94. (in Russian)
33. Gold MH, McGuire M, Mustoe TA, Pusic A, Sachdev M, Waibel J, Murcia C; International Advisory Panel on Scar Management. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2 – algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol Surg*. 2014;40(8):825-31. doi: 10.1111/dsu.0000000000000050
34. Vertieva EYu, Olisova OYu, Kochergin NG, Pinson IYa. Review of pathogenetic mechanisms and methods of scar correction. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(1):51-7. (in Russian)
35. Sun P, Lu X, Zhang H, Hu Z. The efficacy of drug injection in the treatment of pathological scar: A network meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2019. doi: 10.1007/s00266-019-01570-8.

36. Xu SJ, Teng JY, Xie J, Shen MQ, Chen DM. Comparison of the mechanisms of intralesional steroid, interferon or verapamil injection in the treatment of proliferative scars. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 2009;25(1):37-40.
37. Voronkov AV, Stepanova EF, Zhidkova YuYu, Gamzeleva OYu. Modern approaches to pharmacological correction of pathological scars. *Basic Research. Russian Journal.* 2014;3(2):301-8. (in Russian)
38. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatol Surg*. 2017;43(Suppl 1):S3-18. doi: 10.1097/DSS.0000000000000819
39. Robles DT, Moore E, Draznin M, Berg D. Keloids: pathophysiology and management. *Dermatol Online J*. 2007;13(3):9.
40. Nanda S, Reddy BS. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids. *Dermatol Surg*. 2004;30(1):54-7.
41. Liu W, Wu X, Gao Z, Song N. Remodelling of keloid tissue into normal-looking skin. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(12):1553-4.
42. Blumenkranz M, Hernandez E, Ophir A, Norton EW. 5-fluorouracil: new applications in complicated retinal detachment for an established antimetabolite. *Ophthalmology*. 1984;91(2):122-30.
43. Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg*. 1999;25(3):224-32.
44. Shah VV, Aldahan AS, Mlacker S, Alsaidan M, Samarkandy S, Nouri K. 5-Fluorouracil in the treatment of keloids and hypertrophic scars: a comprehensive review of the literature. *Dermatol Ther. (Heidelb)* 2016;6(2):169-83. doi: 10.1007/s13555-016-0118-5

DOI: https://doi.org/10.17816/dv60523

ФОТОГАЛЕРЕЯ

© ОЛИСОВА О.Ю., 2020

Олисова О.Ю.

Фотогалерея клинических случаев, представленных на Международный конкурс профессора Marc Larregue (Марка Ларрега) 2020 (при поддержке Лаборатории Uriage, Урьяж, Франция)

DOI: https://doi.org/10.17816/dv60523

В ноябре 2020 года прошёл международный конкурс профессора Marc Larregue при поддержке Лаборатории Урьяж для дерматологов на лучший клинический случай (https://collectionmarclarregue.fr). Участие в нём принимали несколько десятков врачей со всего мира, а в состав жюри вошли ведущие эксперты. Уже совсем скоро будет открыт приём новых клинических случаев для участия в конкурсе профессора Marc Larregue 2021. Подробную информацию и инструкции можно найти на официальном сайте https://collectionmarclarregue.fr. С разрешения организаторов конкурса публикуем клинические фотографии участников, занявших призовые места, и наиболее интересные случаи.

Член международного жюри доктор мед. наук, профессор Олисова О.Ю.

Olisova O.Yu.

Photogallery of clinical cases presented at the international contest of Professor Marc Larregue 2020 (organized by Uriage Laboratory France)

DOI: https://doi.org/10.17816/dv60523

In November 2020, an international contest for the best Professor Marc Larregue clinical photographs for dermatologists was organized by Uriage Laboratory France (https://collectionmarclarregue.fr). Dozens of doctors participated in this contest, and the jury consisted of leading experts. New clinical images submitted to the Professor Marc Larregue's 2021 competition will be revealed soon. The detailed information and further instructions can be found on the official website https://collectionmarclarregue.fr. We will publish the winners' photographs and the most interesting clinical cases with the permission of the contest's organizers.

Member of the international jury Professor Olisova O.Yu., MD, PhD, DSc.

Каждая фотография, принимавшая участие в конкурсе, была сделана после получения информированного согласия от каждого пациента.

Все фотографии доступны на официальном сайте: https://collectionmarclarregue.fr

Each photo that took part in the competition was taken after receiving informed consent from each patient.

All photos are available on the official website: https://collectionmarclarregue.fr

Хромомикоз, Марокко, 1-е место

Dr Imane Bahbouhi

Nodules cutanés profus: Chromomycose, Maroc, 1st place

ОПИСАНИЕ

Высыпания на туловище и конечностях в виде множественных, местами сливающихся гиперкератотических, инфильтрированных узловатых и веррукозных безболезненных элементов размером до нескольких сантиметров у пациентки 60 лет, страдающей сахарным диабетом, с устойчивым к традиционным методам лечения хромомикозом.

DESCRIPTION

Lésions nodulaires et verruqueuses, centimétriques, érythémateuses, hyperkératosiques, infiltrées, rétractiles et confluentes par endroits, indolores, profuses, siégeant au niveau du tronc et des quatre membres, chez une patiente âgée de 60 ans, diabétique, suivie pour une chromomycose résistante aux traitements conventionnels.

DOI: https://doi.org/10.17816/dv60523

Контагиозный моллюск + гистиоцитоз из клеток Лангерганса, Италия, 2-е место

Dr Gianluca Nazzaro

Molluscum contagiosum eruption + Langerhans cell histiocytosis, Italie, 2nd place

ОПИСАНИЕ

Пациентка, 64 года, обратилась в наш Институт с жалобами на появление эритематозной папулёзной сыпи. Из анамнеза известно, что женщина страдала неходжкинской лимфомой, регрессировавшей вследствие проведённой химиотерапии. При осмотре: на лице, груди и конечностях высыпания представлены множественными папулами розово-красного цвета, некоторые из которых имеют пупковидное вдавление и покрыты геморрагической корочкой. Множественные паховые и аксиллярные лимфатические узлы, подвижные и мягкие при пальпации с обеих сторон. На основании диагностической биопсии с проведением гистологического и иммуногистохимического исследования был выставлен гистиоцитоз из клеток Лангерганса. Полное диагностическое обследование, в том числе компьютерная томография всех органов и биопсия лимфатических узлов, исключили системность процесса. Также была запланирована консультация эндокринолога по поводу развившихся полиурии и полидипсии.

DESCRIPTION

A 64-year-old woman presented to our Institute due to the appearance of a erythematous papular rash. Anamnesis included history of non-hodking lymphoma that completely responded to chemotherapy. Clinical examination revealed a large number of pink to red papules, some of them umbilicated and surmounted by a haemorrhagic crust, disseminated on her face, chest and extremities. Lymph node examination detected multiple palpable inguinal and axillar bilateral lymph nodes which were mobile and tender on palpation A skin biopsy was performed and histology and immunohistochemistry led to a diagnosis of Langerhans cell histiocytosis (Letterer Siwe). A diagnostic work up, including total body TC scan and linfonodal biopsy were performed to rule out systemic involvement. In addition an endocrinological consultation was requested to frame polyuria and polydipsia symptoms.

Редкая форма кожного лейшманиоза: волчаночный лейшманиоз, Тунис, 3-е место

Dr Chaima Kouki

Uncommon form of cutaneous leishmaniasis: lupoid leishmaniasis, Tunisie, 3th place

ОПИСАНИЕ

Жительница Туниса, 45 лет, ранее не обращавшаяся к врачам, поступила в клинику с появившейся 3 мес назад эритематозной инфильтрированной бляшкой с изъязвлённым центром на коже носа, распространившейся на кожу щёк. Имелось указание на предшествующий появлению высыпаний укус насекомого. Микроскопическое исследование выявило многочисленные лейшмании, что подтвердило диагноз кожного лейшманиоза. Пациентке были назначены внутримышечные инъекции меглумина антимоната в дозе 60 мг/кг в день в течение 14 дней с хорошей клинической и биологической толерантностью и достижением частичного регресса высыпаний.

Тунис является эндемичным районом по кожному лейшманиозу. Несмотря на то, что волчаночная форма хорошо известна в нашей стране, она может быть неверно диагностирована в неэндемичных районах из-за своего клинического полиморфизма.

DESCRIPTION

A 45 year-old tunisian woman, with no past medical history, presented with 3 month history of an erythematous infiltrate plaque located at the level of the nose with ulcerated center and extension to the cheeks. A notion of insect bite was found. Microscopic examination of a parasitologic smear showed numerous leishmania, confirming the diagnosis of cutaneous leishmaniasis. The patient was treated with intramuscular meglumine antimoniate 60/mg/kg/day for 14 days with good clinical and biological tolerance. The evolution was marked by a partial regression of the lesion.

Cutaneous leishmaniasis is endemic in Tunisia. Although the lupoid form is well recognized in our country, it can be misdiagnosid in non endemic regions because of its clinical polymorphism.

DOI: https://doi.org/10.17816/dv60523

Болезнь Розаи–Дорфмана на коже лица вследствие гомозиготной мутации *SLC29A3*, Тунис, 4-е место

Dr Mohamed Ben Rejeb

A facial cutaneous Rosai Dorfman due to a homozygous *SLC29A3* mutation, Tunisie, 4th place

ОПИСАНИЕ

Представляем пациентку 25 лет, обратившуюся в нашу клинику с множественными красными бляшками, существующими в течение 5 лет. При осмотре: на коже обеих щёк, подбородка и лба множественные эритематозные бляшки с чёткими границами плотной консистенции; местами с телеангиэктазией, без изъязвления. Гистопатологическое исследование выявило множественные гистиоциты с характерным эмпериополёзом и цитоплазматической экспрессией S100 и CD68 в гистиоцитах. Была подтверждена кожная болезнь Розаи–Дорфмана. Экземное секвенирование SLC29A3 выявило гомозиготную миссенс-мутацию в SLC29A3 c.1088G > A, p.(GArg363Gln)7. На основании этого был выставлен редкий диагноз кожной болезни Розаи–Дорфмана. Это первый случай болезни Розаи–Дорфмана с локализацией на коже лица с выявленной гомозиготной мутацией SLC29A3.

DESCRIPTION

We present a 25 year old female patient, who presented with a five-years history of multiple red plaques on her face. Cutaneous examination revealed numerous, circumscribed, indurated erythematous plaques distributed symmetrically over the cheek, the chin and the forehead. Telangiectases were present on the surface of some of the lesions, but none was ulcerated. The histopathology demonstrated numerous histiocytes, with characteristic emperipolesis and cytoplasmic expression of S100 and CD68 in histiocytes. The diagnosis of cutaneous Rosai Dorfman was confirmed. Whole exome sequencing of the complete coding region of the SLC29A3 gene revealed a missense homozygous mutation in SLC29A3 c.1088G>A, p.(GArg363Gln) in our patient. This finding confirmed an extremely rare case of Familal Rosai Dorfman diagnosis for our patient. The present study uncovered the first case of a patient presenting with facial cutaneous phenotype of Rosai Dorfman due to a known homozygous SLC29A3 mutation.

Полосовидный лихеноидный кератоз: редкое заболевание с типичным течением, Бельгия, 5-е место

Dr Axel DE GREEF

Kératose lichénoïde striée, maladie rare mais typique, Belgique, 5th place

ОПИСАНИЕ

Полосовидный лихеноидный кератоз характеризуется симметричными гиперкератотическими папулами и пурпурными бляшками с линейным или ретикулярным расположением. Зуд незначительный или отсутствует. В основном заболевание поражает туловище и конечности. В 75% случаев обнаруживается такое поражение лица, как себорейный дерматит/розацеа, что облегчает диагностику. Наблюдаются дистрофия ногтей (30%) и ладонно-подошвенная кератодермия (25%). Часто встречаются поражения слизистой оболочки (30–50%) – ЛОР, глазной, оральный и/или генитальный афтоз. Полосовидный лихеноидный кератоз – редкий дерматоз неизвестного этиопатогенеза. Описаны семейные случаи заболевания, что послужило причиной развития концепции аутовоспалительных патологий ороговения. В основном полосовидный лихеноидный кератоз проявляется в возрасте от 20 до 50 лет, немного чаще поражая мужчин (1,75:1). Имеются сообщения о случаях полосовидного лихеноидного кератоза у детей.

DESCRIPTION

La kératose lichénoïde striée se caractérise par des papules et des plaques violacées hyperkératosiques symétriques, à disposition linéaire ou réticulaire, peu voire non-prurigineuses, touchant principalement le tronc et les extrémités. Dans 75% des cas, une atteinte faciale à type de dermite séborrhéique/rosacée est retrouvée et facilite le diagnostic. Une dystrophie unguéale (30%) et une kératodermie palmoplantaire (25%) peuvent être observées. Des atteintes muqueuses sont fréquemment retrouvées (30–50%): atteinte ORL, oculaire, aphtose buccale et/ou génitale. La kératose lichénoïde striée est une dermatose rare, d'étiopathologie indéterminée. Dermatose acquise et persistante, des cas familiaux ont été décrits ouvrant la voie au concept émergeant de maladies autoinflammatoires de la kératinisation. Aucune association significative à des maladies sous- jacentes n'a pas été prouvée jusqu'à ce jour, même si de nombreuses associations existent. Elle se manifeste entre 20–50 ans, avec une légère prédominance masculine (1,75:1). Des cas pédiatriques ont également été rapportés.

DOI: https://doi.org/10.17816/dv60523

Болезнь Прингла–Бурневилля, Казахстан, 6-е место

Dr Leila Amrina

Pringle–Bourneville disease, Kazakhstan, 6nd place

ОПИСАНИЕ

Ангиофиброма сальных желёз – кожная патология с преимущественной локализацией на лице. Клинически ангиофибромы представлены красно-коричневыми узлами (типа Прингла), цвета нормальной кожи (тип Бальцера), округлых очертаний с гладкой поверхностью, мягкой плотноэластической консистенции. Чаще всего дифференциальный диагноз проводят с вульгарными акне и розацеа, внутридермальным невоклеточным невусом, сирингомой, трихолеммомой, милиарным диссеминированным туберкулёзом лица. Клинический случай: пациентка с жалобами на высыпания на коже лица, существующими в течение 13 лет. Ранее назначенное дерматологом лечение оказалось неэффективным. Из анамнеза: аналогичный кожный процесс наблюдается у брата пациентки. При осмотре: в носу, носогубном треугольнике, на подбородке, ушных раковинах множественные ангиофибромы в виде округлых папул и небольших узлов цвета нормальной кожи, полусферической формы, плотной консистенции, размером от 1 до 10 мм в диаметре.

DESCRIPTION

One of the manifestations of the pathology from the skin is angiofibroma of the sebaceous glands. Elements are localized mainly on the face. Clinical angiofibromas are defined as red-brown nodules (Pringle type), normal skin color (Balcer type) rounded outlines with a smooth surface, soft or dense-elastic consistency. Angiofibromas of the face differentiate more often with vulgar and rosacea, intradermal neurocellular nevus, syringoma, tricholemoma, miliary disseminated tuberculosis of the face. Clinical case: the patient complained of rash on the skin of the face that had been disturbed since 13 years. Treatment by dermatologist was without any result. From the anamnesis: a similar skin process is observed in a sibling. Upon dermatological examination in the nose, nasolabial triangle, auricles chin, multiple angiofibromas of rounded papules and small nodes of normal skin color, hemispherical shape, dense texture, sometimes draining sizes from 1 to 10 mm in diameter.

Веррукозная форма красного плоского лишая красной каймы губ, Франция, 7-е место

Dr Mathilde Barre

Lichen plan buccal verruqueux, France, 7nd place

ОПИСАНИЕ

Пациентка, 70 лет, без особенностей в анамнезе обратилась за консультацией по поводу хейлита, который прогрессировал в течение года с отсутствием улучшения на фоне местной терапии глюкокортикоидами. При клиническом обследовании обнаружено веррукозное поражение верхней губы, связанное с лейкоплакическим поражением губ, дёсен, слизистых оболочек языка и верхнего нёба. Гистологическое исследование биопсийного материала, взятого с внешней и внутренней стороны верхней губы и языка, выявило характерную для красного плоского лишая картину без каких-либо признаков неопластической трансформации. По анализам крови патологий не выявлено, вирусный гепатит не обнаружен. Пациентке был выставлен диагноз: «Красный плоский лишай полости рта, веррукозная форма». Системное лечение ацитретином в дозе 25 мг/день привело к заметному уменьшению проявлений хейлита и поражения слизистых оболочек через 1 мес.

DESCRIPTION

Une femme de 70 ans sans antécédent particulier consultait pour une chéilite évoluant depuis un an sans amélioration sous corticothérapie locale. L'examen clinique retrouvait un aspect verruqueux de la lèvre supérieure, associé à des lésions leucoplasiques des muqueuses labiales, gingivales, linguales et du palais supérieur. Des biopsies réalisées respectivement au niveau des versants externes et internes de la lèvre supérieure, et de la langue retrouvaient un aspect histologique compatible avec un lichen plan sans signe évocateur d'une transformation néoplasique y compris pour la tuméfaction externe droite de la lèvre supérieure dont l'exérèse complète était finalement effectuée. La numération formule, l'électrophorèse des protéines sanguines étaient normales, les sérologies des hépatites virales étaient négatives. Le diagnostic de lichen plan buccal hyperkératosique verruqueux était retenu. Un traitement systémique par acitretine 25 mg par jour permettait en un mois une nette amélioration de la chéilite et de l'atteinte muqueuse.

DOI: https://doi.org/10.17816/dv60523

PHOTO GALLERY

Веррукозная карцинома полости рта, ранее диагностированная как хронический кандидоз, Тунис, 8-е место

Dr Mouna Ben Hamouda

Oral verrucous carcinoma misdiagnosed as chronic candidiasis, Tunisie, 8nd place

ОПИСАНИЕ

Курящий пациент, 67 лет, обратился в клинику с быстро увеличивающимися в размерах высыпаниями на слизистой оболочке правой щеки. Вначале пациент наблюдался в отделении оториноларингологии, где была выполнена диагностическая биопсия, выявившая псевдоэпителиомную гиперплазию и большое количество грибов рода *Candida*. Пациенту был выставлен хронический гиперпластический кандидоз и назначены системные противогрибковые препараты. За 2 мес проводимой терапии эффекта не отмечалось. Осмотр при обращении пациента в наше отделение дерматологии показал следующее: экзофитная масса белого цвета; опухоль с чёткими границами размером до 4 см; регионарные лимфатические узлы не пальпируются. На основании данных глубокой биопсии была выставлена веррукозная карцинома полости рта. Региональных или отдалённых метастазов не обнаружено. Пациент направлен в отделение челюстно-лицевой хирургии, где ему была проведена хирургическая резекция опухоли с реконструкцией дефекта с помощью лоскута.

DESCRIPTION

A 67-year-old smoker man presented with an 8-month history of a rapidly-growing lesion in the right buccal mucosa. He was initially followed in the otorhinolaryngology department. Incisional biopsy was done and showed pseudoepitheliomatous hyperplasia and heavy infiltration by *Candida*. The diagnosis of chronic hyperplastic candidiasis was retained. He was treated with systemic antifungal therapy during two months without improvement. Then, the patient was referred to our dermatology department. The clinical examination showed an extensive, white warty, exophytic mass. The tumor was well-demarcated and measured 4 cm. Regional lymphnodes were not palpable. A deep biopsy was performed, which confirmed the diagnosis of oral verrucous carcinoma. No evidence of regional or distant metastasis was found. The patient was referred to the department of Oral and Maxillofacial Surgery. He underwent a surgical resection of the tumor. The defect of the orofacial region was reconstructed using a flap.

Аквагенная кератодермия ладоней, Маврикий, 9-е место

Dr Abdool Doarika

Keratodermie aquagenique palmaire, Ile Maurice, 9nd place

ОПИСАНИЕ

Пациентка, 18 лет, с белесоватыми папулами, появляющимися каждый раз после контакта с водой и самостоятельно разрешающимися в течение нескольких минут.

DESCRIPTION

18 years old female with apparition of whitish papules each time she is in contact with water disappearing on itself within minutes.

Контагиозный моллюск, обусловленный татуажем бровей, Узбекистан, 10-е место

Dr Sherzod Khonkhodjaev

Condition after eyebrow tattooing, molluscumn contagiosum, Uzbekistan, 10nd place

ОПИСАНИЕ

Пациентка, 30 лет, обратилась с жалобами на высыпания в зоне бровей. Из анамнеза известно, что 2 мес назад она делала татуаж бровей, после чего постепенно начали появляться узловатые высыпания. Пациентка подумала, что у неё развилась аллергическая реакция на процедуру и приняла самостоятельное решение применять антигистаминные препараты и наносить кортикостероидную мазь, что не привело к улучшению. Высыпания увеличивались в размерах и распространились на всю область бровей. Пациентка обратилась в нашу клинику. Результаты анализов крови в пределах нормы, грибковая инфекция не обнаружена. Гистологическое исследование выявило тело моллюска в нижнем слое эпидермиса и верхней трети дермы. На основании полученных результатов пациентке был диагностирован контагиозный моллюск и назначено необходимое лечение.

DESCRIPTION

A 30-year-old woman complained of a rash in the eyebrow area, From the anamnesis, 2 months ago, she made a tattoo of her eyebrows, after which rashes (nodules) gradually began to appear, the patient, thinking that this was an allergic reaction, took antihistamines and smeared with steroid ointment, but without effect. The nodules enlarged and covered all areas of the eyebrows.

After that, she turned to our clinic. The blood tests performed were within the normal range, and no fungus was found on the outbreak. On histology in the prickly layer of the epidermis and in the upper third of the dermis, a mollusk body was found. Based on the histology, the patient was diagnosed with Molluscum *contagiosum* and received appropriate treatment.

DOI: https://doi.org/10.17816/dv60523

Туберозный склероз, Тунис, 11-е место

Dr Linda Manaa

Tuberous sclerosis, Tunisie, 11nd place

ОПИСАНИЕ

Пациентка, 25 лет, обратилась в клинику с веррукозной опухолью на мизинце стопы, существующей уже год и сопровождающейся болезненными ощущениями. При осмотре: на лице множественные ангиофибромы, фибромы на ногтях, шагреневая кожа на пояснице и веррукозная опухоль на мизинце стопы. Ранее пациентке была проведена нефрэктомия по поводу ангиомиолипомы. На основании этих клинических данных был выставлен диагноз туберозного склероза. По данным мультиорганного обследования патологий не выявлено. Пациентка направлена в отделение хирургии для иссечения высыпаний и гистологического исследования. Туберозный склероз – генетическое заболевание, характеризующееся множественными кожными проявлениями. Необходимо тщательное обследование таких пациентов для качественного динамического наблюдения.

DESCRIPTION

A 25 year-old woman presented with a verrucous painful tumor on the fifth toe growing since 1 year. On physical examination, she had multiple angiofibromas on the face, numerous ungual fibromas, a shagreen patch on the lower back and a verrucous tumor on the fifth toe. She had a history of nephrectomy due to angiomyolipoma. Based on these clinical findings, the diagnosis of tuberous sclerosis was confirmed. Multisystemic investigations returned without abnormalities. She was refered to surgical departement for excision of the verrucous lesion and histologic examination. Sclerosis tuberosis is a genetic disorder that presents multiple dermatologic manifestations. A careful examination is needed for a better follow-up.

Смешанная криоглобулинемия 3-го типа, ассоциированная с диссеминированным туберкулёзом, Марокко, 12-е место

Dr Line Mezni

Cryoglobulinémie mixte type 3 secondaire à une tuberculose dissiminée, Maroc, 12nd place

Рис. 1. Язвы на нижних конечностях с пурпурно-эритематозным контуром на некротическом фоне.

Photo 1. Des ulcéres à contour érythémateux purpurique et à fond nécrotique sur les membres inférieurs.

Рис. 2. Появление седловидного носа с изъязвлениями колумеллы и дольки носа.

Photo 2. Aspect de nez en selle avec des ulcérations au niveau de la columella et du lobule du nez.

ЭКО • ВЕКТОР

Уникальный архив медицинских исторических научных материалов станет доступным!

Впервые в России создан уникальный по сути и содержанию медицинский портал архива научных журналов, монографий, лекций и докладов российских ученых за историю развития науки.

Совсем скоро, в конце ноября, станет доступным электронный архив сканированных копий выпусков научных журналов по медицине. В основе – коллекция российских научных журналов по различным медицинским направлениям за период конца XIX – начала XXI века, включая метаданные публикаций, списки литературы, полные тексты статей или прямые ссылки на сайты издателей (при наличии).

Уже оцифрованы в формате скан-копий и готовятся к широкому доступу архивы ряда важнейших изданий российской медицины. Данный проект реализуется издательством «Эко-Вектор» при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ.

В настоящее время как никогда стало важным раскрытие богатства и многообразия научной жизни России. Портал «Электронный архив научных публикаций “Медицина”» создан в 2020 году для распространения научных знаний в доступной форме для широкого круга людей. Он призван стать научно-популярным информационным ресурсом, раскрывающим общественную ценность научной деятельности, вовлекающим российское общество в изучение текущих и прошлых достижений российской медицинской науки, демонстрирующим научные комментарии к событиям и явлениям в природе и обществе. В рамках проекта создаются скан-копии уникальных изданий докладов научных конференций, учебных курсов, лекций российских и зарубежных ученых. За период развития российскими и советскими учеными создано огромное наследие, собраны бесценные знания и опыт. Современным ученым эти материалы либо недоступны, либо труднодоступны, так как в оцифрованном виде и на русском языке данные о большей части научных публикаций не существовали.

Наибольшей популярностью среди ученых пользуются библиографические базы данных с материалами, опубликованными в научных изданиях. Монотематические ресурсы широко освещают издания в конкретной предметной области – Chemical Abstracts (химические науки), euDML (математические науки), Information System (физические науки), NASA Astrophysics Data System, InSpire, Physics Abstracts, International Nuclear, MathSciNet, zbMATH. При этом в нашей стране аналогичный ресурс разработан только по одному направлению – общероссийский математический портал Math-Net.Ru (проект Математического института им. В.А. Стеклова Российской академии наук), который размещает оцифрованные архивы научных российских журналов математических и физических наук. В связи с этим представляется актуальным создание аналогичных российских ресурсов и по остальным областям науки, в т.ч. медицине. Следует отметить, что РИНЦ, Web of Science и Scopus, наиболее популярные в России международные системы, прежде всего являются мультидисциплинарными базами научного цитирования и по некоторым предметным областям имеют далеко не полную информацию.

Российская научная общественность нуждается в ресурсе, выявляющем актуальные научные достижения, распространяющем научные знания в доступной форме для широкого круга людей, освещающем современные научные достижения, изобретения российских ученых. Это станет возможным с помощью портала «Электронный архив научных публикаций “Медицина”» и публикаций оригинальной информации, отчетов, репортажей по широкому кругу тематических направлений в сфере медицины.

«Российский журнал кожных и венерических болезней» – научно-практический рецензируемый журнал для широкого круга практикующих врачей и учёных.
Журнал издаётся каждые 2 месяца (6 номеров в год), освещаются проблемы дерматологии, венерологии, дерматоонкологии. Журнал использует различные формы подачи материала, выделены такие разделы, как: пиококковые заболевания кожи, микозы, дерматоонозы, пузырные дерматозы, дерматокосметология. Регулярно публикуется информация о новых книгах и руководствах по дерматовенерологии, вопросы тестового характера, клинические задачи и многое другое. В журнале публикуются как результаты оригинальных исследований, так и клинические случаи и литературные обзоры.

Подписаться на журнал
Российский журнал кожных и венерических болезней?
Это просто!

Каждое подписное полугодие — это ваша возможность продвинуть вперед свое профессиональное образование и поддержать научные исследования по нашей специальности.
Подписку можно оформить любым удобным для вас способом:

- *на сайте издания https://journals.eco-vector.com/1560-9529*
- *в издательстве — Вам необходимо позвонить по телефону +74954098339, либо написать нам запрос на E-mail: podpiska@eco-vector.com*

Индивидуальная подписка

Тип	Форма	Цена, руб
Подписка на выпуск	Печатная	1625
Подписка на полугодие	Печатная	4875
Подписка на год	Печатная	8775
Доступ к сайту на год	Электронная	6240

Подписка для организаций

Тип	Форма	Цена, руб
Подписка на полугодие	Печатная	3900
Подписка на год	Печатная	7020
Доступ к сайту на год	Электронная	32000

- *через подписные агентства по каталогу «Роспечать» (6 мес) 81599, (12 мес) 81609*
- *через Научную электронную библиотеку eLibrary.ru*

Пишите, звоните! Ждём!