

Научно-практический журнал

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

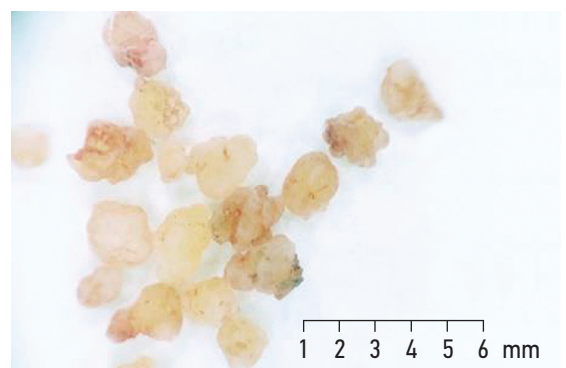
Том 24

2.2021

RUSSIAN JOURNAL OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Vol. 24

2.2021



Множественные остеомы кожи (стр. 133)

**Фармакогенетический прогноз
безопасности метотрексата**

**Остеома кожи –
что мы знаем о ней?**

Эктодермальная дисплазия

Пустулёзный псориаз и ВИЧ

ISSN 1560-9588



9 771560 958001

www.eco-vector.com

ЭКО • ВЕКТОР

УЧРЕДИТЕЛЬ

- ОАО «Издательство "Медицина"»

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

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»

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

РЕКЛАМА

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

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией

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

ПОДПИСКА

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

ИНДЕКСАЦИЯ

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

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

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

Оригинал-макет

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

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

Сдано в набор 17.06.2021
Подписано в печать 10.07.2021
Опубликовано 12.07.2021
Формат 60×88%. Печать офсетная.
Печ. л. 12,5. Усл. печ. л. 11,6.
Уч.-изд. л. 6,8. Тираж 500 экз.
Заказ № 1-5208-lv.

© ООО «Эко-Вектор Ай-Пи», 2021

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

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Том 24 | Выпуск 2 | 2021

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Выходит один раз в два месяца
Основан в 1998 году

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

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

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



FOUNDER

- Izdatel'stvo Meditsina

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

PUBLISHER

Eco-Vector

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

ADVERTISE

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

EDITORIAL

Executive editor

Igor A. Sklyanik
Email: rjdv@eco-vector.com
Phone: +7 495 409 8 309

SUBSCRIPTION

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

OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory for all published articles

INDEXATION

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

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

TYPESET

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

Put in a set: June 17, 2021
Signed to the press: June 10, 2021
Published: June 12, 2021
Format 60×88 mm. Offset printing.
Printed sheet 12.5.
Circulation of 500 copies. Free price.

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

RUSSIAN JOURNAL OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Volume 24 | Issue 2 | 2021

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE EDITOR

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

SCIENTIFIC EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

Elena R. Araviiskaya, MD, PhD, DSc, prof., Pavlov First St-Petersburg State Medical University (Pavlov University) (St-Petersburg, Russia)

Elena Yu. Borzova, MD, PhD, DSc, prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Valery V. Dubensky, MD, PhD, DSc, prof., Tver State Medical University, (Moscow, Russia)

Nikolay G. Kochergin, MD, PhD, DSc, prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Larisa S. Kruglova, MD, PhD, DSc, prof., Central State Medical Academy" of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Natalia V. Makhneva, MD, PhD, DSc, prof., Moscow Regional Clinical Skin and Venereology Hospital (Moscow, Russia)

Igor Y. Pinson, MD, PhD, DSc, prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Grigory N. Tarasenko, MD, PhD, docent, A.A. Vishnevsky 3 Central Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

Aleksey B. Yakovlev, MD, PhD, docent, Central State Medical Academy of Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

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

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

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

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://rjsvd.com/> Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.



СОДЕРЖАНИЕ

ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ

Е.В. Орлова

Физиологические функции рецепторов эпидермального фактора роста кератиноцитов и их роль в развитии нежелательных реакций в процессе таргетной терапии злокачественных новообразований	111
---	-----

ДЕРМАТОЛОГИЯ

А.А. Кубанов, А.В. Асоскова, Д.А. Сычев

Фармакогенетический подход к прогнозированию безопасности терапии метотрексатом у больных псориазом.	119
---	-----

Е.С. Снарская, Н.П. Теплюк, К.Д. Васильева, Е.Ю. Вертиева

Что мы знаем об остеоме кожи? Обзор литературы. Клинические случаи	133
--	-----

В.Н. Гребенюк, И.В. Попов, В.Л. Исаева, Н.Ф. Заторская

Подострая диссеминированная микробная экзема у подростка	145
--	-----

В.В. Дубенский, Е.Г. Некрасова, Вл.В. Дубенский, О.А. Александрова, Е.С. Муравьева

Пустулезный псориаз и артропатия у больного ВИЧ-инфекцией. Клинический случай	151
---	-----

К.А. Вовденко, М. Лекайон, К.М. Ломоносов

Способы камуфляжа витилиго (обзор литературы).	161
---	-----

А.Б. Яковлев

Системная терапия онихомикозов стоп тербинафином: динамика санации ногтей и качества жизни (многоцентровое наблюдательное исследование).	167
---	-----

Е.Ю. Старцева, О.В. Боброва, О.И. Летяева, О.Р. Зиганшин, К.К. Закомолдина

Клинический опыт наблюдения и тактика ведения пациента с эктодермальной ангидротической дисплазией.	179
--	-----

КОСМЕТОЛОГИЯ

Л.С. Круглова, С.И. Суркичин, Н.В. Грязева, Л.С. Холупова, Р.Ю. Майоров

Оценка эффективности и безопасности фотодинамической терапии кожи	187
---	-----

ХРОНИКА

А.Б. Яковлев

Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospелова (МОДВ основано 4 октября 1891 г.). Бюллетень заседания МОДВ № 1141	197
--	-----

ФОТОГАЛЕРЕЯ

Е.С. Снарская, Н.П. Теплюк

Фотогалерея. Саркоидоз (часть 1)	201
--	-----

CONTENTS

DERMATOONCOLOGY

E.V. Orlova

Physiological functions of keratinocyte epidermal growth factor receptors and their role in the development of skin toxicity during targeted cancer therapy. 111

DERMATOLOGY

A.A. Kubanov, A.V. Asoskova, D.A. Sychev

Pharmacogenetic approach to methotrexate-related toxicity prediction in psoriasis 119

E.S. Snarskaya, N.P. Teplyk, K.D. Vasileva, E.Yu. Vertieva

What do we know about osteoma cutis? Literature review. Clinical cases 133

V.N. Grebenyuk, I.V. Popov, V.L. Isaeva, N.F. Zatorskaya

Subacute disseminated microbial eczema in an adolescent 145

V.V. Dubensky, E.G. Nekrasova, Vl.V. Dubensky, O.A. Alexandrova, E.S. Muraveva

Pustular psoriasis and arthropathy in a patient with HIV infection. Clinical case 151

K.A. Vovdenko, M. Lecaillon, K.M. Lomonosov

Methods of camouflage vitiligo 161

A.B. Yakovlev

Systemic therapy of onychomycosis of the feet with terbinafine: dynamics of nail rehabilitation and quality of life 167

E.Yu. Startseva, O.V. Bobrova, O.I. Letyaeva, O.R. Ziganshin, K.K. Zakomoldina

Clinical experience of observation and tactics of management of a patient with ectodermal angydrotic dysplasia 179

COSMETOLOGY

L.S. Kruglova, S.I. Surkichin, N.V. Gryazeva, L.S. Kholupova, R.Yu. Mayorov

Evaluation of the effectiveness and safety of photodynamic skin therapy 187

CHRONICLE

A.B. Yakovlev

Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Dermatovenerology and Cosmetology Society

(MDCS was founded on October 4, 1891). Bulletin of the MDCS meeting N 1141. 197

PHOTOGALLERY

E.S. Snarskaya, N.P. Teplyuk

Photogallery. Sarcoidosis (part 1) 201

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63506>

Физиологические функции рецепторов эпидермального фактора роста кератиноцитов и их роль в развитии нежелательных реакций в процессе таргетной терапии злокачественных новообразований

© Е.В. Орлова

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

Связывание рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) является хорошей мишенью для лечения рака лёгких, толстой кишки, поджелудочной железы, головы и шеи. Развивающиеся в результате терапии нежелательные явления в виде поражения кожных покровов и слизистых оболочек представляют серьёзную проблему для выбора врачом долгосрочной тактики лечения. Симптомы кожной токсичности, как часто называют проблемы с кожей у пациентов, вызывают беспокойство и часто влияют на качество жизни и соблюдение режима лечения. Таким образом, для врачей важно знать предпосылки и способы управления кожной токсичностью, связанной с использованием ингибиторов тирозинкиназного рецептора эпидермального фактора роста.

Описан механизм и последствия активации рецепторов EGF, объясняющие развитие нежелательной кожной токсичности, связанной с ингибированием EGFR.

Ключевые слова: кожная токсичность; рецептор эпидермального фактора роста; таргетные препараты; онкопатология; сигнальные пути.

Для цитирования:

Орлова Е.В. Физиологические функции рецепторов эпидермального фактора роста кератиноцитов и их роль в развитии нежелательных реакций в процессе таргетной терапии злокачественных новообразований // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 2. С. 111–117. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63506>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63506>

Physiological functions of keratinocyte epidermal growth factor receptors and their role in the development of skin toxicity during targeted cancer therapy

© Ekaterina V. Orlova

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

The binding of epidermal growth factor (EGFR) receptors is a good target for the treatment of lung, colon, pancreatic, head and neck cancers. The adverse events that develop as a result of therapy, in the form of lesions of the skin and mucous membranes, is a serious problem for the doctor to choose a long-term treatment strategy. The developing symptoms of skin toxicity, as skin problems in patients are often called, are worrisome and often affect the quality of life and compliance with the treatment regimen. Thus, it is important for doctors to know the prerequisites and ways to manage skin toxicity associated with the use of tyrosine kinase receptor inhibitors of epidermal growth factor.

The mechanism and consequences of EGF receptor activation are described to explain the development of undesirable skin toxicity associated with inhibition of the epidermal growth factor receptor.

Keywords: skin toxicity; epidermal growth factor receptor; targeted drugs; oncopathology; signaling pathways.

For citation:

Orlova EV. Physiological functions of keratinocyte epidermal growth factor receptors and their role in the development of skin toxicity during targeted cancer therapy. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(2):111–117. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63506>

Received: 16.03.2021

Accepted: 17.04.2021

Published: 12.07.2021

ВВЕДЕНИЕ

Рецептор эпителиального фактора роста (epithelial growth factor receptor, EGFR) является одним из наиболее хорошо изученных белков, задействованных в ключевых процессах жизнедеятельности, таких как пролиферация и дифференцировка клеток в процессе развития организма, поддержание тканевого гомеостаза и образование опухолей. Основной причиной активного изучения EGFR и его свойств послужила связь молекулярной и генетической вариабельности этого рецептора с большим числом онкологических заболеваний. В нормальных эпителиальных клетках экспрессия EGFR варьирует от 40 000 до 100 000 рецепторов на клетку [1], а в клетках большинства эпителиальных опухолей, в том числе при раке молочной железы, головы и шеи, немелкоклеточном раке лёгкого, раке почки, яичников и колоректальном раке, наблюдают его гиперэкспрессию [2]. Например, в клетках рака молочной железы обнаруживают до 2×10^6 молекул EGFR на одну клетку [3, 4]. Такая гиперэкспрессия инициирует активность патологических сигнальных путей, приводя к более агрессивной пролиферации и инвазивности [5].

В ряде работ продемонстрировано, что гиперэкспрессию EGFR наблюдают у 40–80% пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого [6], причём высокая экспрессия рецептора коррелирует с более высокой частотой метастазирования, низкой дифференцированностью раковых клеток, высокой скоростью роста опухоли [7]. Кроме того, с увеличением численности EGFR уменьшается значение медианы выживаемости онкобольных, получающих таргетную терапию ингибиторами EGFR [8, 9].

ХАРАКТЕРИСТИКА И РОЛЬ

EGFR-КЕРАТИНОЦИТОВ

EGFR принадлежит к семейству рецепторных тирозинкиназ ErbB, включающего также ErbB2, ErbB3 и ErbB4, активируемых посредством гомо- или гетеродимеризации связывания лиганда [10]. Ген, кодирующий EGFR, или ген *c-neu*, располагается в хромосоме 7p12 и состоит из 28 экзонов [11]. Гликопротеин EGFR состоит из экстрацеллюлярного рецепторного домена, трансмембранной части, состоящей из 23 гидрофобных аминокислот, и интрацеллюлярного домена. Экстрацеллюлярный сегмент содержит два лигандсвязывающих домена и два домена, содержащих большое количество цистеина. В состав внутриклеточной части рецептора входят тирозинкиназный домен и карбоксильный конец, содержащий 20 молекул тирозина [12].

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ EGFR

EGFR связывают и активируют множество различных лигандов, в том числе эпидермальный фактор роста (epithelial growth factor, EGF), трансформирующий фактор роста альфа (transforming growth factor alpha, TGF- α), амфигулин, гепаринсвязывающий EGF и бетацеллюлин [13]. Все эти лиганды экспрессируются на поверхности клетки в виде связанных предшественников, для высвобождения которых в интерстициальное пространство в зрелом состоянии необходима активность шеддазы [14]. EGF и TGF- α считаются наиболее важными лигандами EGFR, вызывающими гомо- или гетеродимеризацию рецептора на поверхности клетки с последующей интернализацией димеризованных рецепторов. После димеризации и интернализации происходит аутофосфорилирование интрацеллюлярного тирозинкиназного домена EGFR [15]. Связывание рецептора инициирует перемещение белка с поверхности клетки в интрацеллюлярное пространство, а фосфорилированные остатки тирозинкиназы служат участками связывания для привлечённых сигнальных молекул и активаторов внутриклеточных субстратов, таких как Ras, которые затем стимулируют каскад внутриклеточной передачи сигнала [16].

Основными сигнальными путями для семейства человеческих рецепторов эпидермального фактора роста (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), в том числе для EGFR, являются путь Ras-Raf митогенактивируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK), фосфатидилинозитол-3-киназы и Akt. Эти пути регулируют большое число биологических процессов, таких как экспрессия генов, пролиферация клеток, ангиогенез и ингибирование апоптоза, способствующих развитию злокачественных новообразований, а стимуляция активности сигнальных путей EGFR способствует увеличению подвижности, адгезии и метастазированию опухолевых клеток [17].

Активация EGFR стимулирует экспрессию и выброс сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), который является первичным индуктором новообразования сосудов. Неконтролируемый ангиогенез является одним из ключевых процессов, сопровождающих и обуславливающих рост и инвазию опухоли. Связывание VEGF с собственным рецептором второго типа вызывает его димеризацию и аутофосфорилирование домена, активирующего сигнальные пути Raf, фосфотидилинозитол-3-киназы/Akt и MAPK [18, 19].

Таким образом, EGFR играет ключевую роль в процессах управления пролиферацией клеток, их выживаемости и метастазировании, в связи с чем рецептор является перспективной молекулярной мишенью для прерывания трансдукционных сигналов при EGFR-позитивных раках. Гиперэкспрессия EGFR отличает

опухолевые клетки от здоровых, что делает химиотерапевтическое воздействие избирательным и позволяет снизить токсичность лечения. Кроме того, ингибирование EGFR позволяет снизить метастатическую активность опухоли и потенцировать радиационно-индуцируемый апоптоз, увеличивая тем самым эффективность лучевой терапии [20].

Являясь ключевым рецептором-активатором развития и течения онкологических процессов, EGFR стал основной мишенью фармацевтических исследований в разработке таргетной противоопухолевой терапии. В настоящий момент существует два основных класса EGFR-специфичных препаратов — моноклональные антитела и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназного домена рецептора. Моноклональные антитела цетуксимаб и панитумумаб связываются с внеклеточным доменом рецептора, предотвращая связывание его с лигандами и активацию EGFR [21]. Кроме того, существуют препараты моноклональных антител, специфически действующих на мутантные рецепторы EGFR VIII, ингибируя их спонтанную димеризацию и активность. К этой подгруппе относятся ICR62, нимотузумаб и МоAb806, созданные для лечения глиом у детей, глиобластом и нерезектабельных карцином головы и шеи [22]. Низкомолекулярные ингибиторы взаимодействуют с АТФ-связывающим звеном тирозинкиназного домена EGFR, предотвращая его фосфорилирование и, таким образом, передачу сигнала [23].

Все эти препараты обладают широким спектром выраженных нежелательных дерматологических эффектов, называемых кожной токсичностью. Наиболее распространённым среди них является угреподобная сыпь, локализуемая в себорейных зонах и наблюдаемая у 2/3 пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR, причём в 5–10% случаев такая сыпь является тяжёлым нежелательным явлением в процессе лечения [24–27]. Распространённость и степень тяжести угреподобной сыпи считается дозозависимым явлением, и обычно манифестацию этого побочного эффекта наблюдают в течение первой недели противоопухолевой терапии [28, 29]. Поражение локализуется преимущественно в себорейных зонах, чаще всего на коже лица, верхней трети туловища и значительно реже — конечностей,

не затрагивая, однако, ладони и подошвы. У 1/3 пациентов сыпь сопровождается выраженным зудом [30].

Второй по распространённости кожной реакцией на терапию ингибиторами EGFR является переходящее в паронихию поражение ногтей [24, 31, 32], к которому часто присоединяется вторичная стафилококковая инфекция [33]. Зафиксированы также аномалии роста волос [28, 29], трихомегалии и значительное увеличение длины бровей [34, 35], кожный зуд, ксероз с десквамацией кожного покрова, афтозные изъязвления слизистых оболочек, повышенная светочувствительность и крапивница [24, 32, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все побочные явления, связанные с проведением противоопухолевой терапии, могут значительно влиять на качество жизни пациента и являться причиной отмены препарата, в связи с чем изучение механизмов развития кожной токсичности в процессе использования ингибиторов EGFR и разработка методов её профилактики являются крайне актуальной научной проблемой.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

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

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

ADDITIONAL INFO

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

Competing interests. The author declare that she has no competing interests.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Carpenter G., Cohen S. Epidermal growth factor // *Annu Rev Biochem.* 1979. Vol. 48, N 1. P. 193–216. doi: 10.1146/annurev.bi.48.070179.001205
2. Herbst R.S., Langer C.J. Epidermal growth factor receptors as a target for cancer treatment: the emerging role of IMC-C225 in the treatment of lung and head and neck cancers // *Semin Oncol.* 2002. Vol. 29, N 1, Suppl 4. P. 27–36. doi: 10.1053/sonc.2002.31525
3. Ennis B.W., Lippman M.E., Dickson R.B. The EGF receptor system as a target for antitumor therapy // *Cancer Invest.* 1991. Vol. 9, N 5. P. 553–562. doi: 10.3109/07357909109018953
4. Kondapaka S.B., Fridman R., Reddy K.B. Epidermal growth factor and amphiregulin up-regulate matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human breast cancer cells // *Int J Cancer.* 1997. Vol. 70, N 6. P. 722–726. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19970317)70:6<722::aid-ijc15>3.0.co;2-b
5. Ethier S.P. Signal transduction pathways: the molecular basis for targeted therapies // *Semin Radiat Oncol.* 2002. Vol. 12, N 3, Suppl 2. P. 3–10. doi: 10.1053/srao.2002.34863
6. Fujino S., Enokibori T., Tezuka N., et al. A comparison of epidermal growth factor receptor levels and other prognostic parameters

- in non-small cell lung cancer // *Eur J Cancer*. 1996. Vol. 32, N 12. P. 2070–2074. doi: 10.1016/s0959-8049(96)00243-2
7. Pavelic K., Banjac Z., Pavelic J., Spaventi S. Evidence for a role of EGF receptor in the progression of human lung carcinoma // *Anticancer Res*. 1993. Vol. 13, N 4. P. 1133–1137.
8. Veale D., Kerr N., Gibson G.J., et al. The relationship of quantitative epidermal growth factor receptor expression in nonsmall cell lung cancer to long term survival // *Br J Cancer*. 1993. Vol. 68. P. 162–165. doi: 10.1038/bjc.1993.306
9. Volm M., Rittgen W., Drings P. Prognostic value of ERBB-1, VEGF, cyclin A, FOS, JUN and MYC in patients with squamous cell lung carcinomas // *Br J Cancer*. 1998. Vol. 77, N 4. P. 663–669. doi: 10.1038/bjc.1998.106
10. Schneider M.R., Wolf E. The epidermal growth factor receptor ligands at a glance // *J Cell Physiol*. 2009. Vol. 218, N 3. P. 460–466. doi: 10.1002/jcp.21635
11. Reiter J.L., Threadgill D.W., Eley G.D., et al. Comparative genomic sequence analysis and isolation of human and mouse alternative EGFR transcripts encoding truncated receptor isoforms // *Genomics*. 2001. Vol. 71, N 1. P. 1–20. doi: 10.1006/geno.2000.6341
12. Ceresa B.P., Peterson J.L. Cell and molecular biology of epidermal growth factor receptor // *Int Rev Cell Mol Biol*. 2014. Vol. 313. P. 145–178. doi: 10.1016/B978-0-12-800177-6.00005-0
13. Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor // *Jpn J Clin Oncol*. 2016. Vol. 46, N 4. P. 291–298. doi: 10.1093/jco/hyv207
14. Sahin U., Weskamp G., Kelly K., et al. Distinct roles for ADAM10 and ADAM17 in ectodomain shedding of six EGFR ligands // *J Cell Biol*. 2004. Vol. 164, N 5. P. 769–779. doi: 10.1083/jcb.200307137
15. Franklin W.A., Veve R., Hirsch F.R., et al. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy // *Semin Oncol*. 2002. Vol. 29, N 1, Suppl 4. P. 3–14. doi: 10.1053/sonc.2002.31520
16. Wang Y.N., Hung M.C. Nuclear functions and subcellular trafficking mechanisms of the epidermal growth factor receptor family // *Cell Biosci*. 2012. Vol. 2, N 1. P. 13. doi: 10.1186/2045-3701-2-13
17. Chan T.O., Rittenhouse S.E., Tsichlis P.N. AKT/PKB and Other D3 phosphoinositide-regulated kinases: kinase activation by phosphoinositide-dependent phosphorylation // *Annu Rev Biochem*. 1999. Vol. 68, N 1. P. 965–1014. doi: 10.1146/annurev.biochem.68.1.965
18. Goldman C.K., Kim J., Wong W.L., et al. Epidermal growth factor stimulates vascular endothelial growth factor production by human malignant glioma cells: a model of glioblastoma multiforme pathophysiology // *Mol Biol Cell*. 1993. Vol. 4, N 1. P. 121–133. doi: 10.1091/mbc.4.1.121
19. Petit A.M., Rak J., Hung M.C., et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of so // *Am J Pathol*. 1997. Vol. 151, N 6. P. 1523–1530.
20. Herbst R.S. Review of epidermal growth factor receptor biology // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004. Vol. 59, N 2, Suppl. P. 21–26. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.041
21. Li S., Schmitz K.R., Jeffrey P.D., et al. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab // *Cancer Cell*. 2005. Vol. 7, N 4. P. 301–311. doi: 10.1016/j.ccr.2005.03.003
22. Johns T.G., Mellman I., Cartwright G.A., et al. The antitumor monoclonal antibody 806 recognizes a high-mannose form of the EGF receptor that reaches the cell surface when cells over-express the receptor // *FASEB J*. 2005. Vol. 19, N 7. P. 780–782. doi: 10.1096/fj.04-1766fje
23. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer // *J Clin Oncol*. 2005. Vol. 23, N 14. P. 3235–3242. doi: 10.1200/JCO.2005.08.409
24. Busam K.J., Capodici P., Motzer R., et al. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225 // *Br J Dermatol*. 2001. Vol. 144, N 6. P. 1169–1176. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04226.x
25. Jacot W., Bessis D., Jorda E., et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours // *Br J Dermatol*. 2004. Vol. 151, N 1. P. 238–241. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06026.x
26. Jatoi A., Green E.M., Rowland K.M., et al. Clinical predictors of severe cetuximab-induced rash: observations from 933 patients enrolled in north central cancer treatment group study N0147 // *Oncology*. 2009. Vol. 77, N 2. P. 120–123. doi: 10.1159/000229751
27. Moy B., Goss P.E. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations // *Oncologist*. 2007. Vol. 12, N 7. P. 756–765. doi: 10.1634/theoncologist.12-7-756
28. Van Doorn R., Kirtschig G., Scheffer E., et al. Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor // *Br J Dermatol*. 2002. Vol. 147, N 3. P. 598–601. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04864.x
29. Kimyai-Asadi A., Jih M.H. Follicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors // *Arch Dermatol*. 2002. Vol. 138, N 1. P. 129–131. doi: 10.1001/archderm.138.1.129
30. Li T., Perez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors // *Target Oncol*. 2009. Vol. 4, N 2. P. 107–119. doi: 10.1007/s11523-009-0114-0
31. Dainichi T., Tanaka M., Tsuruta N., et al. Development of multiple paronychia and periungual granulation in patients treated with gefitinib, an inhibitor of epidermal growth factor receptor // *Dermatology*. 2003. Vol. 207, N 3. P. 324–325. doi: 10.1159/000073100
32. Lee M.W., Seo C.W., Kim S.W., et al. Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor // *Acta Derm Venereol*. 2004. Vol. 84, N 1. P. 23–26. doi: 10.1080/00015550310005898
33. Eames T., Grabein B., Kroth J., Wollenberg A. Microbiological analysis of epidermal growth factor receptor inhibitor therapy-associated paronychia // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010. Vol. 24, N 8. P. 958–960. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03516.x
34. Dueland S., Sauer T., Lund-Johansen F., et al. Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly // *Acta Oncol*. 2003. Vol. 42, N 4. P. 345–346. doi: 10.1080/02841860310006038
35. Pascual J.C., Bañuls J., Belinchon I., et al. Trichomegaly following treatment with gefitinib (ZD1839) // *Br J Dermatol*. 2004. Vol. 151, N 5. P. 1111–1112. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06265.x
36. Luu M., Lai S.E., Patel J., et al. Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib // *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007. Vol. 23, N 1. P. 42–45. doi: 10.1111/j.1600-0781.2007.00273.x

REFERENCES

1. Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *Annu Rev Biochem.* 1979;48(1):193–216. doi: 10.1146/annurev.bi.48.070179.001205
2. Herbst RS, Langer CJ. Epidermal growth factor receptors as a target for cancer treatment: the emerging role of IMC-C225 in the treatment of lung and head and neck cancers. *Semin Oncol.* 2002;29(1 Suppl 4):27–36. doi: 10.1053/sonc.2002.31525
3. Ennis BW, Lippman ME, Dickson RB. The EGF receptor system as a target for antitumor therapy. *Cancer Invest.* 1991;9(5):553–562. doi: 10.3109/07357909109018953
4. Kondapaka SB, Fridman R, Reddy KB. Epidermal growth factor and amphiregulin up-regulate matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human breast cancer cells. *Int J Cancer.* 1997;70(6):722–726. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19970317)70:6<722::aid-ijc15>3.0.co;2-b
5. Ethier SP. Signal transduction pathways: the molecular basis for targeted therapies. *Semin Radiat Oncol.* 2002;12(3 Suppl 2):3–10. doi: 10.1053/srao.2002.34863
6. Fujino S, Enokibori T, Tezuka N, et al. A comparison of epidermal growth factor receptor levels and other prognostic parameters in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 1996;32(12):2070–2074. doi: 10.1016/s0959-8049(96)00243-2
7. Pavelic K, Banjac Z, Pavelic J, Spaventi S. Evidence for a role of EGF receptor in the progression of human lung carcinoma. *Anticancer Res.* 1993;13(4):1133–1137.
8. Veale D, Kerr N, Gibson GJ, et al. The relationship of quantitative epidermal growth factor receptor expression in nonsmall cell lung cancer to long term survival. *Br J Cancer.* 1993;68:162–165. doi: 10.1038/bjc.1993.306
9. Volm M, Rittgen W, Drings P. Prognostic value of ERBB-1, VEGF, cyclin A, FOS, JUN and MYC in patients with squamous cell lung carcinomas. *Br J Cancer.* 1998;77(4):663–669. doi: 10.1038/bjc.1998.106
10. Schneider MR, Wolf E. The epidermal growth factor receptor ligands at a glance. *J Cell Physiol.* 2009;218(3):460–466. doi: 10.1002/jcp.21635
11. Reiter JL, Threadgill DW, Eley GD, et al. Comparative genomic sequence analysis and isolation of human and mouse alternative EGFR transcripts encoding truncated receptor isoforms. *Genomics.* 2001;71(1):1–20. doi: 10.1006/geno.2000.6341
12. Ceresa BP, Peterson JL. Cell and molecular biology of epidermal growth factor receptor. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2014;313:145–178. doi: 10.1016/B978-0-12-800177-6.00005-0
13. Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(4):291–298. doi: 10.1093/jjco/hyv207
14. Sahin U, Weskamp G, Kelly K, et al. Distinct roles for ADAM10 and ADAM17 in ectodomain shedding of six EGFR ligands. *J Cell Biol.* 2004;164(5):769–779. doi: 10.1083/jcb.200307137
15. Franklin WA, Veve R, Hirsch FR, et al. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy. *Semin Oncol.* 2002;29(1 Suppl 4):3–14. doi: 10.1053/sonc.2002.31520
16. Wang YN, Hung MC. Nuclear functions and subcellular trafficking mechanisms of the epidermal growth factor receptor family. *Cell Biosci.* 2012;2(1):13. doi: 10.1186/2045-3701-2-13
17. Chan TO, Rittenhouse SE, Tschlis PN. AKT/PKB and Other D3 phosphoinositide-regulated kinases: kinase activation by phosphoinositide-dependent phosphorylation. *Annu Rev Biochem.* 1999;68(1):965–1014. doi: 10.1146/annurev.biochem.68.1.965
18. Goldman CK, Kim J, Wong WL, et al. Epidermal growth factor stimulates vascular endothelial growth factor production by human malignant glioma cells: a model of glioblastoma multiforme pathophysiology. *Mol Biol Cell.* 1993;4(1):121–133. doi: 10.1091/mbc.4.1.121
19. Petit AM, Rak J, Hung MC, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of so. *Am J Pathol.* 1997;151(6):1523–1530.
20. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(2 Suppl):21–26. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.041
21. Li S, Schmitz KR, Jeffrey PD, et al. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. *Cancer Cell.* 2005;7(4):301–311. doi: 10.1016/j.ccr.2005.03.003
22. Johns TG, Mellman I, Cartwright GA, et al. The antitumor monoclonal antibody 806 recognizes a high-mannose form of the EGF receptor that reaches the cell surface when cells over-express the receptor. *FASEB J.* 2005;19(7):780–782. doi: 10.1096/fj.04-1766fje
23. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(14):3235–3242. doi: 10.1200/JCO.2005.08.409
24. Busam KJ, Capodici P, Motzer R, et al. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol.* 2001;144(6):1169–1176. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04226.x
25. Jacot W, Bessis D, Jorda E, et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol.* 2004;151(1):238–241. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06026.x
26. Jatoi A, Green EM, Rowland KM, et al. Clinical predictors of severe cetuximab-induced rash: observations from 933 patients enrolled in north central cancer treatment group study N0147. *Oncology.* 2009;77(2):120–123. doi: 10.1159/000229751
27. Moy B, Goss PE. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist.* 2007;12(7):756–765. doi: 10.1634/theoncologist.12-7-756
28. Van Doorn R, Kirtschig G, Scheffer E, et al. Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Br J Dermatol.* 2002;147(3):598–601. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04864.x
29. Kimyai-Asadi A, Jih MH. Follicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors. *Arch Dermatol.* 2002;138(1):129–131. doi: 10.1001/archderm.138.1.129
30. Li T, Perez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Target Oncol.* 2009;4(2):107–119. doi: 10.1007/s11523-009-0114-0
31. Dainichi T, Tanaka M, Tsuruta N, et al. Development of multiple paronychia and periungual granulation in patients treated with gefitinib, an inhibitor of epidermal growth factor receptor. *Dermatology.* 2003;207(3):324–325. doi: 10.1159/000073100
32. Lee MW, Seo CW, Kim SW, et al. Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm Venereol.* 2004;84(1):23–26. doi: 10.1080/00015550310005898

33. Eames T, Grabein B, Kroth J, Wollenberg A. Microbiological analysis of epidermal growth factor receptor inhibitor therapy-associated paronychia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(8):958–960. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03516.x

34. Dueland S, Sauer T, Lund-Johansen F, et al. Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly. *Acta Oncol.* 2003;42(4):345–346. doi: 10.1080/02841860310006038

35. Pascual JC, Bañuls J, Belinchon I, et al. Trichomegaly following treatment with gefitinib (ZD1839). *Br J Dermatol.* 2004;151(5):1111–1112. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06265.x

36. Luu M, Lai SE, Patel J, et al. Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23(1):42–45. doi: 10.1111/j.1600-0781.2007.00273.x

ОБ АВТОРЕ

Орлова Екатерина Вадимовна, к.м.н.;
адрес: Российская Федерация, 119991, Москва,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1684-8781>;
eLibrary SPIN: 6332-3970;
e-mail: orlovaderm@yandex.ru

AUTHOR INFO

Ekaterina V. Orlova, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 8 buil. 2 Trubetskaya street, 119991 Moscow,
Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1684-8781>;
eLibrary SPIN: 6332-3970;
e-mail: orlovaderm@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63312>

Фармакогенетический подход к прогнозированию безопасности терапии метотрексатом у больных псориазом

© А.А. Кубанов^{1, 2}, А.В. Асоскова¹, Д.А. Сычев¹¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация²Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация

Метотрексат является высокоэффективным средством терапии среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза, однако его токсичность у некоторых пациентов ограничивает его применение. У 10–30% пациентов токсическое действие метотрексата приводит к необходимости отмены препарата. Установлено, что генетические факторы играют существенную роль в индивидуальном ответе пациентов на терапию. Выявлены и активно изучаются аллельные варианты различных генов, носительство которых предрасполагает к развитию нежелательных лекарственных реакций при терапии метотрексатом. Фармакогенетические исследования позволяют установить, каким образом генотип пациента оказывает влияние на безопасность лечения метотрексатом. По данным современных исследований, для прогнозирования риска метотрексатиндуцированной токсичности необходимо учитывать индивидуальные особенности его фармакокинетики, которые определяются наличием однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих белки-переносчики метотрексата и ферменты его биотрансформации. Активность белков-транспортёров оказывает влияние на концентрации препаратов в плазме крови и периферических тканях, тем самым определяя его токсичность.

В данной статье мы рассматриваем изученные на сегодняшний день генетические полиморфизмы, определяющие вариабельность токсичности метотрексата.

Применение фармакогенетического подхода к прогнозированию риска развития нежелательных лекарственных реакций метотрексата поможет персонализировать терапию пациентов с псориазом.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; метотрексат; биомаркеры; фармакогенетика; нежелательные лекарственные реакции; токсичность метотрексата; безопасность пациентов.

Для цитирования:

Кубанов А.А., Асоскова А.В., Сычев Д.А. Фармакогенетический подход к прогнозированию безопасности терапии метотрексатом у больных псориазом // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 2. С. 119–132. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63312>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63312>

Pharmacogenetic approach to methotrexate-related toxicity prediction in psoriasis

© Aleksey A. Kubanov^{1,2}, Anastasia V. Asoskova¹, Dmitry A. Sychev¹¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation²State Scientific Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

Methotrexate is a highly effective for psoriasis, but the use of methotrexate may be limited by its adverse effects. Approximately 10–30% of patients treated with methotrexate experience adverse drug reactions, leading to the therapy discontinuation. Patient genetics can play a significant role in the interindividual variability of drug response. There is a growing body of literature on allelic variants of various genes that are associated with methotrexate toxicity. Pharmacogenetic studies may establish how patient's genotype affect the safety of methotrexate. Treatment Data shows that to predict the risk of methotrexate-induced toxicity it is necessary to take into account the interindividual variability in methotrexate pharmacokinetics, which may be determined by the presence of single-nucleotide polymorphisms of genes encoding methotrexate carrier proteins and enzymes of its biotransformation. The activity of transporter proteins affects the drugs in the blood plasma and peripheral tissues, thereby determining its toxicity.

The review was aimed is to summarize the current knowledge on pharmacogenetic polymorphisms that may affect the variability of methotrexate-related toxicity.

Evaluation of such promising candidates for predictors of methotrexate-related toxicity risk could be used in psoriasis treatment personalization.

Keywords: psoriasis; methotrexate; biomarkers; pharmacogenetics; drug toxicity; drug safety; safety monitoring.

For citation:

Kubanov AA, Asoskova AV, Sychev DA. Pharmacogenetic approach to methotrexate-related toxicity prediction in psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(2):119–132. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63312>

Received: 13.03.2021

Accepted: 15.05.2021

Published: 12.07.2021

МЕТОТРЕКСАТ В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

Псориаз — хроническое системное иммуноопосредованное заболевание мультифакториального генеза с доминирующей ролью генетических факторов, характеризующее ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами и хемокинами, частыми патологическими изменениями структур опорно-двигательного аппарата [1]. Псориаз относится к числу наиболее распространённых заболеваний кожи [2]. Согласно данным эпидемиологических исследований, распространённость псориаза в мире колеблется от 0,09 до 11,43% [3]. По данным официальной государственной статистики, в 2018 г. распространённость псориаза в Российской Федерации составляла 242,4, заболеваемость — 66,5 на 100 000 населения [4].

Псориаз — хроническое рецидивирующее заболевание, и целью терапии является получение контроля над его течением, сведение к минимуму нежелательных лекарственных реакций за счёт применения препаратов, которые обеспечивают длительную ремиссию и хорошо переносятся пациентами [5].

Одним из препаратов выбора для системной терапии среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза (вульгарный псориаз, резистентный к проводимой терапии; пустулёзный псориаз; псориазическая эритродермия; псориазический артрит) является метотрексат [6]. Поскольку пациенты с псориазом часто вынуждены применять метотрексат в течение длительного времени, изучение вопросов безопасности терапии является весьма актуальной задачей.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Метотрексат зарекомендовал себя как высокоэффективное лекарственное средство, однако у половины пациентов (в среднем у 28,3%) на фоне лечения возникают нежелательные лекарственные реакции (НЛР) [7]. У 10–30% пациентов токсическое действие метотрексата приводит к необходимости отмены препарата [8]. Так, в ряде исследований [9, 10] показано, что не слабая эффективность, а именно токсическое действие препарата стало причиной, ограничивающей его применение у большинства пациентов. А.А. Levin и соавт. [11] доказали, что 75% пациентов с псориазом были вынуждены прекратить терапию в течение 143 дней лечения

вследствие возникновения НЛР. Несмотря на то, что НЛР метотрексата, как правило, не представляют серьёзной угрозы здоровью пациентов, а снижение дозы приводит к их устранению, в некоторых случаях тяжёлые проявления токсического действия препарата возникают непредсказуемо. Эти факты объясняют необходимость тщательного мониторингирования состояния пациента и выявления потенциальных факторов риска токсичности препарата со стороны разных органов и функциональных систем. Таким образом, прогнозирование риска метотрексатиндуцированной токсичности является актуальной задачей.

В связи с тем, что для терапии псориаза используют низкие дозы метотрексата, измерение концентрации препарата в плазме крови для прогнозирования его токсичности не имеет клинической значимости. В настоящее время не существует алгоритма, способного предсказать индивидуальный ответ пациента на терапию.

Ответ на терапию метотрексатом может зависеть от режима дозирования препарата, комплаентности пациента, его возраста, пола, индекса массы тела, этнической принадлежности, тяжести течения псориаза, наличия сопутствующих заболеваний, употребления алкоголя, курения, а также межлекарственных взаимодействий [12–14]. Однако в последнее время большое внимание уделяется роли генетических факторов в индивидуальной переносимости терапии псориаза [15, 16], которые могут определять около половины неблагоприятных ответов на лечение [17].

РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТОКСИЧНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА

Приблизиться к пониманию причин вариабельности ответа на терапию позволяет изучение индивидуальных особенностей фармакологического действия метотрексата. В этом большие возможности предоставляет современная фармакогенетика.

Фармакогенетика — наука, изучающая влияние генетических факторов на фармакологический ответ [18]. Задачей фармакогенетики является выяснение того, как особенности генотипа пациента могут повлиять на метаболизм лекарственного средства и, следовательно, индивидуальный ответ на терапию. Выявление таких закономерностей позволяет обеспечить персонализированный подход к выбору лекарственных средств и их оптимальных доз для пациента, что повышает эффективность и безопасность лечения [19, 20].

Генетические факторы, определяющие индивидуальные особенности метаболизма лекарственных средств, как правило, представляют собой полиморфизмы генов, кодирующих белки, вовлечённые в процессы фармакокинетики и фармакодинамики этих лекарственных средств

[20, 21]. Однонуклеотидные полиморфизмы представляют собой мутации ДНК пациентов, которые встречаются примерно у 1% популяции [22]. Ген считается полиморфным, если в популяции выявляются несколько его аллельных вариантов, носительство которых ассоциировано с изменением активности кодируемых им белков по сравнению функционированием белков у носителей наиболее распространённых в популяции «нормальных» аллелей дикого типа [23–25]. Установлено, что наличие значимых полиморфизмов генов, кодирующих белки, участвующие в процессах фармакокинетики и фармакодинамики различных препаратов, на 15–30% определяет индивидуальные особенности ответа на фармакотерапию [26]. Фармакогенетические исследования выявляют ассоциации тех или иных полиморфизмов генов, вовлечённых в процессы транспорта и метаболизма препаратов, с вариабельностью ответов на терапию.

Согласно данным современной литературы, для прогнозирования риска метотрексатиндуцированной токсичности необходимо учитывать также влияние генетических особенностей пациента, определяющих индивидуальные особенности фармакокинетики и фармакодинамики метотрексата. Фармакогенетические исследования позволяют установить, каким образом индивидуальные особенности генотипа пациентов оказывают влияние на безопасность лечения метотрексатом. Выявление значимых полиморфизмов генов позволит использовать их в качестве биомаркеров-предикторов переносимости терапии метотрексатом и подойти к назначению терапии с точки зрения персонализированной медицины.

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ГЕНАХ БЕЛКОВ-ТРАНСПОРТЁРОВ МЕТОТРЕКСАТА НА БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ

Крупной группой ферментов, активность которых влияет на индивидуальный ответ на терапию, являются белки-транспортёры. Белки-транспортёры переносят молекулы лекарственных препаратов через биологические мембраны при помощи активных и пассивных механизмов. Однонуклеотидные полиморфизмы генов, кодирующих эти белки, могут влиять на фармакокинетику препаратов за счёт изменения интенсивности поступления в клетку или выведения из клетки лекарственных средств и их метаболитов. Активность белков-транспортёров оказывает влияние на концентрацию препаратов в плазме крови и периферических тканях, тем самым определяя их токсичность [27].

Доказано, что полиморфизмы генов, кодирующих транспортёры метотрексата, участвующие в процессах всасывания, распределения и выведения препарата, также оказывают влияние на фармакокинетику метотрексата и определяют индивидуальный ответ на терапию [28]. Активность этих белков-транспортёров оказывает влияние на концентрацию препаратов в плазме крови и периферических тканях, тем самым их токсичность.

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) метотрексат абсорбируется путём активного транспорта при помощи переносчика фолиевой кислоты и протонсопряжённого переносчика фолатов PCFT (proton-coupled folate transporter), кодируемых генами *SLC19A1* и *SLC46A1*, и расположенных на апикальной мембране энтероцитов. Биодоступность метотрексата также зависит от переносчиков белков семейства ABC, которые транспортируют молекулы метотрексата из энтероцитов в просвет ЖКТ (белки, кодируемые генами *ABCC2*, *ABCB1* и *ABCG2*) и в кровь (белки, кодируемые генами *ABCC1* и *ABCC3*) [29].

Системное выведение метотрексата обеспечивается за счёт клубочковой фильтрации и активной секреции из клеток почечных канальцев. В этом процессе участвуют белки, кодируемые генами *SLC22A6*, *SLC22A8*, *SLC19A1*, *ABCG2*, *ABCC2* и *ABCC4*. Переносчики, кодируемые генами *SLC01B1* и *SLC01B3*, осуществляют печёночный захват метотрексата. Большая часть молекул метотрексата возвращается в кровоток за счёт белков-переносчиков, кодируемых *ABCC3* и *ABCC4*, расположенных на базолатеральной мембране гепатоцитов, и лишь незначительная часть молекул метотрексата выводится при помощи переносчиков, кодируемых генами *ABCC2* и *ABCB1* [29].

Связь наличия однонуклеотидных полиморфизмов в генах, кодирующих белки, участвующих в фармакокинетику метотрексата, с разным терапевтическим ответом на лечение метотрексатом установлена в фармакогенетических исследованиях.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ *SLC19A1* И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА

Белок RFC-1, кодируемый геном *SLC19A1*, является представителем семейства переносчиков растворённых веществ и выполняет функцию переносчика фолиевой кислоты и метотрексата в обоих направлениях. Белок обнаруживается во многих тканях, однако максимальный уровень его экспрессии наблюдается на апикальной поверхности клеток слизистой оболочки тонкого кишечника и плазматической мембране гепатоцитов и энтероцитов [30–32].

Наиболее изученный полиморфизм гена *SLC19A1* в локусе rs1051266 проявляется в замене гуанина на аденин в позиции 80 (G80A, rs1051266) в области, ответственной за процесс транскрипции. Носительство полиморфизма приводит к замене аргинина на гистидин в 27-м кодоне (Arg27His), что, предположительно, оказывает влияние на функционирование переносчика. Такая мутация, вероятно, приводит к повышению биодоступности метотрексата и усилению его токсического действия, особенно в отношении тканей с повышенной экспрессией этого белка [33]. Однако в фармакокинетических исследованиях не было обнаружено ассоциации носительства полиморфизма с повышенным уровнем клеточного захвата метотрексата [29, 34]. Таким образом, в основе увеличения токсического влияния метотрексата у носителей данного полиморфизма лежат другие механизмы, которые только предстоит установить.

У пациентов с псориазом была выявлена ассоциация носительства полиморфизма *SLC19A1* 80A и повышение частоты возникновения НЛР при лечении метотрексатом, обнаруженная при сравнении с генотипами пациентов, хорошо переносящих терапию: у носителей полиморфизма токсическое действие метотрексата проявлялось в 1,63 раза чаще. При этом выявленный эффект был доминантным: у носителей генотипов 80GA и 80AA НЛР отмечались практически вдвое чаще. Повышенный риск гепатотоксичности и симптоматических НЛР также отмечался чаще у носителей аллеля 80A [33]. Подобная ассоциация была подтверждена в более масштабном исследовании 84 однонуклеотидных полиморфизмов 5 генов у 372 пациентов с псориазом, получавших метотрексат [35].

Противоположные результаты были продемонстрированы при исследовании токсичности метотрексата у 223 пациентов с ревматоидным артритом. Учёные установили, что у носителей аллеля G в *SLC19A1* rs1051266 побочные эффекты со стороны ЖКТ возникали втрое чаще по сравнению с доминантной моделью (с гомозиготами по аллелю A) [35]. В работах других исследователей ассоциации носительства данного полиморфизма с токсичностью метотрексата не выявлено [13, 36]. Противоречивые результаты исследований требуют более углубленного изучения потенциального влияния полиморфизма на переносимость терапии.

При поиске потенциальных биомаркеров токсического действия метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом было установлено, что носительство другого полиморфизма — *SLC19A1* rs7499 — также ассоциировано с переносимостью терапии. Этот однонуклеотидный полиморфизм выявляется в 3'-нетранслируемой области гена в участке, который отвечает за стабильность, локализацию и трансляционную активность мРНК, что, предположительно, определяет уровень экспрессии гена, кодирующего белок-переносчик, и, соответственно, его функционирование [37]. Однако на сегодняшний день

не установлено, какие именно механизмы и каким образом отражаются на функционировании белка *SLC19A1*.

Носительство аллеля G (*SLC19A1* rs7499 G) в изучаемой выборке было ассоциировано с повышением риска возникновения НЛР в 3,72 раза, в частности со стороны ЖКТ — в 5,64 раза по сравнению с гомозиготами AA. При этом у носителей генотипа GG токсическое действие со стороны ЖКТ возникало вдвое чаще, чем в рецессивной модели (носители A-аллеля). Авторы предполагают, что у гомозигот по аллелю G наблюдается повышенный уровень захвата молекул метотрексата, что приводит к повышению его биодоступности и концентрации молекул метотрексата в клетках, и клинически проявляется развитием токсического действия препарата [38].

Ассоциации этого полиморфизма с токсичностью были изучены ещё в одном исследовании на пациентах с ревматоидным артритом, однако никаких статистических закономерностей авторами выявлено не было [39].

Другой полиморфизм гена *SLC19A1* — rs2838956 — также ассоциирован с повышением токсичности в отношении ЖКТ у носителей аллеля A в 3,21 раза по сравнению с гомозиготами GG [38]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании P.B. Grabar и соавт. [40], однако другие авторы не установили положительной ассоциации [13]. Таким образом, вопрос влияния этого полиморфизма на безопасность терапии остаётся спорным и вызывает научный интерес, ведь такие интронные однонуклеотидные полиморфизмы могут потенциально влиять на сплайсинг РНК, тем самым влияя на структуру и функционирование белка-переносчика [41].

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ *SLC46A1* И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА

Протонсопряжённый переносчик фолатов PCFT, кодируемый геном *SLC46A1*, является представителем семейства растворимых переносчиков фолатов и располагается преимущественно в апикальной мембране энтероцитов, однако обнаруживается и в других клетках [42]. Полиморфизм rs2239907 выявляется в 3'-нетранслируемой области гена, которая отвечает за стабильность, локализацию и трансляционную активность мРНК, что может определять уровень экспрессии гена, кодирующего белок-переносчик, и, соответственно, его функционирование, в связи с чем изучение этого полиморфизма в отношении токсичности метотрексата представляет интерес [37].

У пациентов с ревматоидным артритом — гомозигот по аллелю G вдвое чаще развиваются неблагоприятные

эффекты при терапии метотрексатом в сравнении с носителями аллеля А. Предположительно, этот факт может быть объяснён тем, что у гомозигот по аллелю G увеличивается захват молекул метотрексата и его биодоступность, что приводит к его токсическому влиянию на ткани. Однако причиной повышенной токсичности могут являться также кишечно-печёночная рециркуляция молекул метотрексата или влияние препарата на функционирование почек [38].

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ

ABCG2 И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА

Еще один белок-переносчик метотрексата — АТФ-связывающий кассетный транспортёр G1 — кодируется геном *ABCG2*. Этот белок-переносчик располагается в апикальной мембране энтероцитов, гепатоцитов и клеток почечных канальцев. Его функцией является выведение молекул метотрексата из клеток в просвет кишечника, желчь и мочу. В исследовании А. Lima и соавт. [38] достоверно значимой ассоциации полиморфизма rs13120400 (*ABCG2* T>C) и токсического действия метотрексата не было выявлено, хотя наблюдалась тенденция к статистической значимости того, что у пациентов с ревматоидным артритом, которые являются носителями аллеля С, чаще возникают НЛР. Предположительно, это объясняется тем, что наличие такого полиморфизма гена *ABCG2* приводит к синтезу белка-переносчика с пониженной активностью и выражается снижением способности к выведению молекул метотрексата и повышением его биодоступности, что может проявляться, с одной стороны, повышением риска возникновения токсического действия метотрексата, а с другой — улучшением его терапевтической эффективности [38]. В исследовании эффективности метотрексата на терапию псориазом также был изучен этот полиморфизм, и было выявлено, что у пациентов с генотипом СС наблюдалось более выраженное улучшение со стороны кожного патологического процесса по сравнению с пациентами с генотипом СТ и ТТ [35].

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ

ABCC1 И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА

Белок *ABCC1* располагается в апикальной мембране энтероцитов и выполняет функцию выведения молекул метотрексата из клеток в просвет кишечника.

При изучении влияния 40 полиморфизмов *ABCC1* на безопасность терапии авторы выявили 6 полиморфизмов, ассоциированных с токсическими

проявлениями метотрексата: rs2238476, rs11075291, rs1967120, rs3784862, rs246240, rs3784864. При этом для пяти из них (rs11075291, rs1967120, rs3784862, rs246240, rs3784864) значения коэффициента корреляции составляли от 0,43 до 0,8. По предположению авторов, эти полиморфизмы определяют гаплотип, в котором находится ещё неизвестный функционально значимый полиморфизм.

Ассоциации наличия двух полиморфизмов — rs246240 и rs3784862 — были расценены авторами как значимые. У пациентов с генотипом АА rs246240 и АА rs3784862 проявления токсического действия метотрексата возникали примерно вдвое чаще. Кроме того, положительная ассоциация была выявлена также для гомозигот по доминантному аллелю А rs2238476: токсические проявления метотрексата у обладателей такого генотипа отмечались в 2,49 раз чаще [35].

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ

SLC01B1 И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА

Значимая роль в фармакокинетике метотрексата отводится белкам-транспортёрам органических анионов семейства OATP — OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1. С точки зрения фармакогенетики, интерес представляет изучение белка-транспортёра органических анионов OATP1B1, который кодируется геном *SLC01B1*.

Влияние полиморфизма rs4149056 *SLC01B1* на проявления токсического действия метотрексата было установлено для пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших высокие дозы препарата [43]. А. Lima и соавт. [38] выявили взаимосвязь носительства аллеля Т в локусе rs4149056 гена *SLC01B1* с повышенной токсичностью метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом, получавших метотрексат в дозировке, сопоставимой с таковой при псориазе: у носителей аллеля Т и у гомозигот ТТ чаще возникали неблагоприятные эффекты метотрексата (в 2,78 и в 2,82 раза соответственно). Со стороны ЖКТ токсические проявления возникали примерно в 3 раза чаще у носителей аллеля Т в сравнении с гомозиготами СС, а у гомозигот ТТ — в сравнении с носителями аллеля С [38].

Установлено, что у носителей аллеля Т отмечается более высокий уровень экспрессии гена *SLC01B1* в клеточных мембранах, что проявляется увеличенным захватом и клиренсом молекул метотрексата. Белок OATP1B1 локализован преимущественно в синусоидальной мембране гепатоцитов, однако мРНК белка обнаруживаются и в других тканях, в частности в энтероцитах. OATP1B1 осуществляет захват молекул метотрексата в печени

из крови. В связи с этим увеличенный внутриклеточный захват и задержка молекул метотрексата в клетках кишечника и печени могут объяснить его цитотоксическое действие на энтероциты и гепатоциты [43].

Носительство (гетерозиготное и особенно гомозиготное) аллеля С гена *SLC01B1*5* в локусе rs4149056 проявляется в замене аминокислоты (валина на аланин в локусе 174), что определяет снижение активности белка-транспортёра в виде уменьшения захвата молекул метотрексата и их последующей элиминации. Таким образом, концентрация препарата в крови возрастает, что и определяет увеличение риска возникновения нежелательных реакций.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ДРУГИХ БЕЛКОВ, ВОВЛЕЧЁННЫХ В МЕТАБОЛИЗМ МЕТОТРЕКСАТА, И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА

В настоящее время установлено, что не только особенности функционирования белков-переносчиков метотрексата, определяющих особенности его фармакокинетики, но и особенности функционирования рецепторов метотрексата, определяющих особенности его фармакодинамики, могут влиять на безопасность терапии. Для генов-ферментов фолатного цикла, которые являются терапевтическими мишенями метотрексата, также описаны полиморфные варианты, влияющие на активность ферментов и определяющие индивидуальные особенности токсичности препарата.

Полиморфные варианты гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) оказывают влияние на токсичность метотрексата. Доказано, что замена нуклеотида С на Т в положении 677 (677C>T), проявляющаяся в замене аланина на валин в положении 222, а также замена нуклеотида А на С в положении 1298 (1298A>C), проявляющаяся в замене глутамина на аланин в положении 429, ассоциированы с повышенным риском токсичности метотрексата [44, 45]. Носительство аллеля Т в положении 677 определяет синтез термолabile варианта фермента со сниженной активностью. В исследованиях пациентов с лимфобластным лейкозом [46] и ревматоидным артритом [47] было доказано, что снижение активности фермента приводит к повышению уровня гомоцистеина и ассоциировано с более частым возникновением токсических явлений. Полиморфизм 1298A>C приводит к синтезу фермента, активность которого составляет 60% от нормы, и сочетание этого полиморфизма с 677C>T существенно снижает активность фермента, что повышает риск развития НЛР [48].

Ещё для одного фермента фолатного цикла, являющегося терапевтической мишенью метотрексата, — тимидилсинтетазы (TYMS) — также изучены значимые полиморфные варианты. TYMS является одним из ключевых ферментов, обеспечивающих включение тимидина в ДНК.

В фармакогенетическом исследовании больных псориазом изучалось влияние двух значимых полиморфизмов — rs34743033 и rs34489327 — на переносимость терапии метотрексатом. Было доказано, что носительство функционального тандемного повторного полиморфизма rs34743033 в промоторном участке 5'-нетранслируемой области (5'-UTR) гена, представляющего собой двойной (2R) или тройной (3R) повтор 28bp, влияет на переносимость терапии метотрексатом. Было доказано, что у пациентов с 3R-генотипом чаще наблюдаются НЛР, а именно гепатотоксичность (повышение аланинаминотрансферазы более чем в 3 раза по сравнению с исходным уровнем) и симптоматические токсические явления (тошнота, диарея, головокружение, изъязвление слизистой оболочки полости рта, депрессия). Частота возникновения НЛР у пациентов с генотипом TYMS 5'UTR 3R/3R была выше в 13 раз, при этом риск развития гепатотоксичности возрастал в 15 раз, а симптоматических токсических проявлений — в 12 раз. Кроме того, у носителей 3R-аллеля был выявлен более высокий риск прекращения терапии. При анализе ассоциаций в группе пациентов, представленных гомозиготами и гетерозиготами, выявлено повышение частоты возникновения НЛР всего лишь в 3 раза. Таким образом, риск токсического действия метотрексата у носителей гомозиготного генотипа является гораздо более существенным по сравнению с носителями других генотипов.

Необходимо отметить, что ассоциации были выявлены у пациентов, не получавших фолиевую кислоту. Авторы выдвигают гипотезу, что причиной увеличения токсических проявлений препарата может быть то, что носительство 3R-аллеля ассоциировано с увеличением транскрипционной и трансляционной активности гена, кодирующего TYMS, что приводит к повышению активности фермента и истощению его субстрата — 5,10-метилентетрагидрофолата, необходимого для метилирования гомоцистеина [33]. Эту гипотезу подтверждает тот факт, что у носителей 3R/3R генотипа были обнаружены повышенные показатели уровня гомоцистеина в плазме крови [49, 50].

Носительство полиморфизма rs34489327 (3'UTR 6bp del) — делеции 6bp в 1494 нуклеотиде 3'-нетранслируемой области (3'-UTR) — приводит к снижению синтеза TYMS и ассоциировано с более частым развитием гепатотоксичности при терапии метотрексатом у пациентов, не получавших фолиевую кислоту. Доказано, что у носителей полиморфизма 3'UTR 6bp del, как у гомозигот, так и гетерозигот, не получавших фолиевую кислоту, восьмикратно возрастает риск повышения

аланинаминотрансферазы более чем в 3 раза по сравнению с исходными показателями.

При исследовании в группе пациентов, получавших и не получавших фолиевую кислоту, у носителей rs34489327 был выявлен повышенный риск возникновения только симптоматических НЛР. При этом ассоциация была выявлена как у гомозигот, так и у гетерозигот по данному аллелю: риск НЛР был в 1,85 выше по сравнению с носителями аллелей «дикого типа».

Авторы предполагают, что влияние носительства 3'UTR 6bp del на повышение риска развития токсического действия метотрексата может быть объяснено снижением синтеза TYMS, поскольку установлено, что мутация 3'UTR 6bp del приводит к уменьшению синтеза мРНК белка, кодирующего фермент [29, 51].

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАНИЯ НЕСКОЛЬКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НА ФАРМАКОГЕНЕТИКУ МЕТОТРЕКСАТА

Для комплексной оценки роли отдельных генов-кандидатов в прогнозировании безопасности терапии метотрексатом изучается сочетанное влияние нескольких полиморфизмов генов.

При сочетанном анализе влияния носительства полиморфизмов генов *RFC* и *TS* 3'-UTR учёными был обнаружен эпистаз этих локусов: у пациентов, отмечавших симптоматические НЛР, частота носительства полиморфизмов *RFC* 80A/*TS* 3'-UTR 6bp del была выше практически в 3 раза по сравнению с носительством *RFC* 80G/*TS* 3'-UTR 6bp ins [33].

Влияние комбинации нескольких генотипов на безопасность терапии метотрексатом было оценено португальскими учёными [38] на выборке пациентов с ревматоидным артритом, получавших метотрексат в дозировке, сопоставимой для лечения псориаза. Авторами были рассмотрены сочетания генотипов, статистически значимо ассоциируемых с повышенной частотой проявления токсического действия метотрексата, — *SLC19A1* rs7499 GG/GA, *SLC46A1* rs2239907 GG, *SLC01B1* rs4149056 TT/CT. Общее токсическое действие метотрексата оценивалось на основании возникновения НЛР в виде нарушений со стороны ЖКТ, кожи и подкожно-жировой клетчатки, дыхательной системы, печени и желчевыводящих путей. На основании наличия у пациента сочетаний тех или иных полиморфизмов для каждого пациента был определён индекс риска общей токсичности метотрексата, ранжированный от 0 до 3. Увеличение показателя индекса соответствовало увеличению частоты возникновения токсического действия метотрексата: у пациентов с индексом 2 токсические проявления возникали в 3,06 раза чаще по сравнению

с пациентами с индексом 1; пациенты с индексом 3 отмечали побочные эффекты в 3,52 раза чаще, чем пациенты с индексом 2. При сравнении токсического влияния метотрексата у пациентов с индексами 1 и 3 было выявлено 18,79-кратное повышение риска токсического действия в первой группе пациентов.

Индекс общей токсичности метотрексата 0 характерен для гомозигот по аллелю А гена *SLC19A1* в локусе rs7499 А, которые также являются носителями аллеля Т гена *SLC46A1* в локусе rs2239907 и гомозиготами по аллелю С гена *SLC01B1* в локусе rs4149056 (*SLC19A1* rs7499 AA + *SLC46A1* rs2239907 TT/CT + *SLC01B1* rs4149056 CC).

Носители аллеля G гена *SLC19A1* в локусе rs7499, гомозиготы по аллелю G гена *SLC46A1* в локусе rs2239907 или носители аллеля Т гена *SLC01B1* в локусе rs4149056 (*SLC19A1* rs7499 GG/GA, *SLC46A1* rs2239907 GG, *SLC01B1* rs4149056 TT/CT) имели индекс общей токсичности метотрексата, равный 1.

У пациентов-носителей аллеля G гена *SLC19A1* в локусе rs7499 G, являющихся гомозиготами по аллелю G гена *SLC46A1* в локусе rs2239907, у пациентов с генотипом *SLC19A1* rs7499 G + *SLC01B1* rs4149056 Т и гомозигот по аллелю G гена *SLC46A1* в локусе rs2239907, являющихся носителями аллеля Т гена *SLC01B1* в локусе rs4149056 Т (rs7499 GG/GA + *SLC46A1* rs2239907 GG; *SLC19A1* rs7499 GG/GA + *SLC01B1* rs4149056 TT/CT; *SLC46A1* rs2239907 GG + *SLC01B1* rs4149056 TT/CT), индекс общей токсичности метотрексата составлял 2.

Наиболее выраженное токсическое действие метотрексата и индекс общей токсичности 3 наблюдались у носителей аллеля G гена *SLC19A1* в положении rs7499 G, которые были гомозиготами по аллелю G гена *SLC46A1* в положении rs2239907 и носителями аллеля Т гена *SLC01B1* в локусе rs4149056 (*SLC19A1* rs7499 GG/GA + *SLC46A1* rs2239907 GG + *SLC01B1* rs4149056 TT/CT).

Поскольку в данном исследовании нарушения со стороны ЖКТ составляли около 2/3 всех НЛР метотрексата, для оценки влияния наличия полиморфизмов на этот вид токсичности был разработан отдельный индекс риска токсичности. НЛР метотрексата со стороны ЖКТ у исследуемых пациентов включали диарею, диспептические расстройства, вздутие живота, рвоту и анорексию.

Индекс риска токсичности со стороны ЖКТ был ранжирован от 0 до 4 и оценивался на основании наличия сочетания следующих статистически значимо ассоциирующихся с повышенной частотой возникновения нежелательных реакций со стороны ЖКТ генотипов: *SLC19A1* rs7499 GG/GA, *SLC19A1* rs1051266 GG/GA, *SLC19A1* rs2838956 AA/GA, *SLC01B1* rs4149056 TT/CT. Увеличение показателя индекса соответствовало увеличению частоты возникновения нарушений со стороны ЖКТ при терапии метотрексатом. Между пациентами с индексами 1 и 2, а также между пациентами с индексами 2 и 3 частота токсического влияния со стороны ЖКТ достоверно

не различалась. У пациентов с индексом 4 в 5,11 раза чаще отмечались токсические проявления метотрексата со стороны ЖКТ, чем у пациентов с индексом 3. Согласно результатам исследования, у пациентов с индексом токсичности 4 риск возникновения НЛР со стороны ЖКТ возрастает в 9,5 раза по сравнению с пациентами, имеющими индекс риска токсичности со стороны ЖКТ равный 1.

При изучении взаимосвязи токсичности со стороны ЖКТ и генотипов пациента было установлено, что пациенты, являющиеся одновременно гомозиготами по аллелям А в локусах *SLC19A1* rs7499 и *SLC19A1* rs1051266, гомозиготами по аллелю G в локусе *SLC19A1* rs2838956 и гомозиготами по аллелю C гена *SLC01B1* в локусе rs4149056 (*SLC19A1* rs7499 AA + *SLC19A1* rs1051266 AA + *SLC19A1* rs2838956 GG + *SLC01B1* rs4149056 CC), имеют нулевой индекс риска токсичности метотрексата со стороны ЖКТ.

Носители аллеля G гена *SLC19A1* в локусах rs7499 и rs1051266, а также носители аллеля A гена *SLC19A1* в локусе rs2838956 или носители аллеля T гена *SLC01B1* в локусе rs4149056 (rs7499 GG/GA, *SLC19A1* rs1051266 GG/GA, *SLC19A1* rs2838956 AA/GA или *SLC01B1* rs4149056 TT/CT) характеризуются индексом риска токсичности со стороны ЖКТ, равным 1.

Индекс токсичности метотрексата со стороны ЖКТ равный 2 имеют пациенты, являющиеся одновременно носителями аллеля G гена *SLC19A1* в локусах rs7499 и rs1051266; пациенты, являющиеся одновременно носителями аллеля G гена *SLC19A1* в локусе rs7499 carriers и аллеля A гена *SLC19A1* в локусе rs2838956; пациенты с генотипами *SLC19A1* rs7499 GG/GA и *SLC01B1* rs4149056 TT/CT; пациенты с генотипами *SLC19A1* rs1051266 GG/GA и *SLC19A1* rs2838956 AA/GA; носители аллеля G гена *SLC19A1* в локусе rs1051266 и одновременно аллеля T гена *SLC01B1* в локусе rs4149056, а также носители одновременно аллеля A гена *SLC19A1* rs2838956 и аллеля T гена *SLC01B1* в локусе rs4149056 (*SLC19A1* rs7499 GG/GA + *SLC19A1* rs1051266 GG/GA; *SLC19A1* rs7499 GG/GA + *SLC19A1* rs2838956 AA/GA; *SLC19A1* rs7499 GG/GA + *SLC01B1* rs4149056 TT/CT; *SLC19A1* rs1051266 GG/GA + *SLC19A1* rs2838956 AA/GA; *SLC19A1* rs1051266 GG/GA + *SLC01B1* rs4149056 TT/CT; *SLC19A1* rs2838956 AA/GA + *SLC01B1* rs4149056 TT/CT).

Для пациентов, являющихся одновременно носителями аллеля G гена *SLC19A1* в локусах rs7499 и rs1051266, и аллеля A гена *SLC19A1* в локусе rs2838956; пациентов-носителей одновременно аллеля G гена *SLC19A1* в позиции rs7499, аллеля G гена *SLC19A1* в позиции rs1051266, аллеля T гена *SLC01B1* в позиции rs4149056; носителей аллеля G гена *SLC19A1* в локусе rs7499, аллеля A гена *SLC19A1* в локусе rs2838956, аллеля T гена *SLC01B1* в локусе rs4149056, а также пациентов с сочетанием полиморфизмов *SLC19A1* rs1051266 GG/GA, *SLC19A1* rs2838956 AA/GA и *SLC01B1* rs4149056 TT/CT (*SLC19A1* rs7499 GG/GA + *SLC19A1* rs1051266 GG/

GA + *SLC19A1* rs2838956 AA/GA; *SLC19A1* rs7499 GG/GA + *SLC19A1* rs1051266 GG/GA + *SLC01B1* rs4149056 TT/CT; *SLC19A1* rs7499 GG/GA + *SLC19A1* rs2838956 AA/GA + *SLC01B1* rs4149056 T; *SLC19A1* rs1051266 GG/GA + *SLC19A1* rs2838956 AA/GA + *SLC01B1* rs4149056 TT/CT), характерен индекс токсичности равный 3.

Самый высокий риск возникновения НЛР метотрексата со стороны ЖКТ и индекс токсичности со стороны ЖКТ 4 имеют пациенты, являющиеся одновременно носителями аллеля G гена *SLC19A1* в локусах rs7499 и rs1051266 G, аллеля A гена *SLC19A1* в локусе rs2838956 и аллеля T гена *SLC01B1* в локусе rs4149056 (*SLC19A1* rs7499 GG/GA + *SLC19A1* rs1051266 GG/GA + *SLC19A1* rs2838956 AA/GA + *SLC01B1* rs4149056 TT/CT) [38].

Анализ гаплотипов однонуклеотидных полиморфизмов в генах белков-переносчиков метотрексата позволяет оценить роль влияния изученных и не изученных ранее однонуклеотидных полиморфизмов на функционирование переносчиков и, соответственно, прогнозирование токсического действия препарата. В связи с этим для оценки фенотипических проявлений носительства нескольких вариантов одного гена было проведено исследование с участием пациентов с ревматоидным артритом. При анализе гаплотипов генов, кодирующих белки *SLC16A7*, *SLC19A1*, *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCG2*, установлено, что гаплотип GGAG для *SLC19A1* rs7499, rs1051266, rs2838956 и rs3788200 соответственно ассоциирован с более высоким риском возникновения токсического действия метотрексата со стороны ЖКТ по сравнению с носителями аллелей AAGA. Полученные результаты были предсказуемы, принимая во внимание установленную роль носительства изученных однонуклеотидных полиморфизмов в формировании токсического действия метотрексата. В связи с этим авторы выдвигают гипотезу, что носительство гаплотипа GGAG *SLC19A1* ассоциировано с синтезом белка-транспортёра, осуществляющего повышенный захват метотрексата и повышение концентрации молекул препарата в клетках, особенно в тканях с высоким уровнем экспрессии *SLC19A1* (печень и кишечник), что приводит к повышению риска токсического действия препарата со стороны ЖКТ [38].

Комплексная оценка вклада нескольких значимых полиморфизмов и анализ гаплотипов позволяют приблизиться к прогнозированию развития токсического действия препарата. Обнаруженные закономерности, в частности практически 19-кратное увеличение риска развития НЛР и 9-кратное увеличение риска токсических проявлений со стороны ЖКТ у носителей определённых комбинаций полиморфизмов, выявленные у пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение метотрексатом, подчёркивают необходимость персонализированного подхода к терапии этим препаратом на основании фармакогенетического тестирования, а также важность выявления подобных ассоциаций у пациентов с псориазом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вариабельность ответа пациентов на терапию метотрексатом и отсутствие алгоритма прогнозирования НЛР определяют необходимость поиска биомаркеров, которые могли бы быть предикторами индивидуального ответа на терапию. Влияние генетических особенностей пациента, определяющих индивидуальность функционирования белков-ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты в ответ на терапию и развитие у пациентов неблагоприятных лекарственных реакций, является общепризнанным фактом.

Несмотря на то, что поиск стратегий персонализированного подхода к терапии псориаза на данный момент находится на этапе единичных исследований, объём накопленных данных свидетельствует о необходимости фармакогенетического подхода к персонализированной терапии псориаза метотрексатом.

Фармакогенетика позволяет выявить генетические предикторы ответа пациента на терапию и установить, каким образом наличие тех или иных генетических особенностей определяет вариабельность безопасности лечения.

В данной статье мы рассматривали изученные на сегодняшний день генетические полиморфизмы, определяющие вариабельность токсичности метотрексата. Однако в настоящий момент биомаркеры индивидуального ответа были изучены в небольшом количестве исследований и имели зачастую противоречивые результаты. Несмотря на то, что ни один из исследованных фармакогенетических биомаркеров не был признан достаточно специфичным для внедрения в клиническую практику, дальнейшие более масштабные исследования ассоциации выявленных полиморфизмов с ответом на терапию, позволяющие их валидизировать, и поиск новых фармакогенетических биомаркеров токсичности метотрексата позволят подойти к назначению метотрексата с позиции персонализированной медицины.

Применяя знания о строении ДНК пациента, лечащий врач сможет принимать решение, какой препарат при наибольшей эффективности для конкретного пациента будет обладать хорошей переносимостью. Таким

образом, станут возможными снижение затрат на лечение, а также уменьшение психологического дискомфорта, отмечаемого у многих пациентов с псориазом.

Генотипирование является простым, быстрым и относительно недорогим тестом, доступным для проведения во многих лабораториях. Затраты на внедрение персонализированного подхода к терапии на основе использования фармакогенетических тестов в клиническую практику будут компенсированы снижением затрат на терапию псориаза вследствие рациональной фармакотерапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

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

Участие авторов. Кубанов А.А., Сычев Д.А. — концепция обзора, разработка дизайна исследования, одобрение окончательной версии статьи; Асоскова А.В. — анализ литературы, написание текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в поисково-аналитическую работу и написание статьи, прочли и одобрили направление рукописи на публикацию. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

ADDITIONAL INFO

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

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

Author contribution. Kubanov A.A., Sychev D.A. — the concept of the review, development of the study design, approval of the final version of the article; Asoskova A.V. — analysis of literature, writing the text of the article. All authors made a significant contribution to the search and analytical work and writing of the article, read and approved the direction of the manuscript for publication. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова А.А. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Москва : Деловой экспресс, 2016. 786 с.
2. Parisi R., Iskandar I., Kontopantelis E., et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study // BMJ. 2020. N 369. P. m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
3. Global report on psoriasis. I. Psoriasis — epidemiology. World Health Organization; 2016 [accessed 2021 Febr 25].

Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf;sequence=1

4. Рубрикатор клинических рекомендаций. Режим доступа: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/866#doc_g. Дата обращения: 25.02.2021.

5. Lebwohl M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis // J Am Acad Dermatol. 2005. Vol. 53, N 1. P. 59–S69. doi: 10.1016/j.jaad.2005.04.031

6. Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Минеева А.А. Патогенетические аспекты лечения больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 5. С. 86–90.
7. West J., Ogston S., Foerster J. Safety and efficacy of methotrexate in psoriasis: a meta-analysis of published trials // PLoS One. 2016. Vol. 11, N 5. P. e0153740. doi: 10.1371/journal.pone.0153740
8. Pathirana D., Ormerod A.D., Saiag P. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009. N 23, Suppl 2. P. 1–70. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03389.x
9. Romão V., Lima A., Bernardes M., et al. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: Can we predict toxicity? // Immunol Res. 2014. Vol. 60, N 2–3. P. 289–310. doi: 10.1007/s12026-014-8564-6
10. Alarcón G., Tracy I., Blackburn W. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment // Arthritis Rheum. 1989. Vol. 32, N 6. P. 671–676. doi: 10.1002/anr.1780320603.
11. Levin A.A., Gottlieb A.B., Au S.C. A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies // J Drugs Dermatol. 2014. Vol. 13, N 7. P. 848–853.
12. Redenšek S., Dolžan V.; Pharmacogenetics of psoriasis treatment, an interdisciplinary approach to psoriasis. Anca Chiriac. Intech Open [accessed 2017 July 5]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/an-interdisciplinary-approach-to-psoriasis/pharmacogenetics-of-psoriasis-treatment> (accessed July 5 2017)
13. Owen S., Hider S., Martin P., et al. Genetic polymorphisms in key methotrexate pathway genes are associated with response to treatment in rheumatoid arthritis patients // Pharmacogenomics J. 2012. Vol. 13, N 3. P. 227–234. doi: 10.1038/tpj.2012.7
14. Shen S., O'Brien T., Yap L.M., et al. The use of methotrexate in dermatology: a review // Australas J Dermatol. 2012. Vol. 53, N 1. P. 1–18. doi: 10.1111/j.1440-0960.2011.00839.x
15. Ray-Jones H., Eyre S., Barton A., Warren R. One SNP at a time: moving beyond GWAS in psoriasis // J Invest Dermatol. 2016. Vol. 136, N 3. P. 567–573. doi: 10.1016/j.jid.2015.11.025
16. Sutherland A., Power R., Rahman P., O'Rielly D. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in psoriasis treatment: current challenges and future prospects // Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016. Vol. 12, N 8. P. 923–935. doi: 10.1080/17425255.2016.1194394
17. Серединин С.Б. Лекции по фармакогенетике. Москва: Медицинское информационное агентство, 2004. 302 с.
18. Weber W.W. Pharmacogenetics. New York : Oxford University Press; 1997. 344 p.
19. Innocenti F. Pharmacogenomics: methods and protocols (methods in molecular biology). New Jersey : Humana Press; 2005. 311 p.
20. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Раменская Г.В., Кукус В.Г. Клиническая фармакогенетика / под ред. В.Г. Кукуса, Н.П. Бочкова. Москва : ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 245 с.
21. Cohen N. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. New Jersey : Humana Press; 2008. 513 p.
22. Yan Q. Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development. New Jersey : Humana Press; 2014. 731 p.
23. Сычев Д.А., Кукус В.Г., Гаврисюк Е.В., и др. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования для персонализации терапии антиагрегантными лекарственными средствами // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2012. № 1. С. 35–37.
24. Вальдман Е.А. Проблемы внедрения достижений фармакогеномики // Ремедиум. 2008. № 3. С. 6–9.
25. Hider S., Morgan C., Bell E., Bruce I.N. Will pharmacogenetics allow better prediction of methotrexate toxicity and efficacy in patients with RA? // Ann Rheum Dis. 2003. Vol. 62, N 6. P. 591–591. doi: 10.1136/ard.62.6.591
26. Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W. Pharmacogenomics and Individualized drug therapy // Annu Rev Med. 2006. Vol. 57, N 1. P. 119–137. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104724
27. Giacomini K.M., Huang S.M., Tweedie D.J., et al. Membrane transporters in drug development // Nature Reviews Drug Discovery. 2010. Vol. 9, N 3. P. 215–236. doi: 10.1038/nrd3028
28. Котловский М.Ю., Покровский А.А., Котловская О.С., и др. Ген SLC01B1 в аспекте фармакогенетики // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 1. С. 5–15.
29. Whetstone J.R., Gifford A.J., Witt T., et al. Single nucleotide polymorphisms in the human reduced folate carrier: characterization of a high-frequency G/A variant at position 80 and transport properties of the His(27) and Arg(27) carriers // Clin Cancer Res. 2001. Vol. 7, N 11. P. 3416–3422.
30. Dervieux T., Furst D., Lein D., et al. Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminoimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis // Arthritis & Rheumatism. 2004. Vol. 50, N 9. P. 2766–2774. doi: 10.1002/art.20460
31. Ulrich C., Robien K., Sparks R. Pharmacogenetics and folate metabolism – a promising direction // Pharmacogenomics. 2002. Vol. 3, N 3. P. 299–313. doi: 10.1517/14622416.3.3.299
32. Hinken M., Halwachs S., Kneuer C., Honscha W. Subcellular localization and distribution of the reduced folate carrier in normal rat tissues // European Journal of Histochemistry. 2011. Vol. 55, N 1. P. 3. doi: 10.4081/ejh.2011.e3
33. Campalani E., Arenas M., Marinaki A., et al. Polymorphisms in folate, pyrimidine, and purine metabolism are associated with efficacy and toxicity of methotrexate in psoriasis // J Invest Dermatol. 2007. Vol. 127, N 8. P. 1860–1867. doi: 10.1038/sj.jid.5700808
34. Chango A., Emery-Fillon N., de Courcy G., et al. A Polymorphism (80G>A) in the reduced folate carrier gene and its associations with folate status and homocysteinemia // Mol Genet Metab. 2000. Vol. 70, N 4. P. 310–315. doi: 10.1006/mgme.2000.3034
35. Warren R., Smith R., Campalani E., et al. Genetic variation in efflux transporters influences outcome to methotrexate therapy in patients with psoriasis // J Invest Dermatol. 2008. Vol. 128, N 8. P. 1925–1929. doi: 10.1038/jid.2008.16
36. Plaza-Plaza J., Aguilera M., Cañadas-Garre M., et al. Pharmacogenetic polymorphisms contributing to toxicity induced by methotrexate in the southern Spanish population with rheumatoid arthritis // OMICS. 2012. Vol. 16, N 11. P. 589–595. doi: 10.1089/omi.2011.0142
37. Lynch M. The evolution of transcription-initiation sites // Mol Biol Evol. 2005. Vol. 22, N 4. P. 1137–1146. doi: 10.1093/molbev/msi100
38. Lima A., Bernardes M., Azevedo R., et al. SLC19A1, SLC46A1 and SLC01B1 polymorphisms as predictors of methotrexate-related toxicity in portuguese rheumatoid arthritis patients // Toxicological Sciences. 2014. Vol. 142, N 1. P. 196–209. doi: 10.1093/toxsci/kfu162
39. Desmoulin S., Hou Z., Gangjee A., Matherly L. The human proton-coupled folate transporter // Cancer Biol Ther. 2012. Vol. 13, N 14. P. 1355–1373. doi: 10.4161/cbt.22020

40. Bohanec Grabar P., Logar D., Lestan B., Dolžan V. Genetic determinants of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients: a study of polymorphisms affecting methotrexate transport and folate metabolism // *Eur J Clin Pharmacol*. 2008. Vol. 64, N 11. P. 1057–1068. doi: 10.1007/s00228-008-0521-7
41. Wang G., Cooper T. Splicing in disease: disruption of the splicing code and the decoding machinery // *Nature Reviews Genetics*. 2007. Vol. 8, N 10. P. 749–761. doi: 10.1038/nrg2164
42. Qiu A., Jansen M., Sakaris A., et al. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption // *Cell*. 2006. Vol. 127, N 5. P. 917–928. doi: 10.1016/j.cell.2006.09.041
43. Treviño L., Shimasaki N., Yang W., et al. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects // *J Clin Oncol*. 2009. Vol. 27, N 35. P. 5972–5978. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4156
44. Chango A., Chango A., Boisson F., et al. The effect of 677C → T and 1298A → C mutations on plasma homocysteine and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in healthy subjects // *Br J Nutr*. 2000. Vol. 83, N 6. P. 593–596. doi: 10.1017/s0007114500000751
45. Rosenberg N., Murata M., Ikeda Y., et al. The Frequent 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase c677t polymorphism is associated with a common haplotype in whites, Japanese, and Africans // *Am J Hum Genet*. 2002. Vol. 70, N 3. P. 758–762. doi: 10.1086/338932
46. Chiusolo P., Reddiconto G., Casorelli I., et al. Preponderance of methylenetetrahydrofolate reductase C677T homozygosity among leukemia patients intolerant to methotrexate // *Annals of Oncology*. 2002. Vol. 13, N 12. P. 1915–1918. doi: 10.1093/annonc/mdf322
47. Van Ede A., Laan R., Blom H., et al. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: A genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients // *Arthritis Rheum*. 2001. Vol. 44, N 11. P. 2525–2530. doi: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2525::aid-art432>3.0.co;2-b
48. Weisberg I., Tran P., Christensen B., et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity // *Mol Genet Metab*. 1998. Vol. 64, N 3. P. 169–172. doi: 10.1006/mgme.1998.2714
49. Kumagai K., Hiyama K., Oyama T., et al. Polymorphisms in the thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase genes and sensitivity to the low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis // *Int J Mol Med*. 2003. Vol. 11, N 5. P. 593–600.
50. Trinh B., Ong C., Coetzee G., et al. Thymidylate synthase: a novel genetic determinant of plasma homocysteine and folate levels // *Hum Genet*. 2002. Vol. 111, N 3. P. 299–302. doi: 10.1007/s00439-002-0779-2
51. Ulrich C.M., Bigler J., Velicer C.M., et al. Searching expressed sequence tag databases: discovery and confirmation of a common polymorphism in the thymidylate synthase gene // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000. Vol. 9, N 12. P. 1381–1385.

REFERENCES

1. Kubanova AA. Federal clinical recommendations. Dermatovenerology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. Moscow : Delovoi ehkspress; 2016. 786 p. (In Russ).
2. Parisi R, Iskandar I, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
3. Global report on psoriasis. I. Psoriasis – epidemiology. [accessed 2021 Febr 25]. World Health Organization; 2016. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf;sequence=1
4. Rubricator of clinical recommendations. (In Russ). Available from: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/866#doc_g
5. Lebwohl M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(1):59–69. doi: 10.1016/j.jaad.2005.04.031
6. Chikin VV, Znamenskaya LF, Mineeva AA. Pathogenetic aspects of treatment of patients with psoriasis. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2014;5:86–90. (In Russ).
7. 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
8. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(Suppl 2):1–70. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03389.x
9. Romão V, Lima A, Bernardes M, et al. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: Can we predict toxicity? *Immunol Res*. 2014;60(2-3):289–310. doi: 10.1007/s12026-014-8564-6
10. Alarcóan G, Tracy I, Blackburn W. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. *Arthritis Rheum*. 1989;32(6):671–676. doi: 10.1002/anr.1780320603
11. Levin AA, Gottlieb AB, Au SC. A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(7):848–853.
12. Redenšek S, Dolžan V; Pharmacogenetics of Psoriasis Treatment, An Interdisciplinary Approach to Psoriasis. Anca Chiriac. Intech Open [accessed 2017 July 5]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/an-interdisciplinary-approach-to-psoriasis/pharmacogenetics-of-psoriasis-treatment>
13. Owen S, Hider S, Martin P, et al. Genetic polymorphisms in key methotrexate pathway genes are associated with response to treatment in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics J*. 2012;13(3):227–234. doi: 10.1038/tpj.2012.7
14. Shen S, O'Brien T, Yap LM, et al. The use of methotrexate in dermatology: a review. *Australas J Dermatol*. 2012;53(1):1–18. doi: 10.1111/j.1440-0960.2011.00839.x
15. Ray-Jones H, Eyre S, Barton A, Warren R. One SNP at a time: moving beyond GWAS in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2016;136(3):567–573. doi: 10.1016/j.jid.2015.11.025
16. Sutherland A, Power R, Rahman P, O'Reilly D. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in psoriasis treatment: current challenges and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(8):923–935. doi: 10.1080/17425255.2016.1194394
17. Seredenin SB. Lectures on pharmacogenetics. Moscow : Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2004. 302 p. (In Russ).

18. Weber WW. Pharmacogenetics. New York : Oxford University Press; 1997. 344 p.
19. Innocenti F. Pharmacogenomics: methods and protocols (methods in molecular biology). New Jersey : Humana Press; 2005. 311 p.
20. Sychev DA, Ignatiev IV, Ramenskaya GV, Kukes VG. Clinical pharmacogenetics. Ed. by VG Kukes, NP Bochkov. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 245 p. (In Russ).
21. Cohen N. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. New Jersey : Humana Press; 2008. 513 p.
22. Yan Q. Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development. New Jersey : Humana Press; 2014. 731 p.
23. Sychev DA, Kukes VG, Gavrisyuk EV, et al. Recommendations for the use of pharmacogenetic testing for the personalization of antiplatelet drug therapy. *Vedomosti of the Scientific Center for the Examination of Medical Products*. 2012;(1):35–37. (In Russ).
24. Valdman EA. Problems of implementation of pharmacogenomics achievements. *Remedium*. 2008;(3):6–9. (In Russ).
25. Hider S, Morgan C, Bell E, Bruce IN. Will pharmacogenetics allow better prediction of methotrexate toxicity and efficacy in patients with RA? *Ann Rheum Dis*. 2003;62(6):591–591. doi: 10.1136/ard.62.6.591
26. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans W. Pharmacogenomics and Individualized drug therapy. *Annu Rev Med*. 2006;57(1):119–137. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104724
27. Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, et al. Membrane transporters in drug development. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010;9(3):215–236. doi: 10.1038/nrd3028
28. Kotlovsky MY, Pokrovsky AA, Kotlovskaya OS, et al. The SLC01B1 gene in the aspect of pharmacogenetics. *Siberian Medical Review*. 2015;(1):5–15. (In Russ).
29. Whetstone JR, Gifford AJ, Witt T, et al. Single nucleotide polymorphisms in the human reduced folate carrier: characterization of a high-frequency G/A variant at position 80 and transport properties of the His(27) and Arg(27) carriers. *Clin Cancer Res*. 2001;7(11):3416–3422.
30. Dervieux T, Furst D, Lein D, et al. Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(9):2766–2774. doi: 10.1002/art.20460
31. Ulrich C, Robien K, Sparks R. Pharmacogenetics and folate metabolism – a promising direction. *Pharmacogenomics*. 2002;3(30):299–313. doi: 10.1517/14622416.3.3.299
32. Hinken M, Halwachs S, Kneuer C, Honscha W. Subcellular localization and distribution of the reduced folate carrier in normal rat tissues. *European Journal of Histochemistry*. 2011;55(1):3. doi: 10.4081/ejh.2011.e3
33. Campalani E, Arenas M, Marinaki A, et al. Polymorphisms in folate, pyrimidine, and purine metabolism are associated with efficacy and toxicity of methotrexate in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2007;127(8):1860–1867. doi: 10.1038/sj.jid.5700808
34. Chango A, Emery-Fillon N, de Courcy G, et al. A Polymorphism (80G>A) in the reduced folate carrier gene and its associations with folate status and homocysteinemia. *Mol Genet Metab*. 2000;70(4):310–315. doi: 10.1006/mgme.2000.3034
35. Warren R, Smith R, Campalani E, et al. Genetic variation in efflux transporters influences outcome to methotrexate therapy in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2008;128(8):1925–1929. doi: 10.1038/jid.2008.16
36. Plaza-Plaza J, Aguilera M, Cañadas-Garre M, et al. Pharmacogenetic polymorphisms contributing to toxicity induced by methotrexate in the southern spanish population with rheumatoid arthritis. *OMICS*. 2012;16(11):589–595. doi: 10.1089/omi.2011.0142
37. Lynch M. The evolution of transcription-initiation sites. *Mol Biol Evol*. 2005;22(4):1137–1146. doi:10.1093/molbev/msi100
38. Lima A, Bernardes M, Azevedo R, et al. SLC19A1, SLC46A1 and SLC01B1 polymorphisms as predictors of methotrexate-related toxicity in portuguese rheumatoid arthritis patients. *Toxicological Sciences*. 2014;142(1):196–209. doi: 10.1093/toxsci/kfu162
39. Desmoulin S, Hou Z, Gangjee A, Matherly L. The human proton-coupled folate transporter. *Cancer Biol Ther*. 2012;13(14):1355–1373. doi: 10.4161/cbt.22020
40. Bohanec Grabar P, Logar D, Lestan B, Dolžan V. Genetic determinants of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients: a study of polymorphisms affecting methotrexate transport and folate metabolism. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(11):1057–1068. doi: 10.1007/s00228-008-0521-7
41. Wang G, Cooper T. Splicing in disease: disruption of the splicing code and the decoding machinery. *Nature Reviews Genetics*. 2007;8(10):749–761. doi: 10.1038/nrg2164
42. Qiu A, Jansen M, Sakaris A, et al. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell*. 2006;127(5):917–928. doi: 10.1016/j.cell.2006.09.041
43. Treviño L, Shimasaki N, Yang W, et al. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5972–5978. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4156
44. Chango A, Chango A, Boisson F, et al. The effect of 677C → T and 1298A → C mutations on plasma homocysteine and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in healthy subjects. *Br J Nutr*. 2000;83(6):593–596. doi: 10.1017/s0007114500000751
45. Rosenberg N, Murata M, Ikeda Y, et al. The Frequent 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase c677t polymorphism is associated with a common haplotype in whites, Japanese, and Africans. *Am J Hum Genet*. 2002;70(3):758–762. doi: 10.1086/338932
46. Chiusolo P, Reddiconto G, Casorelli I, et al. Preponderance of methylenetetrahydrofolate reductase C677T homozygosity among leukemia patients intolerant to methotrexate. *Annals of Oncology*. 2002;13(12):1915–1918. doi: 10.1093/annonc/mdf322
47. Van Ede A, Laan R, Blom H, et al. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: A genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2001;44(11):2525–2530. doi: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2525::aid-art432>3.0.co;2-b
48. Weisberg I, Tran P, Christensen B, et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*. 1998;64(3):169–172. doi: 10.1006/mgme.1998.2714
49. Kumagai K, Hiyama K, Oyama T, et al. Polymorphisms in the thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase genes and sensitivity to the low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Med*. 2003;11(5):593–600.
50. Trinh B, Ong C, Coetzee G, et al. Thymidylate synthase: a novel genetic determinant of plasma homocysteine and folate levels. *Hum Genet*. 2002;111(3):299–302. doi: 10.1007/s00439-002-0779-2
51. Ulrich CM, Bigler J, Velicer CM, et al. Searching expressed sequence tag databases: discovery and confirmation of a common polymorphism in the thymidylate synthase gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9(12):1381–1385.

ОБ АВТОРАХ

*** Асоскова Анастасия Валерьевна**, аспирант;
адрес: Российская Федерация, 125993, Москва,
ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-2228-8442>;
eLibrary SPIN: 5530-9490;
e-mail: stasya.asoskova@mail.ru

Кубанов Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>;
eLibrary SPIN: 8771-4990;
e-mail: alex@cnikvi.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>;
eLibrary SPIN 4525-7556;
e-mail: dmitrysychevmapo@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

*** Anastasia V. Asoskova**, Graduate Student;
address: 2/1, Barrikadnaya st., Moscow, 125993, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2228-8442>;
eLibrary SPIN: 5530-9490;
e-mail: stasya.asoskova@mail.ru

Aleksey A. Kubanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>;
eLibrary SPIN: 8771-4990;
e-mail: alex@cnikvi.ru

Dmitry A. Sychev, MD, Dr. Sci (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>;
eLibrary SPIN: 4525-7556;
e-mail: dmitrysychevmapo@gmail.com

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64262>

Что мы знаем об остеоме кожи? Обзор литературы. Клинические случаи

© Е.С. Снарская, Н.П. Теплюк, К.Д. Васильева, Е.Ю. Вертиева

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

В статье обобщены данные по эпидемиологии, этиопатогенезу, клинической картине, диагностике и лечению остеомы кожи. Представлены классификация, гистологическая картина, место остеомы кожи с точки зрения фенотипа согласно сведениям мировой литературы.

Остеома кожи является редким доброкачественным заболеванием, характеризующимся образованием костной ткани в дерме или подкожно-жировой клетчатке. Особый интерес представляют две теории возникновения остеомы кожи — результат метаплазии фибробластов в остеобласты либо дифференцировка примитивных мезенхимальных клеток в остеобласты и их миграция в эктопическое место. Диагностика и дифференциальный диагноз основываются на клиническом обследовании, измерении уровня кальция, паратиреоидного гормона, рентгенологических методах и биопсии кожи. В дифференциальный диагноз входит множество дерматозов, включая оссифицированный волосяной фолликул, остеосаркому, эпидермоидные кисты, фибромы, нейрофибромы, базальноклеточный рак и т.д. Подход к лечению заключается в применении неинвазивных или инвазивных методов: крем третиноин, дермабразия и панч-биопсия, YAG-лазер, иссечение скальпелем, кюретаж и CO₂-лазер.

Мы считаем остеому кожи недооценённым дерматозом, поскольку в доступной нам отечественной литературе мы не встретили описания подобных случаев и литературных обзоров.

Ключевые слова: остеома кожи; первичная остеома; вторичная остеома; окостенение; *GNAS1*; псевдопсевдогипопаратиреоз; клинический случай.

Для цитирования:

Снарская Е.С., Теплюк Н.П., Васильева К.Д., Вертиева Е.Ю. Что мы знаем об остеоме кожи? Обзор литературы. Клинические случаи // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 2. С. 133–143. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64262>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64262>

What do we know about osteoma cutis?

Literature review. Clinical cases

© Elena S. Snarskaya, Natalia P. Teplyuk, Ksenia D. Vasileva, Ekaterina Yu. Vertieva

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

This article summarises the data of epidemiology, etipathogenesis, a clinical picture, diagnosis and the treatment of osteoma cutis. The classification, a histological picture, the place of osteoma cutis from the point of view of the phenotype in relation to the information of the world literature are presented.

Osteoma cutis is a rare benign disease characterised by the formation of the bone tissue in the dermis or subcutaneous fat. Two theories of the origin of osteoma cutis are of particular interest: the result of fibroblast metaplasia into osteoblasts or the differentiation of primitive mesenchymal cells into osteoblasts and their migration to an ectopic site. Diagnosis and differential diagnosis are based on the clinical examination, measurement of calcium, parathyroid hormone, x-ray and skin biopsy. The differential diagnosis involves many dermatoses, including ossified hair follicle, osteosarcoma, epidermoid cysts, fibromas, neurofibromas, basal cell carcinoma, etc. The approach to the treatment is to use non-invasive or invasive methods: tretinoin cream, dermabrasion and punch biopsy, YAG laser, scalpel excision, curettage and CO₂ laser.

We consider skin osteoma to be an underestimated dermatosis, since we have not found descriptions of such cases in reviews in the available Russian literature.

Keywords: osteoma cutis; primary osteoma; secondary osteoma; ossification; *GNAS1*; pseudopseudohypoparathyroidism; clinical case.

For citation:

Snarskaya ES, Teplyk NP, Vasileva KD, Vertieva EYu. What do we know about osteoma cutis? Literature review. Clinical cases. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(2):133–143. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64262>

Остеома кожи (ОК) является довольно редким доброкачественным заболеванием, характеризующимся образованием костной ткани в структуре дермы [1] и/или подкожно-жировой клетчатке [2]. Остеома представляет собой опухолевидное образование со сглаженными контурами, размером 0,5–1 см, состоит из скоплений губчатого или компактного костного вещества с тонкой промежуточной фиброваскулярной стромой [3]. Остеома может возникать *de novo* или развиваться на фоне травмы, неопластических или воспалительных заболеваний [2, 4, 5].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Остеома кожи встречается в 14% случаев в структуре всех вариантов кожных окостенений [2]. Чаще болеют женщины с пиком заболеваемости в 20–30 лет; может встречаться у детей [5]. На первичную остеому приходится 85% случаев, вторичная остеома встречается реже и составляет 15% [2].

Первичная ОК может быть самостоятельным дерматозом или ассоциироваться с рядом синдромов, прежде всего с наследственной остеодистрофией Олбрайта и прогрессирующей костной гетероплазией [5]. Остеома расценивается как вторичная, когда она связана с длительным воспалительным процессом, рубцами, дизэмбриоплазией или новообразованиями [2]. Некоторые авторы отмечают, что остеомы в 85% случаев возникают в результате длительного акне [2, 6, 7]. Кроме того, была продемонстрирована взаимосвязь остеомы кожи с наличием мутаций гена псевдогипопаратиреоза типа 1A *GNAS1* в хромосоме 20q13 [2, 6, 8]. Ген *GNAS1* (guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity polypeptide 1) кодирует альфа-субъединицу G-белка на пути передачи сигнала аденилатциклазы [9], этот путь играет ключевую роль в регуляции процесса остеогенеза, влияя на дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток [8, 10].

Механизм возникновения ОК до настоящего времени остаётся не до конца изученным. Две основные теории были предложены ещё в 1877 г. учёными W. Burgdorf и T. Nasemann [11]. Согласно одной из этих теорий, развитие кожной остеомы может быть результатом метаплазии фибробластов в остеобласты, происходящей в результате ряда мутаций в генах, регулирующих процессы костеобразования [12, 13]. Кроме того, целый ряд факторов, включающий морфогенетические белки 1–12 и факторы роста 5–12, может экспрессироваться в коже и воздействовать на фибробласты, что приводит к их дифференцировке в остеобластоподобные клетки [5]. Метод гибридизации *in situ* продемонстрировал, что дермальные

фибробласты могут дифференцироваться в остеобласты, что приводит к продукции остеоонектина и увеличению коллагена I типа [2]. Другая теория считается наиболее актуальной и предполагает, что примитивные мезенхимальные клетки обычно дифференцируются в остеобласты, но мигрируют в эктопическое место [4, 6, 14]. При вторичной остеоме воспаление, вызванное провоцирующим фактором (например, травмой, акне), может считаться иницирующим этапом метапластической трансформации. Последующая активация цитокинового каскада и тканевая гипоксия ответственны за рекрутирование резидентных и мультипотентных мезенхимальных клеток, а также фибробластов. Скелетогенные индуцирующие молекулы впоследствии направляют эти клетки на остеобластоподобный путь [6].

Миофибробласты, которые являются мезенхимальными клетками, участвующими в фиброзе и заживлении ран, продуцируют не только трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta, TGF- β), но и морфогенетические белки кости (bone morphogenetic proteins, BMP). Эти продукты также могут запускать остеогенез первичных мезенхимальных клеток [15].

Некоторые исследователи высказывают предположение, что ингибиторы ароматазы влияют на сложное взаимодействие между остеобластами, остеокластами и сигнальными молекулами. Введение ингибитора ароматазы может нарушать гомеостаз Ca²⁺ и ускорять образование кальцификатов [16].

Рассматривают два основных механизма образования остеом — эндохондральный и интрамембранозный (табл.) [17]. Эндохондральный механизм характеризуется поражением кожи и подкожной клетчатки за счёт прямого расширения костной структуры. Первоначально минерализация происходила в модели хряща. Например, оссифицирующая фибродисплазия развивается по данному механизму [18]. Заболевания, развившиеся вследствие данного процесса, обычно более тяжёлые и характеризуются прогрессирующим течением. Интрамембранозное окостенение начинается в дерме. В основе данного типа окостенения лежит прямая дифференцировка остеобластов внутри мезенхимы [16]. В группу болезней, связанных с данным подтипом окостенения, входят прогрессирующая костная гетероплазия и наследственная остеодистрофия Олбрайта [17].

Патоморфологическая картина ОК характеризуется наличием в дерме костных отростков — спикул (*bony spicules*) — с выраженным обызвествлением, а также плотных эозинофильных отложений в подкожной клетчатке. *Bony spicules* иногда могут прободать эпидермис. Могут образовываться клетки костной ткани — остеобласты, остеокласты и остециты. В крупных отложениях можно наблюдать гаверсовы системы.

Таблица. Механизмы образования остеом кожи и клинические проявления
Table. Mechanisms of the formation of osteomas cutis and clinical manifestations

Показатель	Механизм формирования костной ткани	
	Эндохондральный	Интрамембранный
Клиническое развитие	Ограниченное	-
Сопутствующие проявления	Мальформация большого пальца стопы Без сопутствующих пороков развития Псевдогипопаратиреоз / Псевдо-псевдогипопаратиреоз / Ожирение / Брахидактилия / Низкий рост Прогрессирующая костная гетероплазия	Без сопутствующих пороков развития Пластичатая остеома кожи Милиарная остеома кожи Изолированная остеома кожи Диссеминированная остеома кожи

Мягкотканые пространства между костными trabeculaми содержат один или два центрально расположенных сосуда мелкого калибра, соединительнотканый матрикс, внутри которого могут присутствовать жировая ткань и гемопоэтические клетки [2, 3, 19].

С помощью иммуногистохимического метода исследования были обнаружены пролиферация веретенообразных клеток, положительная реакция на CD44, Vcl-2, мышечно-специфический актин и актин гладких мышц. Предполагается, что эти клетки являются незрелыми мезенхимальными, представляющими раннюю клеточную фазу окостенения. Эти клетки обеспечивают фон, на котором происходит окостенение, таким образом, поддерживается теория остеобластической метаплазии в этиологии заболевания [10, 20, 21].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее частая локализация кожной остеомы — кожа лица у женщин и кожа головы у мужчин. Среди других участков отмечены кожа груди, ягодиц и конечностей. Иногда остеома развивается на слизистых оболочках или языке: в таком случае её называют остеомой слизистой оболочки, или костной хористой [2].

Клиническая картина ОК может варьировать от единичных бессимптомных до множественных высыпаний, которые имеют вид милиарных папул, бляшек или узелков размером от 0,1 до 5,0 см в диаметре. При пальпации ОК твёрдые, над ними можно наблюдать изменение цвета кожи, который становится белым или желтоватым [2].

Выделяют 4 клинических варианта ОК [2, 17, 22]:

- 1) одиночные (изолированные): появляются в любом месте кожи в виде одиночного узелка;
- 2) широко распространённые (диссеминированные): множественные генерализованные остеомы, возникающие в неонатальном периоде;
- 3) пластичатые: часто присутствуют при рождении или проявляются в первые годы жизни; описаны случаи подобного поражения и у взрослых;
- 4) множественные милиарные остеомы: наличие множественных точечных очагов костной ткани внутри кожи.

Первичная остеома кожи может быть ассоциирована с прогрессирующей костной гетероплазией, наследственной остеодистрофией Олбрайта [2].

Прогрессирующая костная гетероплазия — редкое заболевание со спорадическим или аутосомно-доминантным типом наследования. Характерно прогрессирующее окостенение дермы в младенчестве. В детстве наблюдается прогрессирующее окостенение подкожной клетчатки и глубокой соединительной

ткани. Заболевание не сопровождается эндокринологическими аномалиями. Течение заболевания медленное, во взрослом возрасте может привести к анкилозу суставов, а также задержке роста конечностей [2].

Наследственная остеодистрофия Олбрайта ассоциируется с низким ростом, круглым типом лица, ожирением и умственной отсталостью у пациентов. Заболевание может быть связано с остеомой кожи (25–50%) и эндокринологическими отклонениями [2].

Как уже было упомянуто, развитие ОК связано в том числе с наличием мутаций гена *GNAS1*. Нарушения инактивации *GNAS1* включают фенотипы псевдогипопаратиреоза Ia, Ib и Ic (PHP Ia, Ib, Ic), псевдопсевдогипопаратиреоза (PPHP), прогрессирующей костной гетероплазии и остеомы кожи [23].

Псевдогипопаратиреоз фенотипов PHP Ia и PHP Ic характеризуется:

- устойчивостью органов-мишеней к гормонам (паратиреоидному, тиреотропному, лютеинизирующему, фолликулостимулирующему, в том числе гормону высвобождения гормона роста) и нейротрансмиттерам центральной нервной системы (что приводит к ожирению, инвалидности и задержке развития, обуславливая разную степень интеллектуального развития) [23];
- фенотипом наследственной остеодистрофии Олбрайта (низкий рост, округлое лицо, подкожные окостенения) и брахидактилией типа E (укорочение 4-й и/или 5-й пястных костей, плюневых костей и дистальной фаланги большого пальца) [23].

PHP Ib в основном характеризуется резистентностью к паратиреоидному гормону (ПТГ), но у некоторых пациентов также имеется частичная резистентность к тиреотропному гормону (ТТГ) и отмечаются лёгкие признаки наследственной остеодистрофии Олбрайта (например, брахидактилия) [23].

Псевдопсевдогипопаратиреоз (PPHP) — ещё более ограниченная форма PHP Ia, характеризуется различными проявлениями фенотипа наследственной остеодистрофии Олбрайта без гормональной резистентности или ожирения [23].

Прогрессирующая костная гетероплазия и остеома кожи — ещё более ограниченные варианты псевдопсевдогипопаратиреоза [23]: прогрессирующая костная гетероплазия включает окостенение кожи, которое начинается в младенчестве, далее наблюдается образование костной ткани в глубоких мышцах и фасциях; ОК включает внескелетное окостенение, которое ограничивается дермой и подкожными тканями.

Кожная остеома встречается независимо от уровня Ca^{2+} , фосфата или ПТГ. Эктопические оссификации чаще всего можно обнаружить в дерме или подкожно-жировой клетчатке. Другие области эктопической

оссификации включают склеру и сосудистую оболочку глаза, а также перегородку желудочков сердца. Поражение внутренних органов встречается редко [23].

Множественная милиарная остеома кожи лица (ММОК) — разновидность кожной остеомы, обычно встречается у женщин с *acne vulgaris* в анамнезе [23]. Впервые была описана в 1894 г. Р. Вирховым [6, 24, 25]. Факторами риска развития ММОК являются средний возраст, женский пол и наличие акне в анамнезе, также предполагается связь с воздействием ультрафиолета [23]. Кожа лица поражается почти в 90% случаев, локализация в других областях чаще встречается у мужчин [24]. Пациенты обычно обращаются с жалобами на множественные мелкие бессимптомные папулы на коже лица, которые вызывают дискомфорт в косметическом отношении [6]. Некоторые источники литературы отмечают, что случайные остеомы на коже лица обнаруживаются в 27,8–42,1% случаев при рутинном рентгеновском анализе или компьютерной томографии [26, 27].

Так, имеется описание случая перфорирующей остеомы кожи, которая образовалась на месте татуировки. При микроскопическом исследовании была обнаружена костная ткань с гаверсовыми каналами в верхнем слое дермы, которая пробивалась сквозь вышележащий эпидермис. Кожную остеому предлагается включить в список побочных эффектов татуировок [28].

S.X. Chen и P.R. Cohen [15] описали редкий случай развития базально-клеточного рака и остеомы. На коже подбородка у мужчины появилась жемчужная папула размером не более 5 мм, плотная, безболезненная при пальпации. Хирургическое иссечение образования с использованием микрографической хирургии по Мохсу помогло с установлением диагноза. Кроме того, описан случай развития остеомы на фоне первичной кожной лимфомы [29].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОСТЕОМЫ КОЖИ

При клиническом обследовании выявляются плотные, безболезненные папулы телесного цвета, размером от нескольких миллиметров до 1 см в диаметре [6].

Рекомендуется провести исследование уровня Ca^{2+} и ПТГ с целью исключения наследственной дистрофии Олбрайта [2], выполнить рентгенологическое исследование, компьютерную томографию или ультразвуковое исследование внутренних органов с целью выявления кальцинатов в других органах и тканях [5]. Остеома является рентгеноконтрастным образованием с чёткими очертаниями, которое иногда может иметь рентгенопрозрачный центр. По плотности кожная остеома идентична кости. Описаны

разные формы остеомы кожи — в виде снежинки, пончика или шайбы [2].

Биопсия кожи с целью патоморфологической верификации подтверждает диагноз кожной остеомы во всех случаях [2, 5, 6].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальный диагноз проводится с пило-матриксомой в окостеневшей форме, остеохондромой, оссифицированным волосным фолликулом, остеосаркомой, расположенной в дерме или подкожной клетчатке [2], эпидермоидной кистой, фибромой, нейрофибромой, липомой, актиномикозом, саркоидозом [22], эккринной гидроцистомой, диссеминированной милиарной волчанкой лица [30], акне [6], кальцинированным милиумом [31]. У пожилых пациентов часто ОК необходимо дифференцировать с базально-клеточной карциномой [22]. Следует учитывать, что глубоко расположенные остеомы могут быть похожи по внешнему виду на макро- и микро-комедоны [6]. При радиологическом исследовании дифференциальный диагноз проводят с кальцинированными флеболитами [2].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ОК может быть *неинвазивным*: при небольших и поверхностных поражениях кожи с этой целью применяют крем третиноин [5, 6, 32]. Предполагается, что эффект от лечения третиноином достигается за счёт стимулирования нормальной дифференцировки фибробластов [6, 32]. Например, продемонстрирован клинический случай лечения женщины с множественной милиарной остеомой кожи лица, что заключалось в ежедневном нанесении 0,05% крема третиноина. Через 3 мес терапии количество папул уменьшилось [15].

Наиболее часто применяют *инвазивные методы* лечения, которые могут включать, например, комбинацию дермабразии и панч-биопсии, YAG-лазер, иссечение скальпелем, кюретаж и CO₂-лазер. Использование кожного крючка для отслоения и удаления остеомы является альтернативой кюретажу и вызывает меньшее повреждение окружающих тканей [6]. ММОК успешно лечится с помощью игольчатых микроразрезов с последующим механическим иссечением костной ткани [5]. Абляционные лазерные процедуры с использованием лазеров CO₂ и Erbium YAG могут привести к развитию участков стойкой гипопигментации [6]. Для профилактики рисков развития гипопигментации А.С. Barolet и соавт. [24] провели

неабляционное лечение лазером Q-switched Nd:YAG среди темнокожих пациентов с ММОК на лице и получили отличные результаты. Таким образом, лечение лазером Q-switched Nd:YAG может стать альтернативным терапевтическим методом, особенно для III–V фототипа кожи по Фитцпатрику, с целью уменьшения побочных эффектов, а именно диспигментации после лечения [24, 33].

При наличии вторичной остеомы необходимо корректировать связанные с её развитием метаболические нарушения. Например, пациентам с псевдогипопаратиреозом могут потребоваться назначение кальцитриола и/или заместительная терапия препаратами кальция при гипокальциемии [5].

Остеомы могут рецидивировать, если при их удалении хирургическим путём они изъяты не полностью [23].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический случай 1

Мужчина К., 56 лет, в течение полутора лет отмечает появление мелких плотных элементов на коже груди, спины, лица. Субъективно не беспокоят. В анамнезе вульгарные акне.

Локальный статус. Высыпания в виде мелких папул размером до 0,5 мм, локализуются преимущественно на коже лица, где располагаются симметрично в височно-лобной области, коже груди, верхней половине спины (**рис. 1–3**). Папулы белесоватого цвета, не сливаются между собой, при пальпации плотные, безболезненные. Общее количество элементов достигает 67.

Клинико-морфологическое обследование. В биохимическом анализе крови отмечается повышенное содержание кальция (5,3 ммоль/л); анализ мочи без особенностей.

Рентгенологическое исследование лёгких: кальцинатов не выявлено.

Лечение. Пациенту проведён кюретаж и удалены образования белесовато-желтоватого цвета, которые частично обнажались при вскрытии папул (**рис. 4**).

Патоморфологическое заключение (**рис. 5**): картина характеризуется наличием в дерме костных отростков с выраженным обызвествлением, а также плотных эозинофильных отложений в подкожной клетчатке; единичные отростки прободают эпидермис, единичные остеобласты и остеокласты. Мягкотканые пространства между костными трабекулами содержат несколько центрально расположенных мелких сосудов, соединительнотканый матрикс с единичными адипоцитами.

Диагноз: Множественные милиарные остеомы.



Рис. 1. Больной К., 56 лет. Остеомы лобно-височной области.

Fig. 1. Patient K, 56 years old. Frontotemporal osteomas.



Рис. 3. Тот же больной. Удалённая остеома.

Fig. 3. Patient K, 56 years old. Removed osteoma.



Рис. 2. Тот же больной. Процедура эксцизии остеомы на коже груди.

Fig. 2. Patient K, 56 years old. The procedure for excision of osteoma on the skin of the breast.



Рис. 4. Остеомы кожи.

Fig. 4. Osteomas cutis.

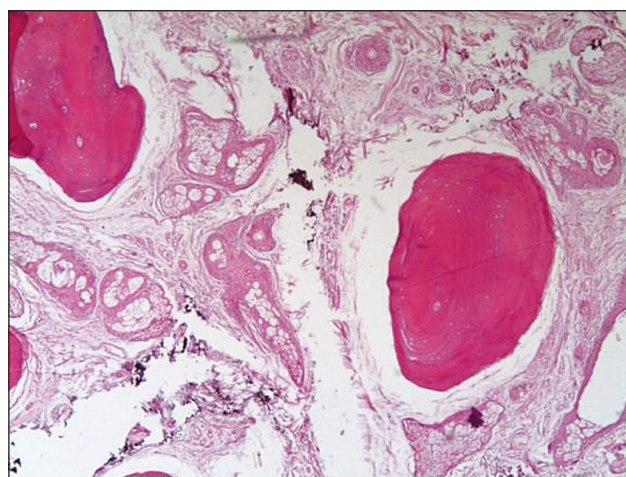


Рис. 5. Патоморфологическое исследование.

Fig. 5. Pathomorphological examination.



Рис. 6. Пациентка С., 34 года. Множественные остеомы кожи лба.

Fig. 6. Patient S., 34 years old. Multiple osteomas of the forehead skin.



Рис. 7. Та же пациентка. Состояние после удаления остеом кожи.

Fig. 7. The same patient. Condition after removal of skin osteomas.

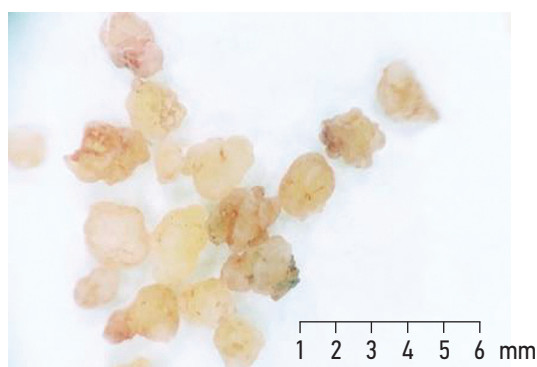


Рис. 8. Остеомы кожи.

Fig. 8. Osteomas cutis.

Клинический случай 2

Женщина С., 34 года, обратилась в клинику с жалобами на множественные высыпания на коже лба, которые доставляют беспокойство с косметической точки зрения, субъективно не беспокоят. Появление первых высыпаний впервые отметила около двух лет назад, постепенно их количество увеличивалось. Обращалась к косметологу, получала лечение в виде пилингов различной интенсивности без эффекта. При обращении к дерматологу наблюдалась с диагнозом множественных аденом, лечение не получала. В настоящее время отмечает прогрессирование процесса и увеличение количества высыпаний.

Локальный статус. На коже лба, нижней трети щёк отмечаются множественные высыпания в виде мелких папул размером от 0,3 до 0,5 мм, при пальпации плотные, безболезненные (**рис. 6**). Папулы белесоватого цвета, не сливаются между собой. Общее количество элементов достигает 24.

Клинико-морфологическое обследование. В биохимическом анализе крови отмечается повышенное содержание кальция (4,8 ммоль/л); анализ мочи без особенностей.

Рентгенологическое исследование лёгких: кальцинатов не выявлено.

Лечение. Пациенту проведён кюретаж и удалены образования белесовато-желтоватого цвета, которые частично обнажались при вскрытии папул (**рис. 6–8**).

Диагноз: Множественные милиарные остеомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи остеом кожи представляют собой значительный интерес, так как встречаются редко, и в доступной нам отечественной литературе мы не встретили описания подобных случаев. ОК включает внескелетное окостенение, которое ограничивается дермой и подкожными тканями, однако, учитывая длительный и безболезненный характер развития и течение заболевания, многие пациенты, по-видимому, не обращаются в специализированные медицинские учреждения. Однако одна из наиболее вероятных версий патогенеза заболевания предполагает, что в основе развития остеом кожи лежит механизм остеобластической метаплазии, что заставляет относиться к этой патологии с большим вниманием.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

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

Участие авторов. Васильева К.Д. — сбор информации; Снарская Е.С. — контроль, редактирование и рецензирование, участие в подготовке клинических случаев; Теплюк Н.П., Вертеева Е.Ю. — участие в подготовке клинических случаев. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

Согласие пациентов. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFO

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

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

Author contribution. Vasileva K.D. — collection of information. Snarskaya E.S. — control, editing and reviewing, participation in the preparation of clinical cases. Teplyuk N.P., Vertieva E.Yu. — participation in the preparation of clinical cases. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Кожные и венерические болезни: учебник / под ред. О.Ю. Олисовой. Москва : Практическая медицина, 2015. 288 с.
2. Limaie F., Sargent S.R. Osteoma Cutis. StatPearls [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559216/>
3. Pinzón-Orsorio C.A., Gomez A.P., Álvarez-Mira D.M. Bilateral osteoma cutis in a Peach-Faced Lovebird (*Agapornis roseicollis*) // J Vet Med Sci. 2020. Vol. 82, N 5. P. 536–540. doi: 10.1292/jvms.19-0656
4. Sánchez M.E., Martínez M.L., Mena J.L., Lido M. Osteoma cutis: rare painful tumor in atypical location // An Bras Dermatol. 2017. Vol. 92, N 5, Suppl 1. P. 113–114. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175464
5. Ward S., Sugo E., Verge C.F., Wargon O. Three cases of osteoma cutis occurring in infancy. A brief overview of osteoma cutis and its association with pseudo-pseudohypoparathyroidism // Australas J Dermatol. 2011. Vol. 52, N 2. P. 127–131. doi: 10.1111/j.1440-0960.2010.00722.x
6. Duarte B.M., Pinheiro R.R., Cabete J. Multiple miliary osteoma cutis: a comprehensive review and update of the literature // Eur J Dermatol. 2018. Vol. 28, N 4. P. 434–439. doi: 10.1684/ejd.2018.3365
7. Thielen A.M., Stucki L., Braun R.P., et al. Multiple cutaneous osteomas of the face associated with chronic inflammatory acne // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006. Vol. 20, N 3. P. 321–326. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01425.x
8. Elli F.M., Barbieri A.M., Bordogna P., et al. Screening for GNAS genetic and epigenetic alterations in progressive osseous heteroplasia: first Italian series // Bone. 2013. Vol. 56, N 2. P. 276–280. doi: 10.1016/j.bone.2013.06.015
9. Kodo K., Maeda H., Morimoto H., et al. A case of pseudohypoparathyroidism type Ia with a novel frameshift mutation in the GNAS gene: early diagnosis of osteoma cutis by skin biopsy // Clin Pediatr Endocrinol. 2019. Vol. 28, N 1. P. 15–18. doi: 10.1297/cpe.28.15
10. Beatty C., Zinn Z., Schultz C., Lynch M.C. A novel spindle cell population in a case of primary osteoma cutis with GNAS mutation // Am J Dermatopathol. 2020. Vol. 42, N 6. P. e72–75. doi: 10.1097/DAD.0000000000001611
11. Burgdorf W., Nasemann T. Cutaneous osteomas: a clinical and histopathologic review // Arch Dermatol Res. 1977. Vol. 260, N 2. P. 121–135. doi: 10.1007/BF00561117
12. Kaliyadan F., Swaroop D.S., Siddiqui F.A. Dermoscopy of secondary osteoma cutis over the scalp // Int J Trichology. 2019. Vol. 11, N 2. P. 93–95. doi: 10.4103/ijt.ijt_78_18
13. Lahiry A.K. Multiple miliary osteoma cutis of face // J Cutan Aesthetic Surg. 2018. Vol. 11, N 2. P. 95–97. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_54_17
14. Myllylä R.M., Haapasaari K.M., Palatsi R., et al. Multiple miliary osteoma cutis is a distinct disease entity: four case reports and review of the literature // Br J Dermatol. 2011. Vol. 164, N 3. P. 544–552. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10121.x
15. Chen S.X., Cohen P.R. Basal cell carcinoma with osteoma cutis // Cureus. 2018. Vol. 10, N 8. P. e3170. doi: 10.7759/cureus.3170
16. Schädler E.D., Mehlis S.L., Cibull T.L., Ortel B. Two cases of treatment with aromatase inhibitors and development of miliary osteoma cutis Is there an association? // JAAD Case Rep. 2018. Vol. 4, N 7. P. 648–650. doi: 10.1016/j.jdc.2018.05.007
17. Amorim M.G., Falcão M.M., Quintella C.D., et al. Primary isolated osteoma cutis of the face // Dermatol Online J. 2017. Vol. 23, N 4. P. 13030/qt4zz8d3tm
18. Galea G.L., Zein M.R., Allen S., Francis-West P. Making and shaping endochondral and intramembranous bones // Dev Dyn. 2021. Vol. 250, N 3. P. 414–449. doi: 10.1002/dvdy.278
19. Delaleu J., Cordoliani F., Bagot M., et al. [Miliary osteoma cutis of the face. (In French)] // Ann Dermatol Venereol. 2020. Vol. 147, N 4. P. 313–315. doi: 10.1016/j.annder.2020.01.008
20. Kinner B., Spector M. Expression of smooth muscle actin in osteoblasts in human bone // J Orthop Res. 2002. Vol. 20, N 3. P. 622–632. doi: 10.1016/S0736-0266(01)00145-0
21. Pachón-Peña G., Donnelly C., Ruiz-Cañada C., et al. A glycovariant of human CD44 is characteristically expressed on human mesenchymal stem cells // Stem Cells. 2017. Vol. 35, N 4. P. 1080–1092. doi: 10.1002/stem.2549
22. Niebel D., Poortinga S., Wenzel J. Osteoma cutis and calcinosis cutis: «Similar but Different» // J Clin Aesthetic Dermatol. 2020. Vol. 13, N 11. P. 28–31.
23. Haldeman-Englert C.R., Hurst A.C., Levine M.A. Disorders of GNAS Inactivation. GeneReviews® [Internet]. 1993 [cited 2021 Feb 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459117/>

24. Barolet A.C., Litvinov I.V., Barolet D. Multiple miliary osteoma cutis treatment response to Q-switched Nd:YAG laser: A case report // *SAGE Open Med Case Rep.* 2020. N 8. P. 2050313X20910562. doi: 10.1177/2050313X20910562
25. Duarte B., Pinheiro R.R., Cabete J. Multiple miliary osteoma cutis: an overlooked dermatosis? // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018. Vol. 32, N 1. P. e20–22. doi: 10.1111/jdv.14444
26. Kim D., Franco G.A., Shigehara H., et al. Benign miliary osteoma cutis of the face: a common incidental ct finding // *Am J Neuroradiol.* 2017. Vol. 38, N 4. P. 789–794. doi: 10.3174/ajnr.A5096
27. Shigehara H., Honda Y., Kishi K., Sugimoto T. Radiographic and morphologic studies of multiple miliary osteomas of cadaver skin // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998. Vol. 86, N 1. P. 121–125. doi: 10.1016/s1079-2104(98)90161-5
28. Basu P., Erickson C.P., Calame A., Cohen P.R. Osteoma cutis: an adverse event following tattoo placement // *Cureus.* 2019. Vol. 11, N 3. P. e4323. doi: 10.7759/cureus.4323

REFERENCES

1. Skin and venereal diseases: textbook. Ed. by O.Y. Olisova. Moscow : Practical medicine; 2015. 288 p. (In Russ).
2. Limaïem F, Sergeant SR. Osteoma Cutis. StatPearls [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559216/>
3. Pinzón-Osorio CA, Gomez AP, Álvarez-Mira DM. Bilateral osteoma cutis in a Peach-Faced Lovebird (*Agapornis roseicollis*). *J Vet Med Sci.* 2020;82(5):536–540. doi: 10.1292/jvms.19-0656
4. Sánchez ME, Martínez ML, Mena JL, Lido M. Osteoma cutis: rare painful tumor in atypical location. *An Bras Dermatol.* 2017;92(5 Suppl 1):113–114. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175464
5. Ward S, Sugo E, Verge CF, Wargon O. Three cases of osteoma cutis occurring in infancy. A brief overview of osteoma cutis and its association with pseudo-pseudohypoparathyroidism. *Australas J Dermatol.* 2011;52(2):127–131. doi: 10.1111/j.1440-0960.2010.00722.x
6. Duarte BM, Pinheiro RR, Cabete J. Multiple miliary osteoma cutis: a comprehensive review and update of the literature. *Eur J Dermatol.* 2018;28(4):434–439. doi: 10.1684/ejd.2018.3365
7. Thielen AM, Stucki L, Braun RP, et al. Multiple cutaneous osteomas of the face associated with chronic inflammatory acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(3):321–326. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01425.x
8. Elli FM, Barbieri AM, Bordogna P, et al. Screening for GNAS genetic and epigenetic alterations in progressive osseous heteroplasia: first Italian series. *Bone.* 2013;56(2):276–280. doi: 10.1016/j.bone.2013.06.015
9. Kodo K, Maeda H, Morimoto H, et al. A case of pseudohypoparathyroidism type Ia with a novel frameshift mutation in the GNAS gene: early diagnosis of osteoma cutis by skin biopsy. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2019;28(1):15–18. doi: 10.1297/cpe.28.15
10. Beatty C, Zinn Z, Schultz C, Lynch MC. A novel spindle cell population in a case of primary osteoma cutis with GNAS mutation. *Am J Dermatopathol.* 2020;42(6):e72–75. doi: 10.1097/DAD.0000000000001611
11. Burgdorf W, Nasemann T. Cutaneous osteomas: a clinical and histopathologic review. *Arch Dermatol Res.* 1977;260(2):121–135. doi: 10.1007/BF00561117
12. Kaliyadan F, Swaroop DS, Siddiqui FA. Dermoscopy of secondary osteoma cutis over the scalp. *Int J Trichology.* 2019;11(2):93–95. doi: 10.4103/ijt.ijt_78_18
13. Lahiry AK. Multiple miliary osteoma cutis of face. *J Cutan Aesthetic Surg.* 2018;11(2):95–97. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_54_17
14. Myllylä RM, Haapasaari KM, Palatsi R, et al. Multiple miliary osteoma cutis is a distinct disease entity: four case reports and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2011;164(3):544–552. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10121.x
15. Chen SX, Cohen PR. Basal cell carcinoma with osteoma cutis. *Cureus.* 2018;10(8):e3170. doi: 10.7759/cureus.3170
16. Schadler ED, Mehlis SL, Cibull TL, Ortel B. Two cases of treatment with aromatase inhibitors and development of miliary osteoma cutis Is there an association? *JAAD Case Rep.* 2018;4(7):648–650. doi: 10.1016/j.jdcrr.2018.05.007
17. Amorim MG, Falcão MM, Quintella CD, et al. Primary isolated osteoma cutis of the face. *Dermatol Online J.* 2017;23(4):13030/qt4zz8d3tm
18. Galea GL, Zein MR, Allen S, Francis-West P. Making and shaping endochondral and intramembranous bones. *Dev Dyn.* 2021;250(3):414–449. doi: 10.1002/dvdy.278
19. Delaleu J, Cordoliani F, Bagot M, et al. [Miliary osteoma cutis of the face. (In French)]. *Ann Dermatol Venereol.* 2020;147(4):313–315. doi: 10.1016/j.annder.2020.01.008
20. Kinner B, Spector M. Expression of smooth muscle actin in osteoblasts in human bone. *J Orthop Res.* 2002;20(3):622–632. doi: 10.1016/S0736-0266(01)00145-0
21. Pachón-Peña G, Donnelly C, Ruiz-Cañada C, et al. A glyco-variant of human CD44 is characteristically expressed on human mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2017;35(4):1080–1092. doi: 10.1002/stem.2549
22. Niebel D, Poortinga S, Wenzel J. Osteoma cutis and calcinosis cutis: «Similar but Different». *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2020;3(11):28–31.
23. Haldeman-Englert CR, Hurst AC, Levine MA. Disorders of GNAS Inactivation. GeneReviews® [Internet]. 1993 [cited 2021 Feb 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459117/>

24. Barolet AC, Litvinov IV, Barolet D. Multiple miliary osteoma cutis treatment response to Q-switched Nd:YAG laser: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020;(8):2050313X20910562. doi: 10.1177/2050313X20910562
25. Duarte B, Pinheiro RR, Cabete J. Multiple miliary osteoma cutis: an overlooked dermatosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(1):e20–22. doi: 10.1111/jdv.14444
26. Kim D, Franco GA, Shigehara H, et al. Benign miliary osteoma cutis of the face: a common incidental ct finding. *Am J Neuroradiol.* 2017;38(4):789–794. doi: 10.3174/ajnr.A5096
27. Shigehara H, Honda Y, Kishi K, Sugimoto T. Radiographic and morphologic studies of multiple miliary osteomas of cadaver skin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86(1):121–125. doi: 10.1016/s1079-2104(98)90161-5
28. Basu P, Erickson CP, Calame A, Cohen PR. Osteoma cutis: an adverse event following tattoo placement. *Cureus.* 2019;11(3):e4323. doi: 10.7759/cureus.4323
29. Kosche C, Para A, Guitart J. Osteoma cutis in the setting of primary cutaneous lymphoma. *J Cutan Pathol.* 2020;47(8):776–777. doi: 10.1111/cup.13706
30. Danset M, Deschamps T, Kanitakis J, et al. Dermopath & Clinic: Multiple miliary osteoma cutis. *Eur J Dermatol.* 2019;9(6):674–675. doi: 10.1684/ejd.2019.3690
31. Chabra IS, Obagi S. Evaluation and management of multiple miliary osteoma cutis: case series of 11 patients and literature review. *Dermatol Surg.* 2014;40(1):66–68. doi: 10.1111/dsu.12389
32. Cohen AD, Chetov T, Cagnano E, et al. Treatment of multiple miliary osteoma cutis of the face with local application of tretinoin (all-trans-retinoic acid): a case report and review of the literature. *J Dermatol Treat.* 2001;12(3):171–173. doi: 10.1080/09546630152607925
33. Kim SY, Park SB, Lee Y, et al. Multiple miliary osteoma cutis: treatment with CO(2) laser and hook. *J Cosmet Laser Ther.* 2011;13(5):227–230. doi: 10.3109/14764172.2011.613481

ОБ АВТОРАХ

* **Снарская Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор;
адрес: Российская Федерация, 119991, Москва,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;
eLibrary SPIN: 3785-7859; e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

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

Васильева Ксения Дмитриевна, ординатор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8693-9622>;
eLibrary SPIN: 5834-5044;
e-mail: kseniya07101988@mail.ru

Вертиева Екатерина Юрьевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1088-2911>;
eLibrary SPIN: 3712-8453;
e-mail: ivertieva@mail.com

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

* **Elena S. Snarskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.);
address: 8 build 2 Trubetskaya street, Moscow, 119992, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;
eLibrary SPIN: 3785-7589;
e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

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

Ksenia D. Vasileva, Clinical Resident;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8693-9622>;
eLibrary SPIN: 5834-5044;
e-mail: kseniya07101988@mail.ru

Ekaterina Yu. Vertieva, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1088-2911>;
eLibrary SPIN: 3712-8453;
e-mail: ivertieva@mail.com

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64103>

Подострая диссеминированная микробная экзема у подростка

© В.Н. Гребенюк, И.В. Попов, В.Л. Исаева, Н.Ф. Заторская

Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация

Микробная экзема среди различных клинических форм экзем в структуре заболеваемости занимает второе место после истинной. Чаще болеют взрослые, дети — крайне редко. В основе патогенеза микробной экземы лежат нарушения иммунного статуса и микробная сенсibilизация организма, что обусловлено фоновыми очагами инфекции, а также дисбиозом в микробиоме организма. Для клинической картины болезни характерна асимметричная локализация высыпаний на конечностях в виде единичных бляшек. Поражённая кожа красноватая, сквамозная, слабо инфильтрирована. Вне основных очагов наблюдаются папуловезикулёзные и пустулёзные элементы, корки. Высыпания не всегда сопровождаются зудом. Микробная экзема ограниченного характера проявляется монетовидными очагами, точечным мокнутием, корками.

Под нашим наблюдением находилась пациентка в возрасте 15 лет, которая до поступления в стационар болела уже 8 месяцев, при этом в течение 3 последних месяцев патологический процесс на коже протекал остро, без какой-либо динамики. Возникновение высыпаний ни с чем не связывала. Множественные эфлоресценции располагались по всему кожному покрову, на волосистой коже головы, ушных раковинах, в заушной области, на лице, шее, туловище, верхних и нижних конечностях, ягодицах; сопровождалась сильным зудом. Островоспалительный патологический процесс был представлен эксфолиациями, мокнущими пятнами, эрозиями, корками и эритематозно-сквамозными очагами различных очертаний и размеров. Дермографизм розовый. Неоднократное амбулаторное лечение приносило временное улучшение. Из-за отсутствия лечебного эффекта в последние 3 месяца больная была госпитализирована в стационар филиала «Коломенский». При комплексном клинико-лабораторном обследовании был поставлен диагноз диссеминированной подострой микробной экземы.

На фоне адекватной терапии островоспалительный патологический процесс полностью разрешился. Пациентке даны рекомендации для поддержания достигнутого лечебного эффекта.

Описанный случай представляет интерес своей относительной редкостью в детской популяции.

Ключевые слова: микробная экзема; подострая экзема; диссеминированная экзема.

Для цитирования:

Гребенюк В.Н., Попов И.В., Исаева В.Л., Заторская Н.Ф. Подострая диссеминированная микробная экзема у подростка // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 2. С. 145–150. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64103>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64103>

Subacute disseminated microbial eczema in an adolescent

© Vladislav N. Grebenyuk, Igor V. Popov, Vera L. Isaeva, Natalya F. Zatorskaya

Moscow Research and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology, Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation

Microbial eczema among the various clinical forms of eczema in the structure of incidence ranks is on the second position after the true one. Adults get sick more often than children. The pathogenesis of microbial eczema is based on misfunctions in the immune status and microbial sensitization of the body. Due to bacterial background, as well as dysbiosis in the microbiome.

The clinical picture of the disease is characterized by asymmetric localization of rashes on the limbs in the form of single plaques. The affected skin is reddish, squamous, slightly infiltrated. Outside the main foci, papulovesicular and pustular lesions, crusts are observed. Rash is not always accompanied by itching. Microbial eczema was of a limited nature, manifested by coin-shaped foci, dot weeping, crusts.

We observed a patient of 15 years before admission to the hospital was ill for 8 months. At the same time, during the last three months, the pathological process on her skin existed acutely without any dynamics. The occurrence of a rash is not associated with anything. Multiple efflorescence were located throughout the skin, on the scalp, ears, in the ear region, on the face, neck, torso, upper and lower limbs, buttocks, accompanied by severe itching. The inflammatory pathological process was represented by excoriations, wet spots, erosions, crusts and erythematous-squamous foci of various shapes and sizes. Dermographism pink.

Repeated outpatient treatment brought temporary improvement. Due to the lack of therapeutic effect in the last 3 months, the patient was hospitalized in the branch "Kolomensky". A comprehensive clinical and laboratory examination diagnosed disseminated subacute microbial eczema. Against the background of adequate therapy, the anti-inflammatory pathological process was completely resolved. Recommendations are given to maintain the achieved therapeutic effect.

Keywords: microbial eczema; subacute eczema; disseminated eczema.

For citation:

Grebenyuk VN, Popov IV, Isaeva VL, Zatorskaya NF. Subacute disseminated microbial eczema in an adolescent. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(2):145–150. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64103>

ВВЕДЕНИЕ

Экзема — часто встречающийся аллергодерматоз — представляет собой самостоятельную нозологическую единицу [1, 2]. Среди её различных клинических форм микробная экзема (МЭ) стоит на втором месте после истинной, составляя около 1/3 в структуре заболевания. Болеют чаще взрослые, дети — реже [3–5]. По характеру течения различают острую, подострую и хроническую экзему, имеющие длительность от двух, шести месяцев до неопределённо долгого времени соответственно [6].

В основе патогенеза МЭ лежат нарушения иммунного статуса и микробная сенсibilизация организма, что обусловлено фоновыми очагами инфекций, в том числе смешанными, а также дисбиозом различных экосистем [1, 3, 5].

Для клинической картины МЭ характерна асимметричная локализация высыпаний, преимущественно на конечностях, чаще в виде единичных бляшек [1–7]. Поражённая кожа красноватая, сквамозная, слабо инфильтрирована. Вне очагов нередко наблюдаются папуловезикулёзные и пустулёзные элементы с последующим образованием корок. Хронические микробные бляшки нередко лихенифицированы. Высыпания обычно не сопровождаются зудом. Клинические проявления МЭ чаще носят ограниченный характер и проявляются монотонными очагами, которые образуются от слияния папул и папуловезикул, при этом наблюдается точечное мокнутие, приводящее к образованию корок [8].

Базовое лечение МЭ включает комплекс медикаментов и средств: антибиотики, трёхкомпонентные препараты (Акридерм ГК, фузидовая кислота, Пимафукорт, Травокорт, дезинтоксикационные и противовоспалительные средства, антигистаминные и анилиновые краски наружно). Важное место в лечебном комплексе принадлежит физиотерапии. Весь терапевтический комплекс проводится с учётом сопутствующей патологии, особенностей клинической картины и течения дерматоза [1–10].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Наблюдаемая нами пациентка Б. в возрасте 15 лет поступила в суточный стационар ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения города Москвы филиала «Коломенский» 30 октября 2020 г. с жалобами на множественные зудящие высыпания по всему кожному покрову (**рис. 1–6**).

Локальный статус при поступлении. Общее состояние средней тяжести. Питание удовлетворительное. При консультации педиатра острая соматическая патология не выявлена. Перенесённые болезни: ветрянка, острые респираторные вирусные инфекции.

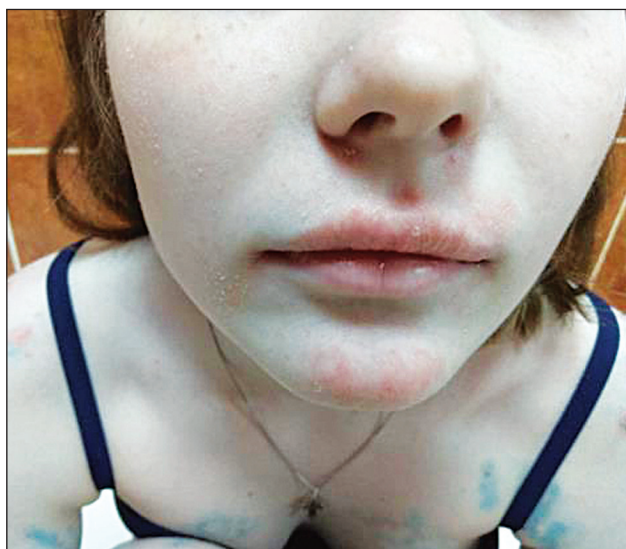


Рис. 1. Поражение красной каймы губ и подбородка.
Fig. 1. Affect of the red border of the lips and chin.



Рис. 2. Высыпания на ладонях и предплечьях.
Fig. 2. Rash on the palms and forearms.



Рис. 3. Экзематозные очаги на тыльной поверхности кисти.
Fig. 3. Eczematous foci on the dorsum of the hand.



Рис. 5. Множественные высыпания на коже плеча.
Fig. 5. Multiple rashes on the skin of the shoulder.



Рис. 4. Экзематозный процесс на туловище, бедре и верхней конечности.
Fig. 4. Eczematous process on the trunk, thigh and upper extremity.



Рис. 6. Поражение подошвенной поверхности стоп.
Fig. 6. Lesion of the plantar surface of the feet.

Локальный статус при осмотре. Островоспалительный патологический процесс локализован на волосистой части головы, ушных раковинах, в заушной области, на лице, шее, туловище, верхних и нижних конечностях, ягодицах; представлен экскориациями, мокнутием, эритематозными пятнами, эрозивно-корковыми и эритематозно-сквамозными очагами различных очертаний и размеров (от нескольких до 20–30 мм). На отдельных местах отмечается сухость кожи, на кистях — трещины. Ногтевые пластинки кистей и стоп не изменены. Дермографизм розовый.

Анамнез жизни. Со слов матери, ребёнок болен около 8 месяцев, ни с чем не связанное заболевание началось с высыпаний на лице (верхней губе). В филиале по месту жительства был заподозрен атопический дерматит, и лечение комбинированным препаратом широкого спектра действия Акридерм ГК и противосеборейным препаратом Скин-кап принесло временное улучшение. Неоднократное амбулаторное лечение глюконатом кальция 10%, Целестодермом с гарицином, Фукорцином приносило лишь временный положительный эффект. В последние 3 месяца, со слов самой пациентки, заболевание протекало без какой-либо динамики.

В стационаре проведено комплексное клинико-лабораторное обследование. Клинический анализ мочи, биохимические исследования — в норме. Общий IgE 366,0 МЕ/мл; выявлены аскариды. При бактериологическом исследовании на условно-патогенную микрофлору выявлены: скудный рост *Staphylococcus aureus*, обильный рост *Staphylococcus cohnii*, обильный рост *Staphylococcus epidermidis* — с кожи, обильный рост *Streptococcus* (группы C) — из зева. На основании анализа результатов комплексного обследования больной установлен диагноз «Подострая диссеминированная микробная экзема».

В суточном стационаре проведена комплексная терапия, включающая инфузии раствора натрия хлорида 0,9% в дозе 400 мл внутривенно капельно, № 10; глюконат натрия 10% в дозе 8 мл/сут; Немозол по 1 таблетке/сут, № 5; хлоропирамин по 25 мг 2 раза/сут, 10 дней; наружно бетаметазон; 2% нафталановая паста; аппликации 1% раствора метиленового синего; физиотерапия узкополосная УФБ-311, № 6; Алмаг-01, № 6.

Девочка выписана с выраженным терапевтическим эффектом: купированы островоспалительные явления, отмечается полное разрешение сыпи и исчезновение зуда, сохраняются единичные мелкие очаги со слабым шелушением.

Рекомендовано амбулаторно соблюдать щадящий режим, гипоаллергенную диету. Цетиризин по 1 таблетке/сут, 10 дней; мазь Бетазон, 10 дней; эмоленты (Топикрем, Физиогель, Липикар, Атодерм, Эмолиум, Урьяж, Локобейз Рипеа крем, Локобейз липокрем); для водных процедур использовать крем-мыло нафталановое, гель для душа нафталановый (Лостерин). Водные процедуры проводить тёплой водой

не более 5–10 мин. Перед вытиранием на кожу наносить эмомент Топикрем. Рекомендовано ношение хлопчатобумажной одежды. Диспансерное наблюдение дерматолога по месту жительства. Динамическая коррекция в консультационно-диагностическом отделении филиала «Коломенский» ГБУЗ МНПЦДК. Наблюдение педиатра, аллерголога по месту жительства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический вариант диссеминированной подострой микробной экземы у подростка крайне редко встречается в дерматологической практике и заслуживает внимания из-за необычной клинической картины и длительного упорного течения. В подобных случаях атопический дерматит приобретает эритродермическую форму (эритродермия Хилла).

Достигнутый терапевтический эффект (купирование обострения, разрешение сыпи) требует проведения адекватной поддерживающей терапии для сохранения достигнутого результата.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

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

Участие авторов. Гребенюк В.Н., Попов И.В., Исаева В.Л., Заторская Н.Ф. — написание текста, редактирование, одобрение финальной версии. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFO

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

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

Author contribution. Grebenyuk V.N., Popov I.V., Isaeva V.L., Zatorskaya N.F. — writing text, editing, approval of the final version. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Думченко В.В., Орлов М.А., Дорфман И.П. Основные принципы фармакотерапии экземы // РМЖ. 2015. Т. 23, № 19. С. 1171–1174.
2. Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н. Особенности нарушения микробиома урогенитального тракта у сексуально активных женщин // Дерматология. Приложение Consilium Medicum. 2014. № 1. С. 47–50.
3. Диковицкая И.Г., Корсунская И.М., Невозинская З.А., Гусева С.Д. Наружная терапия микробной экземы дифлукортолоном валератом // Клиническая дерматология и венерология. 2010. Т. 8, № 6. С. 72–74.
4. Диковицкая И.Г., Сакания А.Р., Корсунская И.М. Оптимизация топической терапии микробной экземы // Клиническая дерматология и венерология. 2012. Т. 10, № 6. С. 42–44.
5. Силина Л.В., Шварц Н.Е. Микробиом кожи при микробной экземе // Клиническая дерматология и венерология. 2019. Т. 18, № 1. С. 49–54. doi: 10.17116/klinderma20191801149
6. Заторская Н.Ф., Сергеева В.В., Гребенюк В.Н., Рождественская Е.А. К вопросу о гетерогенности клинических проявлений микробной экземы у детей // Клиническая дерматология и венерология. 2018. Т. 17, № 6. С. 28–32. doi: 10.17116/klinderma20181706128
7. Резцова П.А., Разнатовский К.И. Оценка эффективности селективной фототерапии в алгоритме ведения больных микробной экземой // Клиническая дерматология и венерология. 2019. Т. 18, № 3. С. 322–326. doi: 10.17116/klinderma201918031322
8. White G. Levene's color atlas of dermatology, 2nd edition. Mosby-Wolfe, London-Boston-Tokyo; 1997. P. 123–158.
9. Гребенюк В.Н., Гришко Т.Н., Бассе Ф.Б. и др. Микробная экзема у детей: клиничко-морфологические особенности // Клиническая дерматология и венерология. 2009. Т. 7, № 4. С. 13–17.
10. Потекаев Н.С. Экзема: аспекты истории и современные представления // Клиническая дерматология и венерология. 2006. Т. 4, № 4. С. 102–107.

REFERENCES

1. Dumchenko VV, Orlov MA, Dorfman IP. Main principles of pharmacotherapeutics of eczema. *RMJ*. 2015;23(19):1171–1174. (In Russ).
2. Chernova NI, Perlamutrov JuN. Features of violation of the microbiome of the urogenital tract in sexually active women. *Dermatology. Supplement Consilium Medicum*. 2014;(1):47–50. (In Russ).
3. Dikovitskaya IG, Korsunskaya IM, Nevozhinskaya ZA, Guseva SD. External therapy of microbial eczema using diflucortolone valerate. *Russian Journal Clinical Dermatology and Venerology*. 2010;8(6):72–74. (In Russ).
4. Dikovitskaya IG, Sakania LR, Korsunskaya IM. Optimization of topical therapy for microbial eczema. *Russian Journal Clinical Dermatology and Venerology*. 2012;10(6):42–44. (In Russ).
5. Silina LV, Shvarts NE. Skin microbiome in case of microbial eczema. *Russian Journal Clinical Dermatology and Venerology*. 2019;18(1):49–54. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma20191801149
6. Zatorskaya NF, Sergeeva VV, Grebenyuk VN, Rozhdestvenskaya EA. Heterogeneity of clinical manifestations of microbial eczema in children. *Russian Journal Clinical Dermatology and Venerology*. 2018;17(6):28–32. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma20181706128
7. Reztsova PA, Raznatovskiy KI. Efficiency evaluation of selective phototherapy in the treatment of patients with eczema. *Russian Journal Clinical Dermatology and Venerology*. 2019;18(3):322–326. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma201918031322
8. White G. Levene's color atlas of dermatology, 2nd edition. Mosby-Wolfe, London-Boston-Tokyo; 1997. P. 123–158.
9. Grebenyuk NV, Grishko TN, Basse FB, et al. Microbial eczema in children: clinical and morphological features. *Russian Journal Clinical Dermatology and Venerology*. 2009;7(4):13–17. (In Russ).
10. Potekaevev NS. Eczema: historical aspects and current considerations. *Russian Journal of Dermatology and Venerology*. 2006;4(4):102–107. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Гребенюк Владислав Николаевич**, д.м.н., в.н.с.;
адрес: Российская Федерация, 129226, Москва,
Сельскохозяйственная ул., д. 16, корп. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5488-1497>;
eLibrary SPIN: 9741-1983;
e-mail: oranta28@mail.ru

Попов Игорь Владимирович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0459-4075>;
eLibrary SPIN: 5191-4876;
e-mail: doctorpopov@doctorpopov.com

Исаева Вера Львовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5189-8354>

Заторская Наталья Филипповна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3876-6517>

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

* **Vladislav N. Grebenyuk**, MD, Dr. Sci. (Med.),
Leading Research Associate;
address: 16 bul 2, Sel'skhozajstvennaja street, 129226,
Moscow, Russian Federation;
ORCID: <http://orcid.org/000000-0001-5488-14973>;
eLibrary SPIN: 9741-1983;
e-mail: oranta28@mail.ru

Igor V. Popov;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0459-4075>;
eLibrary SPIN: 5191-4876;
e-mail: doctorpopov@doctorpopov.com

Vera L. Isaeva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5189-8354>

Natalya F. Zatorskaya, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3876-6517>

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63949>

Пустулёзный псориаз и артропатия у больного ВИЧ-инфекцией. Клинический случай

© В.В. Дубенский, Е.Г. Некрасова, Вл.В. Дубенский, О.А. Александрова, Е.С. Муравьева

Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация

В статье представлен клинический случай сочетания нескольких форм псориаза (вульгарного, пустулёзного) и артропатии у больной ВИЧ-инфекцией. Диагноз псориаза подтверждён морфологическим исследованием. Признаки артропатии установлены при рентгенографии: выявлено наличие олигоартрита дистальных межфаланговых суставов пальцев кистей и стоп. Степень выраженности дактилита — 2–3 балла, индекс Ричи — 2, дерматологический индекс качества жизни — 28. Обсуждается необходимость междисциплинарного подхода к лечению данной больной с учётом коморбидного состояния. Рассматриваются варианты клинического течения псориаза и особенности его лечения у ВИЧ-инфицированных больных с учётом данных литературы и собственного наблюдения. Представленный случай является иллюстрацией особенностей течения и коморбидности хронического дерматоза и СПИДа, обусловленного влиянием инфекционного процесса, иммуносупрессии и антиретровирусной терапии. Развитие пустулёзной формы и артропатии создаёт дополнительную проблему назначения базового системного лечения при тяжёлом и осложнённом псориазе у ВИЧ-инфицированного больного из-за наличия противопоказаний, обусловленных коморбидностью. Комиссионно выбранный глюкокортикостероид оказался эффективным в отношении кожного и суставного процесса, не оказав негативного воздействия на течение и терапию ВИЧ-инфекции. Терапевтические методики для категории пациентов с коморбидностью требуют дальнейших разработок с последующим их включением в дополнительный раздел клинических рекомендаций по диагностике и лечению псориаза.

Ключевые слова: псориаз; ВИЧ-инфекция; пустулёзный псориаз; псориатическая артропатия; коморбидность; клинические особенности; иммуносупрессия; лечение.

Для цитирования:

Дубенский В.В., Некрасова Е.Г., Дубенский Вл.В., Александрова О.А., Муравьева Е.С. Пустулёзный псориаз и артропатия у больного ВИЧ-инфекцией. Клинический случай // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 2. С. 151–160. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63949>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63949>

Pustular psoriasis and arthropathy in a patient with HIV infection. Clinical case

© Valery V. Dubensky, Elizaveta G. Nekrasova, Vladislav V. Dubensky, Olga A. Alexandrova, Ekaterina S. Muraveva

Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

The article presents a clinical case of pustular psoriasis and arthropathy in a patient with HIV infection. The diagnosis of psoriasis was confirmed by morphological examination. Signs of arthropathy were confirmed by X-Ray: presence of oligoarthritis of the distal interphalangeal joints of the fingers and feet was seen. Dactylitis severity — 2–3 points, the Ritchie index — 2, DLQI — 28. The clinical course of psoriasis and its treatment in HIV-infected patients was considered after taking into account the data from literature and the patients current condition and observation. The above observation of a combination of several clinical forms of psoriasis (vulgar, pustular and arthropathy) in patients with HIV infection is an illustration of the features of the course and comorbidity of chronic dermatosis and AIDS, due to the influence of the infectious process, immunosuppression and ART. The development of pustular form and arthropathy creates the additional challenge of prescribing basic systemic treatment for severe and complicated psoriasis in an HIV-infected patient due to the presence of contraindications due to comorbidity. The glucocorticosteroid selected by the committee was effective on the skin and joint pathological processes, without having any negative impact on the course and treatment of the HIV infection. Such cases require further study and development of methods for the treatment of patients with comorbidity and their inclusion in an additional section in the clinical recommendations for the diagnosis and treatment of psoriasis.

Keywords: psoriasis; HIV infection; pustular psoriasis; psoriatic arthropathy; comorbidity; clinical features; immunosuppression; treatment.

For citation:

Dubensky VV, Nekrasova EG, Dubensky VV, Alexandrova OA, Muraveva ES. Pustular psoriasis and arthropathy in a patient with HIV infection. Clinical case. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(2):151–160. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63949>

Received: 22.03.2021

Accepted: 20.05.2021

Published: 00.00.2021

ВВЕДЕНИЕ

Высокий уровень заболеваемости вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) в мире и России делает её актуальной медико-социальной проблемой современности [1–5]. В настоящее время ВИЧ-инфицированных в Российской Федерации более 800 тыс. человек, ежемесячный прирост числа больных составляет 85 тыс., при этом на ранних стадиях заболевания выявляется 75% больных, а 55,6% получают антиретровирусную терапию (АРВТ) [6].

Поражения кожи при ВИЧ-инфекции возможны при всех клинических формах заболевания: они нередко опережают проявления самого вирусного и иммунодефицитного состояния и имеют высокое диагностическое и прогностическое значение [5, 7–10]. У ВИЧ-инфицированных больных на фоне иммунодефицита наиболее часто развиваются неопластические (саркома Капоши), инфекционные (бактериальные, вирусные, грибковые) заболевания кожи и другие дерматозы с невыясненным патогенезом (псориаз, себорейный дерматит, токсикодермии и др.) [2, 3, 5, 7–9, 11–13]. Течение псориаза у больных ВИЧ-инфекцией может быть лёгким или тяжёлым. Нередко у одного больного возможно сочетание нескольких клинических форм псориаза, в том числе пустулёзных и эритродермии, а также резистентность к проводимой терапии [2, 3, 5, 14–18].

Псориаз относится к дерматозам, склонным к коморбидности, как системной (метаболический синдром, эндокринные заболевания, болезни сердечно-сосудистой системы), так и с заболеваниями кожи (витилиго, хроническая красная волчанка, склеродермия, вульгарная пузырчатка, ихтиоз, грибковые инфекции кожи, ногтей и слизистых оболочек, злокачественные новообразования кожи и др.) [19–28]. Псориаз возникает, как правило, на ранних стадиях и может быть первым коморбидным состоянием у ВИЧ-инфицированных больных [5, 14]. При псориазе, возникшем до инфицирования, тяжесть течения может быть обусловлена развитием иммунодефицитного состояния и АРВТ [2, 5, 14, 29–31]. У больных ВИЧ-инфекцией псориаз регистрируется чаще (до 6%), чем в популяции [2, 4, 5, 14, 18]. Однако нет чёткого обоснования причины этих показателей (приобретённая иммуносупрессия, системное лечение вирусной инфекции препаратами на основе интерферонов и цитокинов или более тщательное обследование больных при установлении диагноза), что требует дальнейшего изучения. Механизмы этиопатогенеза псориаза и ВИЧ-инфекции в определённой степени являются парадоксальными. Так, имеются указания, что у части больных псориазом развивается обострение заболевания, несмотря на уменьшение в периферической крови числа СД4-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции. Возможно, это связано с увеличением количества и гиперреактивностью СД8-лимфоцитов на фоне угнетения СД4-лимфоцитов,

а также с повышенной активностью оппортунистических (грибковых, бактериальных, вирусных) инфекций, в том числе на коже и слизистых оболочках при развитии СПИДа [2, 3, 5, 7, 8, 29–36].

Для иллюстрации клинических особенностей псориаза у больного ВИЧ-инфекцией и подходов к лечению коморбидного состояния приводим клиническое наблюдение.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

С октября 2019 г. под нашим наблюдением находилась больная И., 44 года, поступившая для стационарного лечения псориаза в дерматологическое отделение ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи имени В.П. Аваева».

Основной диагноз: Псориаз вульгарный, распространённый, с поражением кожи и ногтевых пластин. Псоритическая артропатия.

Сопутствующий диагноз: ВИЧ-инфекция, IV стадия, с антиретровирусной терапией.

Анамнез заболевания

ВИЧ-инфекция установлена в ноябре 2013 г., по поводу чего больная наблюдалась в Тверском центре СПИДа с диагнозом «ВИЧ-инфекция, стадия III (субклиническая), без антиретровирусной терапии».

В октябре 2019 г. изменилось общее состояние пациентки: появились «слабость и нарастающая усталость». При иммунологическом исследовании количество СД4-клеток резко уменьшилось до 378 (при возрастной норме 470–1298) кл./мкл, вирусная нагрузка составила 11 000 (метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией). Установлен диагноз «ВИЧ-инфекция, IV стадия» и назначена антиретровирусная терапия: тенофовир, ламивудин, эфавиренз.

Высыпания на коже волосистой части головы появились в январе 2014 г., их появление больная связывает со стрессом после установления ВИЧ-инфицирования. В течение нескольких лет больная самостоятельно и без эффекта принимала курсами антигистаминные препараты и наружно использовала эмоленты. Далее высыпания распространились на кожу ладоней и подошв, что сопровождалось значительными субъективными ощущениями — зудом и болью в области трещин. Изменились ногтевые пластины кистей и стоп.

В январе 2019 г. обратилась к дерматологу (частная клиника в Москве), где был установлен диагноз акродерматита Аллопо и назначено наружное лечение топическими стероидами и антимикотическими средствами. Эффект от лечения был незначительным, с временным клиническим улучшением. В течение лета 2019 г. больная отметила ухудшение кожного процесса: появились гнойничковые элементы, кожа ладоней и подошв утолщалась, образовались болезненные трещины, несколько нарушилась функция сгибания кистей и стоп (за счёт

натяжения кожи). На дистальных фалангах пальцев кистей и стоп сформировалась инфильтрация, появились отёчность и покраснение. Наружные изменения сопровождались болью при движении.

Больная обратилась к дерматологу поликлиники Центра специализированных видов медицинской помощи имени В.П. Аваева и была госпитализирована в дерматологическое отделение.

Дерматологический статус. Слизистая оболочка полости рта бледно-розового цвета с цианотичными участками в области твёрдого нёба, внутренней поверхности верхней и нижней губы и переходной складки. Язык увеличен в размерах, красного цвета с белесоватым налётом на спинке и боковых поверхностях. Налёт расположен в виде островков белесовато-серого цвета, снимается с трудом.

Патологический процесс локализуется на коже волосистой части головы, кистей, стоп и ногтевых пластин. Распространённость процесса диффузно-диссеминированная. Процесс носит островоспалительный характер. На коже волосистой части головы бляшки ярко-розового цвета, плоской формы, неправильных очертаний, склонные к периферическому росту и слиянию, на поверхности бляшек мелко- и среднепластинчатые чешуйки белесоватого цвета. Феномен Кёбнера и псориатическая триада положительные. На коже ладоней в области тенора и гипотенора на фоне инфильтрации застойно-красного цвета расположены поверхностные нефолликулярные гнойничковые элементы и чешуйко-корки (**рис. 1, а**); на стопах в области свода — массивные роговые наслоения с желтоватым оттенком и глубокие трещины; на дистальных фалангах пальцев кистей и стоп — эритематозно-сквамозные высыпания с выраженной инфильтрацией околоногтевых валиков (**рис. 1, б, в**). Ногтевые пластины кистей и стоп утолщены за счёт выраженного подногтевого гиперкератоза, коричнево-желтого цвета, сухие и крошащиеся со свободного края, с признаками онихолизиса (см. **рис. 1, б, в**).

Дерматологический индекс качества жизни (Dermatological Life Quality Index, DLQI) — 28. Отмечается высокая степень периферического артрита: воспаление межфаланговых суставов пальцев кистей с редискообразной деформацией. Отдельные пальцы кистей (I, II, V) и стоп (I, IV, V) имеют признаки острого дактилита с формированием сосискообразной деформации (см. **рис. 1, б**); степень выраженности дактилита — 2–3 балла (от умеренной до сильной); индекс Ричи — 2 [4, 37–39].

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Результаты лабораторных исследований (19.09.2019). Клинический анализ крови: гемоглобин 127 г/л, эритроциты $3,92 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 210×10^9 /л, лейкоциты $3,81 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 41,9%,

лимфоциты 42,3%, моноциты 9,2%, базофилы 0,8%, эозинофилы 5,8%.

Биохимический анализ крови: общий билирубин 11,2 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 28,5 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза 27,4 ЕД/л, холестерин 4,99 мкмоль/л, креатинин 89 мкмоль/л, мочевины 3,27 ммоль/л, глюкоза 6,19 мкмоль/л, С-реактивный белок 4,1 мг/л.

Общий анализ мочи: цвет жёлтый, лёгкая муть, удельный вес 1014, pH 5,0; кровь, кетоны, глюкоза не обнаружены. HbsAg, anti-HCV не обнаружены.

Культуральное исследование. В налёте со слизистой оболочки языка обнаружены грибы *Candida albicans*; при исследовании ногтевых пластин кистей и стоп — *Trichophyton rubrum*; с кожи ладоней и подошв — роста нет. Посев содержимого пустул роста микроорганизмов не дал.

Рентгенография. Выявлено наличие олигоартрита дистальных межфаланговых суставов пальцев кистей и стоп с признаками околосуставного остеопороза, сужения суставных щелей, а также остеофиты и кистозные просветления костной ткани.

Заключение ревматолога: псориатическая артропатия пальцев кистей и стоп (периферический артрит, острый дактилит).

Проведено **диагностическое морфологическое исследование** кусочка кожи ладони с окраской гематоксилином и эозином (ув. 100): в препарате определяется субкорнеально спонгиозформная пустула Кагоя. На фоне акантоза имеются отдельные гранулоцитарные нейтрофильные инфильтраты. Морфологическая картина соответствует пустулёзному псориазу Барбера (**рис. 2**).

Установлен диагноз: Вульгарный псориаз с поражением волосистой части головы и ногтевых пластин (ониходистрофии с гиперкератозом и онихолизисом). Пустулёзный псориаз ладоней и подошв (Барбера). Псориатический артрит пальцев кистей и стоп (периферический артрит, острый дактилит).

Сопутствующий диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия IV (получает АРВТ). Кандидозный глоссит. Онихомироз кистей и стоп.

Лечение

Учитывая коморбидность, общее состояние больной и результаты исследований, назначено лечение: таблетированный преднизолон в дозе 30 мг/сут в 2 приёма; флуконазол по 150 мг 1 раз в 5 дней, № 5; омега-3 жирные кислоты по 20 мг/сут; панангин по 1 таблетке 3 раза/сут; наружно: 0,05% мазь клобетазола пропианат и 2% салициловая мазь (по 1 разу/сут).

Исход

На фоне проводимого лечения исчезли субъективные ощущения (зуд и боли); высыпания побледнели и уплотнились с выраженным уменьшением инфильтрации



▲ **Рис. 1.** Больная И., 44 года. Пустулёзный псориаз и артропатия до лечения: *а* — пустулёзный псориаз на коже ладоней; в области тенора и гипотенора — нефолликулярные пустулы на фоне инфильтрации и гиперкератоза, чешуйко-корки; *б* — псориазные высыпания на дистальных отделах пальцев кистей; выраженный гиперкератоз в сочетании с онихолизисом ногтевых пластин; признаки острого дактилита I, II, V пальцев и редискообразная деформация I–IV пальцев; *в* — псориазные высыпания на дистальных отделах пальцев стоп; выраженный гиперкератоз в сочетании с онихолизисом ногтевых пластин; острый дактилит I, IV, V пальцев стоп.

▲ **Fig. 1.** Patient I., 44 years old. Pustular psoriasis and arthropathy before treatment: *a* — pustular psoriasis on the skin of the palms; in the area of the tenor and hypotenor — non-follicular pustules on the background of infiltration and hyperkeratosis, scaly-crusts; *b* — psoriatic rashes on the distal parts of the fingers of the hands; pronounced hyperkeratosis in combination with onycholysis of the nail plates; signs of acute dactylitis of the I, II, V fingers and "radish-like" defiguration of the I–IV fingers; *c* — psoriatic rashes on the distal parts of the toes; pronounced hyperkeratosis in combination with onycholysis of the nail plates; acute dactylitis of the I, IV, and V toes.

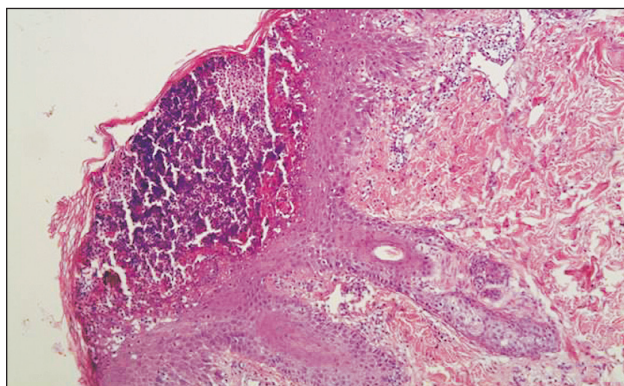


Рис. 2. Та же больная. Гистологическая картина пустулёзного псориаза Барбера: в препарате субкорнеально определяется спонгиозная пустула Кагой; на фоне акантоза имеются отдельные гранулоцитарные нейтрофильные инфильтраты. Окраска гематоксилином-эозином, ×100.

Fig. 2. The same patient. Histological picture of Barber's pustular psoriasis: the preparation subcorneally determines the spongiiform pustule of Kogoi; against the background of acanthosis, there are separate granulocytic neutrophil infiltrates. Stained with hematoxylin-eosin, ×100.



Рис. 3. Та же больная после лечения: *а* — высыпания и инфильтрация на коже ладоней разрешились с остаточной гиперпигментацией; *б* — псориазные высыпания на коже кистей разрешились; онихии с гиперкератозом и онихолизисом; слабовыраженная деформация пальцев кистей; *в* — псориазные высыпания на коже стоп разрешились; онихии с гиперкератозом и онихолизисом; слабовыраженная деформация пальцев стоп.

Fig. 3. The same patient after treatment: *a* — rashes and infiltration on the skin of the palms resolved with residual hyperpigmentation; *b* — psoriatic rashes on the skin of the hands were resolved; onychia with hyperkeratosis and onycholysis; mild defiguration of the fingers of the hands; *c* — psoriatic rashes on the skin of the feet have resolved; onychia with hyperkeratosis and onycholysis; mild defiguration of the toes.

и отёчности околоногтевых валиков; пустулёзные элементы инволюционировали с образованием корок и пигментации. Ногтевые пластинки: мутноватые с истерченностью и уменьшением явлений гиперкератоза. DLQI после лечения составил 9. Уменьшилась инфильтрация и побледнела окраска кожи в области межфаланговых суставов (**рис. 3**). Степень выраженности дактилита с 2–3 баллов снизилась до 1, периферического артрита — до низкой степени, индекс Ричи — с 2 до 0. Проявления кандидозного глоссита разрешились на 4-е сут от начала антимикотической терапии. По достижении выраженного клинического эффекта начато постепенное снижение преднизолона до 20 мг/сут. При иммунологическом исследовании установлено увеличение CD4 до 523 кл./мкл (21%); вирусная нагрузка составила <150 кл. Продолжает APBT.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие коморбидности обосновывает взаимодействие нескольких специалистов — дерматолога, ревматолога, инфекциониста — для эффективного лечения псориаза и псориатической артропатии без ущерба и ухудшения состояния, обусловленного ВИЧ-инфекцией.

Подбор лекарственных препаратов регламентируется клиническими рекомендациями по диагностике и лечению псориаза [4]. Определено, что системная терапия при среднетяжёлых формах псориаза, а также при его осложнениях — эритродермии и артропатии — проводится метотрексатом, ретиноидами, циклоспорином. При этом метотрексат является базисным препаратом в лечении псориатической артропатии вместе с генно-инженерными биологическими препаратами [4]. Однако основными противопоказаниями назначения метотрексата являются инфекционные заболевания (в том числе вирусные и грибковые), а также иммунодефицитные состояния. В показаниях к назначению ацитретина и циклоспорина нет псориатической артропатии, в то же время противопоказанием к применению циклоспорина являются инфекционные, в частности вирусные заболевания [2–4, 38, 39].

Прямым противопоказанием к назначению генно-инженерных биологических препаратов являются инфекции, в том числе ВИЧ.

Предусмотрено при лечении псориатической артропатии внутрисуставное введение глюкокортикоидных препаратов [2–4]. В литературе [3, 4, 36–38] имеются указания, что псориаз является «чувствительным к кортикостероидам дерматозом». Это обусловлено основным спектром действия системных глюкокортикостероидов (ГКС) — противовоспалительным, антипролиферативным, сосудосуживающим. На это указывает эффект топических стероидов, которые с успехом в течение многих десятилетий применяются при псориазе. Применение системных ГКС может быть показано как при тяжёлом

течении атопического дерматита, так и его резистентности к иным методам лечения. При этом основной проблемой представляется возможный рецидив после короткого курса лечения [4, 36]. Является доказанной высокая эффективность ГКС при тяжёлых формах псориаза и эритродермии, при которых проводится лечение таблетированными препаратами короткими курсами (как предупреждение возникновения синдрома отмены). Рекомендации внутрисуставного введения ГКС сочетаются с указаниями на отсутствие данных об их эффективности при системном введении. Однако рандомизированные клинические исследования эффективности системного и внутрисуставного введения ГКС не проводились [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное наблюдение сочетания нескольких клинических форм псориаза (вульгарного, пустулёзного) и артропатии у больного ВИЧ-инфекцией является иллюстрацией особенностей течения и коморбидности хронического дерматоза и СПИДа, обусловленного влиянием инфекционного процесса, иммуносупрессии и APBT. Развитие пустулёзной формы и артропатии создаёт дополнительную проблему назначения базового системного лечения при тяжёлом и осложнённом псориазе у ВИЧ-инфицированного больного из-за наличия противопоказаний, обусловленных коморбидностью. Комиссионно выбранный ГКС оказался эффективным в отношении кожного и суставного процесса, не оказав негативного воздействия на течение и терапию ВИЧ-инфекции. Подобные ситуации требуют дальнейшего изучения и разработки методик лечения больных с коморбидностью и их включения в виде дополнительного раздела в клинические рекомендации по диагностике и лечению псориаза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

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

Участие авторов. Дубенский В.В. — концепция исследования и дизайн клинического случая, написание статьи и внесение в рукопись правок с целью повышения её научной ценности; Некрасова Е.Г., Дубенский Вл.В. — получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание одного из разделов статьи; Александрова О.А. — получение, анализ данных, интерпретация результатов, составление списка литературы; Муравьева Е.С. — получение, анализ данных, интерпретация результатов, перевод на английский язык необходимых разделов статьи.

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале

«Российский журнал кожных и венерических болезней». Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

ADDITIONAL INFO

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

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

Author contribution. *Dubensky V.V.* — author's contribution according creation of the research concept and design of the clinical case, writing the article and making edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approval of the final manuscript, consent to be responsible for all aspects of the work; *Nekrasova E.G., Dubensky V.V.* — author's contribution obtaining,

analyzing data, interpreting results, writing one of the sections of the article, approving the final manuscript, agreeing to be responsible for all aspects of the work; *Alexandrova O.A.* — author's contribution obtaining, analyzing data, interpreting results, compiling a list of references, approving the final manuscript, agreeing to be responsible for all aspects of the work; *Muraveva E.S.* — author's contribution obtaining, analyzing data, interpreting results, translating the necessary sections of the article into English, approving the final manuscript, agreeing to be responsible for all aspects of the work. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Patient permission. The patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in depersonalized form in the journal "Russian journal of skin and venereal diseases".

ЛИТЕРАТУРА

1. Галегов Г.А., Львов Д.К. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение // Эпидемиология инфекционных болезней. 2003. № 3. С. 62–64.
2. Лоуэлл Г.А., Кац С.И., Джилкрест Б.А., и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Т. 2. Второе изд. Москва : Бином, 2016. С. 1425–2118.
3. Кацамбас Ф.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний. Москва : МЕДпресс-информ, 2014. С. 392–406.
4. Кубанова А.А. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Москва : Деловой экспресс, 2016. 786 с.
5. Сердюкова Е.А., Русинов В.И., Миронова Ю.В., Маркелов В.В. Заболевания кожи на фоне иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией // Иммунология, аллергология, инфектология. 2012. № 2. С. 66–69.
6. Статистика по ВИЧ-инфекции в России [электронный ресурс]. O-spide.ru. Официальный интернет-портал Минздрава России о профилактике ВИЧ/СПИД. Available from: <http://o-shide.ru/officially/statistika-po-vich-infekcii-v-rossii>
7. Гобена Д.Л., Гузей Т.Н. Заболевания кожи и слизистых оболочек у больных с ВИЧ-инфекцией // Клиническая дерматология и венерология. 2011. Т. 9, № 3. С. 19–22.
8. Дубенский В.В., Балашова И.Ю., Максимов М.О., и др. Поражение кожи и слизистых оболочек у больного инфекцией ВИЧ // Клиническая дерматология и венерология. 2004. № 4. С. 25–27.
9. Юцковский А.Д., Бондарь Г.Н., Корниенко А.Н. Кожные поражения у ВИЧ-инфицированного ребенка: эффективность антиретровирусной терапии // Клиническая дерматология и венерология. 2009. Т. 7, № 3. С. 32–34.
10. Cedeno-Laurent F., Gómez-Flores M., Mendez N., et al. New insights into HIV-1-primary skin disorders // J Int AIDS Soc. 2011. Vol. 14. P. 5. doi: 10.1186/1758-2652-14-5
11. Абидова З.М., Икрамова Н.Дж., Цой М.Р. Случай опоясывающего лишая у ВИЧ-инфицированной больной // Клиническая дерматология и венерология. 2004. № 1. С. 28–29.
12. Молочков В.А., Снарская Е.С. Гигантская остроконечная кондилома Бушке-Левенштейна у пациента с ВИЧ-инфекцией // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2006. № 5. С. 14–16.
13. Хашиева Ф.Н., Потеев Н.Н., Кравченко А.В., и др. Клиника простого и опоясывающего герпеса у больных ВИЧ-инфекцией // Клиническая дерматология и венерология. 2004. № 4. С. 8–10.
14. Евдокимов Е.Ю., Сундуков А.В. Псориаз у ВИЧ-инфицированных больных: клиничко-лабораторная оценка, подходы к терапии // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. Т. 20, № 4. С. 227–231. doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-227-231
15. Menon K., Van Voorhees A.S., Bebo B.F., et al. Psoriasis in patients with HIV infection: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation // Acad J Am Dermatol. 2010. Vol. 62, N 2. P. 291–299. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.047
16. Mikhail M., Weinberg J.M., Smith B.L. Successful treatment with etanercept of von Zumbusch pustular psoriasis in a patient with human immunodeficiency virus // Arch Dermatol. 2008. Vol. 144, N 4. P. 453–456. doi: 10.1001/archderm.144.4.453
17. Morar N., Willis-Owen S.A., Maurer T., Bunker C.B. HIV associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management // Lancet Infect Dis. 2010. Vol. 10, N 7. P. 470–476. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70101-8
18. Patel R.V. Psoriasis in the patient with human immunodeficiency virus, part 1 // Cutis. 2008. Vol. 82, N 2. P. 117–122.
19. Баткаева Н.В., Баткаев Э.А., Гитинова М.М., и др. Особенности заболеваний сердечно-сосудистой систе-

мы у больных тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза // Вестник РУДН. 2018. Т. 22, № 1. С. 92–101. doi: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-92-101

20. Батыршина С.В., Садыкова Ф.Г. Коморбидные состояния у больных псориазом // Практическая медицина. 2014. № 8. С. 32–35.

21. Гюльалиев Д.М. Сочетание склеродермии и псориаза // Клиническая дерматология и венерология. 2015. Т. 14, № 4. С. 20–22.

22. Дубенский В.В., Некрасова Е.Г., Муравьева Е.С., и др. Псориаз у больной витилиго // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. Т. 20, № 4. С. 232–233. doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-232-233

23. Дубенский В.В., Некрасова Е.Г., Александрова О.А., Муравьева Е.С. Вульгарный псориаз и плоскоклеточный рак у больного дискоидной красной волчанкой // Вестник дерматологии и венерологии. 2020. Т. 96, № 4. С. 60–66. doi: 10.25208/vdv1120-2020-96-4-60-66

24. Ковкова Г.Ю., Шабанова А.А., Матусевич С.Л., Бахлыкова Е.А. Сочетание псориаза и вульгарной пузырчатки у одного больного: клиническое наблюдение // Клиническая дерматология и венерология. 2018. Т. 17, № 1. С. 34–38. doi: 10.17116/klinderma201817134-38

25. Тлиш М.М., Катханова О.А., Наатыж Ж.Ю., и др. Псориаз у больного ихтиозом // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. Т. 18, № 2. С. 34–39.

26. Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе — новые факты // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. Т. 20, № 4. С. 214–219. doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-214-219

27. Langan S.M., Seminara N.M., Shin D.V., et al. Prevalence of metabolic syndrom in patients with psoriasis: a population – based study in the United Kingdom // J Invest Dermatol. 2012. Vol. 132, N 3, Pt 1. P. 556–562. doi: 10.1038/jid.2011.365

28. Yang Y.W., Keller J.J., Lin H.C. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population — based study // Br J Dermatol. 2011. Vol. 165, N 5. P. 1037–1043. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011

29. Олейник А.Ф., Фазылов В.Х. Причины иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии пациентов с ВИЧ-инфекцией // Казанский медицинский журнал. 2014. Т. 95, № 4. С. 581–588.

30. Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммунный патогенез псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. 2016. № 4. С. 20–26.

31. De Socio V.L., Simonetti S., Stagni G. Clinical Improvement of Psoriasis in an AIDS patient effectively treated with combination antiretroviral therapy // Scand J Infect Dis. 2006. Vol. 38, N 1. P. 74–75. doi: 10.1080/00365540500322296

32. Mahil S.K., Capon F., Barker J.N. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy // Semin Immunopathol. 2016. Vol. 38, N 1. P. 11–27. doi: 10.1007/s00281-015-0539-8

33. Asumalahti K., Laitinen T., Itkonen-Vatjus R, et al. A candidate Gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele // Hum Mol Genet. 2000. Vol. 9, N 10. P. 1533–1542. doi: 10.1093/hmg/9.10.1533

34. Lowes M.A., Suárez-Fariñas M., Krueger J.G. Immunology of psoriasis // Annu Rev Immunol. 2014. N 32. P. 227–255. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225

35. Piruzian E.S., Sobolev V.V., Abdeev R.M., et al. Study of the molecular mechanisms of pathogenesis of immunological inflammatory disorders using psoriasis as an example // Acta Naturae. 2009. Vol. 1, N 3. P. 139–150.

36. Бутов Ю.С. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 896 с.

37. Потеев Н.Н., Круглова Л.С. Псориаз — болезнь. Москва : МДВ, 2014. 298 с.

38. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М., Кочергин С.Н. Итоги Первой всемирной конференции по псориазу и псориазическому артриту // Российский медицинский журнал. 2006. № 15. С. 1151.

39. Адашкевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. Москва: БИНОМ, 2014. 341 с.

REFERENCES

1. Galegov GA, Lviv DK. HIV infection: clinic, diagnosis, treatment. *Epidemiology of infectious diseases*. 2003;(3):62–64. (In Russ).

2. Lowell GA, Katz C, Gilchrist B, et al. Fitzpatrick's dermatology in clinical practice. Vol. 2. Second edition. Moscow : Binom; 2016. P. 1425–2118. (In Russ).

3. Katsambas FD, Lotti TM. European guidelines for the treatment of dermatological diseases. Moscow: MEDpress-inform; 2014. P. 392–406. (In Russ).

4. Kubanova AA. Federal clinical recommendations. Dermato-venereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. Moscow: Delovoi ehkspress; 2016. 786 p. (In Russ).

5. Serdyukova EA, Rusinov VI, Mironova YV, Markelov VV. Skin diseases on the background of immunodeficiency caused by HIV infection. *Immunology, allergology, infectology*. 2012;(2):66–69. (In Russ).

6. Statistics on HIV infection in Russia [Electronic resource]. O-spide.ru. Official Internet portal of the Ministry of Health of the Russian Federation on HIV prevention/AIDS. (In Russ). Available from: <https://o-spide.ru/officially/statistika-po-vich-infekcii-v-russii>

7. Gobena DL, Guzey TN. Diseases of the skin and mucous membranes in patients with HIV infection. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2011;9(3):19–22. (In Russ).

8. Dubensky VV, Balashova IY, Maksimov MO, et al. Lesion of the skin and mucous membranes in a patient with HIV

- infection. *Clinical dermatology and venereology*. 2004;(4):25–27. (In Russ).
9. Yutskovsky AD, Bondar GN, Kornienko AN. Skin lesions in an HIV-infected child: the effectiveness of antiretroviral therapy. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2009;7(3):32–34. (In Russ).
10. Cedeno-Laurent F, Gómez-Flores M, Mendez N, et al. New insights into HIV-1-primary skin disorders. *J Int AIDS Soc*. 2011;(14):5. doi: 10.1186/1758-2652-14-5
11. Abidova ZM, Ikramova NJ, Tsoi MR. The case of shingles in an HIV-infected patient. *Clinical dermatology and venereology*. 2004;(1):28–29. (In Russ).
12. Molochkov VA, Snarskaya ES. Giant pointed condyloma of Buschke-Levenshtein in a patient with HIV infection. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2006;(5):14–16. (In Russ).
13. Khashieva FN, Potekaev NN, Kravchenko AV, et al. B. Clinic of simple and herpes zoster in patients with HIV infection. *Clinical dermatology and venereology*. 2004;(4):8–10. (In Russ).
14. Evdokimov EY, Sundukov AV. Psoriasis in HIV-infected patients: clinical and laboratory assessment, approaches to therapy. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;20(4):227–231. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-227-231
15. Menon K, Van Voorhees AS, Bebo BF, et al. Psoriasis in patients with HIV infection: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *Acad J Am Dermatol*. 2010;62(2):291–299. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.047
16. Mikhail M, Weinberg JM, Smith BL. Successful treatment with etanercept of von Zumbusch pustular psoriasis in a patient with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol*. 2008;144 (4):453–456. doi: 10.1001/archderm.144.4.453
17. Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB. HIV associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(7):470–476. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70101-8
18. Patel RV. Psoriasis in the patient with human immunodeficiency virus, part 1. *Cutis*. 2008;82(2):117–122.
19. Batkaeva NV, Batkaev EA, Gitinova MM, et al. Features of diseases of the cardiovascular system in patients with severe and moderate-severe forms of psoriasis. *Bulletin of the RUDN*. 2018;22(1):92–101. (In Russ). doi: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-92-101
20. Batyrschina SV, Sadykova FG. Comorbid conditions in patients with psoriasis. *Practical medicine*. 2014;(8):32–35. (In Russ).
21. Gulaliev DM. The combination of scleroderma and psoriasis. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2015;14(4):20–22. (In Russ).
22. Dubensky VV, Nekrasova EG, Muravyeva ES, et al. Psoriasis in a patient with vitiligo. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;20(4):232–233. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-232-233
23. Dubensky VV, Nekrasova EG, Alexandrova OA, Muravyeva ES. Vulgar psoriasis and squamous cell carcinoma in a patient with discoid lupus erythematosus. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2020;96(4):63–69. (In Russ). doi: 10.25208/vdv1120-2020-96-4-60-66
24. Kovkova GY, Shabanova AA, Matusevich SL, Bakhlykova EA. The combination of psoriasis and vulgar pemphigus in one patient: a clinical observation. *Clinical dermatology and Venereology*. 2018;(1):34–38. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma201817134-38
25. Tlish MM, Katkhanova OA, Naatykh ZY, et al. Psoriasis in a patient with ichthyosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(2):34–39. (In Russ).
26. Olisova OY, Garanyan LG. Epidemiology, etiopathogenesis and comorbidity in psoriasis-new facts. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;20(4):214–219. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-214-219
27. Langan SM, Seminara NM, Shin DV, et al. Prevalence of metabolic syndrom in patients with psoriasis: a population – based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 1):556–562. doi: 10.1038/jid.2011.365
28. Yang YW, Keller JJ, Lin HC. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population – based study. *Br J Dermatol*. 2011;165(5):1037–1043. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011
29. Oleynik AF, Fazylov VK. Reasons for the immunological ineffectiveness of antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Kazan Medical Journal*. 2014;95(4):581–588. (In Russ).
30. Khairutdinov VR, Belousova IE, Samtsov AV. Immune pathogenesis of psoriasis. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2016;(4):20–26. (In Russ).
31. De Socio VL, Simonetti S, Stagni G. Clinical Improvement of Psoriasis in an AIDS patient effectively treated with combination antiretroviral therapy. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(1):74–75. doi: 10.1080/00365540500322296
32. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*. 2016;38(1):11–27. doi: 10.1007/s00281-015-0539-8
33. Asumalahti K, Laitinen T, Itkonen-Vatjus R, et al. A candidate Gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum Mol genet*. 2000;9(10):1533–1542. doi: 10.1093/hmg/9.10.1533
34. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014;(32):227–255. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225
35. Piruzian ES, Sobolev VV, Abdeev RM, et al. Study of the molecular mechanisms of pathogenesis of immunological inflammatory disorders using psoriasis as an example. *Acta naturae*. 2009;1(3):139–150.
36. Butov YS. Dermatovenerology. National leadership. Short edition. Moscow : GEOTAR-Media; 2017. 896 p. (In Russ).
37. Potekaev NN, Kruglova LS. Psoriatic disease. Moscow: MDV; 2014. 298 p. (In Russ).
38. Kochergin NG, Smirnova LM, Kochergin SN. Results of the first World Conference on psoriasis and psoriatic arthritis. *Russian Medical Journal*. 2006;(15):1151. (In Russ).
39. Adaskevich VP. Diagnostic indexes in dermatology. Moscow: BINOM; 2014. 341 c. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

*** Дубенский Валерий Викторович**, д.м.н., профессор;
адрес: Российская Федерация, 170000, Тверь,
ул. Советская, д. 4;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2674-1096>;
eLibrary SPIN: 3577-7335;
e-mail: valerydubensky@yandex.ru

Некрасова Елизавета Георгиевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2805-6749>;
eLibrary SPIN: 5831-5824;
e-mail: nekrasova-7@mail.ru

Дубенский Владислав Валерьевич, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5583-928X>;
eLibrary SPIN: 6044-8507;
e-mail: 79610160000@yandex.ru

Александрова Ольга Александровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-3619>;
eLibrary SPIN: 8080-0721;
e-mail: olgaalexandrova@live.com

Муравьева Екатерина Сергеевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5326-4876>;
eLibrary SPIN: 3332-8424;
e-mail: katerisha87@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

*** Valery V. Dubensky**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 4 Sovetskaya street, 170000 Tver, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2674-1096>;
eLibrary SPIN: 3577-7335;
e-mail: valerydubensky@yandex.ru

Elizaveta G. Nekrasova, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2805-6749>;
eLibrary SPIN: 5831-5824;
e-mail: nekrasova-7@mail.ru

Vladislav V. Dubensky, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5583-928X>;
eLibrary SPIN: 6044-8507;
e-mail: 79610160000@yandex.ru

Olga A. Alexandrova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-3619>;
eLibrary SPIN: 8080-0721;
e-mail: olgaalexandrova@live.com

Ekaterina S. Muraveva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5326-4876>;
eLibrary SPIN: 3332-8424;
e-mail: katerisha87@yandex.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63945>

Способы камуфляжа витилиго (обзор литературы)

© К.А. Вовденко, М. Лекайон, К.М. Ломоносов

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

Витилиго значительно влияет на качество жизни пациентов, их социальную и психологическую адаптацию в обществе. Отмечено, что у пациентов с витилиго чаще развиваются тревожные и депрессивные расстройства, суицидальные мысли. Стандартные схемы терапии на сегодняшний день зачастую занимают продолжительное время, недостаточно эффективны и не всегда соответствуют ожиданиям пациента и врача-дерматовенеролога, что снижает приверженность к лечению. В связи с этим комплексная терапия витилиго до сегодняшнего дня остаётся актуальным вопросом.

Медицинский камуфляж является перспективным методом дополнительной или альтернативной терапии витилиго, так как позволяет контролировать клинические проявления заболевания.

Задачей данного обзора было изучение основных видов медицинского камуфляжа на российском и зарубежном рынках, их доступность и принцип действия. Проанализирована литература с использованием базы данных PubMed, а также сети Интернет по теме использования медицинского камуфляжа пациентами с витилиго с целью выявить наиболее эффективные, доступные и простые в использовании продукты, которые можно приобрести на российском и зарубежном рынках. В ходе анализа определены наиболее значимые средства, максимально удобные в нанесении на кожу и легкодоступные для приобретения больными витилиго в России. Оценивались такие параметры, как форма, текстура, состав и длительность эффекта. Подробно описана каждая группа препаратов, а также техника их правильного применения.

Данный обзор обращён к практикующим дерматовенерологам, заинтересованным в вопросах контроля течения и клинических проявлений витилиго.

Ключевые слова: витилиго; камуфляж; качество жизни.

Для цитирования:

Вовденко К.А., Лекайон М., Ломоносов К.М. Способы камуфляжа витилиго (обзор литературы) // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 2. С. 161–166. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63945>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63945>

Methods of camouflage vitiligo (literature review)

© Ksenia A. Vovdenko, Makhabbat Lecaillon, Konstantin M. Lomonosov

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

Vitiligo significantly affects the quality of life of patients, their social and psychological adaptation in society. It has been noted that patients with vitiligo are more likely to develop anxiety and depressive disorders, suicidal thoughts. Standard therapy regimens today often take a long time, are not enough effective and do not always meet the expectations of the patient and the dermatologist, reduces compliance to treatment. In this regard, comprehensive therapy for vitiligo remains a pressing issue to this day.

Medical camouflage is a promising adjunctive or alternative therapy for vitiligo, as it allows to control the clinical manifestations of the disease.

The purpose of this review is to consider the main types of medical camouflage in the Russian and foreign markets, their availability and principles of action. The PubMed database and the Internet were used to identify the most effective, affordable, and easy-to-use products available in the Russian and foreign markets. The research identified the most significant products that are most convenient to apply to the skin and are easily available for purchase by vitiligo patients in Russia. Parameters such as shape, texture, composition and effect duration were evaluated. Each group of preparations was described in detail, as well as the technique for their correct application.

Thus, this review will be useful to all practicing dermatologists in controlling the clinical course of vitiligo as well as its skin manifestations.

Keywords: vitiligo; camouflage; quality of life.

For citation:

Vovdenko KA, Lecaillon M, Lomonosov KM. Methods of camouflage vitiligo. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(2):161–166. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63945>

ВВЕДЕНИЕ

Витилиго — приобретённое депигментирующее заболевание, поражающее до 0–5% мировой популяции вне зависимости от пола и расовой принадлежности [1, 2]. Заболевание характеризуется частичным или полным отсутствием функционирующих меланоцитов, клинически проявляется формированием на коже резко ограниченных участков депигментации молочно-белого цвета. Следует отметить, что витилиго, как правило, протекает бессимптомно; болезнь не сокращает продолжительности жизни пациента и не влияет на переносимость физических нагрузок [3, 4], однако многочисленные исследования показали, что витилиго имеет огромное влияние на качество жизни пациентов [5], обусловленное психологическими расстройствами, такими как снижение самооценки, смущение, негативное влияние на сексуальные отношения, что отрицательно сказывается как на личной, так и профессиональной сфере жизни [6–9]. У пациентов с витилиго часто наблюдаются депрессия, беспокойство, тревожные и суицидальные мысли, когнитивные нарушения и физические ограничения [10, 11]. По данным Y.C. Lai и соавт. [12], общая распространённость депрессивных симптомов составила 34% (в выборке из 1080 пациентов с витилиго) (95% ДИ 0,25–0,42; $p < 0,001$). Именно поэтому нельзя недооценивать влияние витилиго на качество жизни, социальную и психологическую адаптацию в обществе [13].

Согласно Европейским рекомендациям по современной терапии витилиго, наиболее эффективными методами лечения являются топические глюкокортикоиды, топические ингибиторы кальциневрина, фототерапия УФБ-311 нм [14]. Однако традиционная стандартная схема лечения, на фоне которой репигментация очагов может быть лишь частичной после нескольких месяцев или лет лечения, разочаровывает не только пациентов, но и дерматологов. Кроме того, сложно предположить, когда фототерапию следует прекратить из-за отсутствия положительной динамики. У некоторых пациентов репигментация может отсутствовать даже после 72 сеансов фототерапии. Согласно ряду исследований, всего у 35,7% пациентов может наблюдаться 75% степень репигментации в течение 12 мес [15, 16]. Пациенты в ходе терапии могут значительно менять свой привычный образ жизни. Обычно они выбирают одежду с длинными рукавами и длинными брюками даже в жаркую погоду, чтобы скрыть видимые участки депигментации. А лечение таких открытых участков кожного покрова, как лицо и кисти, особенно затруднено из-за возможного положительного феномена Кебнера.

В настоящее время при отсутствии удовлетворительных результатов на фоне стандартной терапии витилиго в качестве дополнительной и/или альтернативной опции в долгосрочной перспективе свою нишу занял медицинский камуфляж [17]. Камуфляж является важной частью

контроля над клиническими проявлениями заболевания, улучшает комплаентность пациентов к проводимому лечению и их качество жизни [18–21]. Косметическая реабилитация — это вдохновение пациента к достижению своего позитивного образа. Тем не менее немногие дерматологи знакомы с методами камуфляжа кожи и показаниями к ним, в то время как на современном рынке доступен широкий спектр российских и зарубежных средств. Обучение пациентов правильному нанесению камуфляжа и получению эффективного результата повышает приверженность к терапии витилиго в целом.

Данная статья включает обзор наиболее доступных и эффективных средств камуфляжа на российском и зарубежном рынке.

АВТОЗАГАР

Одним из методов камуфляжа, доступным на российском рынке, является автозагар, который производится в форме гелей, кремов, лосьонов и спреев. Автозагар придаёт коже коричневый цвет, напоминающий естественный загар, и обычно держится до 3–5 дней. Пигментация кожи развивается примерно через 3–24 ч после нанесения. Автозагары существуют на рынке уже около 40 лет, однако поначалу они не пользовались особым успехом у пациентов с витилиго, так как при нанесении давали желтоватый и неровный цвет. Современные средства дают отличный эстетический результат за счёт новейших формул. В их составе присутствует активный ингредиент дигидроксиацетон (ДГК) — сахар, который реагирует с белками рогового слоя и придаёт коже цвет, схожий с УФ-индуцированным заггаром. Образование загара на коже вызвано реакцией Майяра, происходящей между аминокислотами и сахарами. ДГК реагирует только с поверхностными клетками кожи, поэтому он сохраняется на поверхности рогового слоя до тех пор, пока не будет устранён вследствие нормального процесса ороговения эпидермиса. Препараты, содержащие ДГК, активны при pH 4 и 6, в то время как при нейтральном pH они формируют коричневые зёрна, инактивирующие пигментацию. Было замечено, что присутствие на коже или в продуктах по уходу за кожей небольших органических или неорганических молекул может изменить пигментирующую способность ДГК. Наличие в составе косметических продуктов следов металлов, таких как железо, титан, цинк, или альфа-гидроксикислот, например молочной кислоты, может привести к инактивации автозагара. Таким образом, во избежание образования неоднородных пятен не следует использовать автозагары после использования кремов с цинком или титаном, а также после мытья кожи щелочным или содержащим молочную кислоту мылом.

Автозагары можно использовать в течение всего года: они водонепроницаемы, искусственный загар не пачкает одежду или постельные. Перед нанесением

автозагара рекомендуется аккуратно протереть кожу мягкой щёткой, чтобы удалить ороговевшие клетки, особенно на локтях, коленях и коже межпальцевых промежутков, чтобы получить ровный цвет. Кожа должна быть идеально сухой. Желательно не применять эти продукты в летний период, так как чрезмерное потоотделение может привести к неравномерному нанесению продукта и помешать активному веществу правильно развить цвет. Кроме того, следует избегать нанесения средства на брови или вблизи линии роста волос на лбу. Сначала следует нанести небольшое количество продукта и, если желаемый цвет не будет достигнут, его можно усилить дополнительными ежедневными нанесениями. Большой объём нанесённого средства даёт неестественный результат. После нанесения продукта следует избегать мытья в течение 3 ч. Рекомендуется также избегать любой физической нагрузки, вызывающей потоотделение, в течение 1 ч.

КОРРЕКТИРУЮЩИЕ ПОКРЫТИЯ

На сегодняшний день помимо автозагара широкой популярностью среди пациентов с витилиго пользуются корректирующие покрытия, выпускаемые в виде флюидов, высокопигментированных кремов, тональных основ, стиков.

Высокопигментированные кремы выпускаются в компактных, жидких или липких составах и производятся в широком диапазоне подходящих к натуральным цветам кожи оттенках. К этой группе могут также относиться специальные тональные основы и стики, отличающиеся друг от друга формой выпуска и плотностью. Так, например, камуфлирующая тональная основа будет иметь более жидкую консистенцию по сравнению с кремом. Стик, в свою очередь, является самым плотным представителем камуфлирующих средств, производится в форме карандаша и обеспечивает максимально плотную маскировку витилиго. Текстура стика более плотная, чем у традиционных тональных кремов, так как его цель — обеспечить эффективное покрытие. Такая плотная текстура обусловлена наличием в составе продукта диоксида титана, который используется в качестве загустителя и солнцезащитного агента.

Перед применением кожа должна быть правильно и деликатно очищена от любого макияжа. Следует объяснить пациенту, что кожу следует очищать мягкими движениями, без дополнительного трения, во избежание возникновения феномена Кебнера. Важно также подобрать оптимальное сочетание цветов, которое должно максимально соответствовать тону кожи. Для этого можно смешать два или три оттенка палитры камуфлирующих кремов, чтобы добиться желаемого оттенка. Для усиления стойкости камуфляжа пациентам можно рекомендовать нанесение фиксирующей пудры или спрея.

В настоящее время на современном российском рынке существует широкий диапазон доступных средств камуфляжа витилиго. Лидирующие позиции занимают продукты бренда ACM Laboratoire Dermatologique VITICOLOR (Франция), которые выпускаются в виде гелей и используются в качестве комплексной терапии витилиго. VITICOLOR предназначен для маскировки депигментированных пятен, в особенности на коже лица, не смывается водой. Содержит 3 окрашивающих агента, которые предназначены для депигментированной зоны кожи, и 2 пигмента, способствующих стойкости цвета. В связи с тем, что препарат использует собственные выделяемые клетками кожи элементы меланина, цвет получается ровный и натуральный. С помощью специального аппликатора, который идёт в комплекте, необходимо наносить гель вкруговую — от центра депигментации к её краям, избегая очертания чётких границ; в течение последующих 3 ч следует избегать попадания воды на этот участок кожи. В течение 8 ч пациент может наблюдать за проявлением пигмента, а при недостаточном эффекте — нанести гель повторно. Цвет сохраняется в течение 5–10 дней, не смывается водой, для постоянного поддержания тона кожи в зоне витилиго достаточно всего 4–6 нанесений в месяц. Применение геля не требует отмены основного лечения, безопасен при длительном использовании.

Широкое распространение получил также продукт Vichy Dermablend (Франция), выпускаемый в виде тонального флюида, объёмом 30 мл. Тональный флюид, имеющий несколько тонов (от 15 до 35), подбирается в соответствии с цветом кожи. В составе средства — маскирующие пигменты, термальная вода VICHY SPA, солнцезащитный фактор spF 25, глицерин. Средство обеспечивает естественный тон, некомедогенно, гипоаллергенно. Отмечается стойкость до 16 ч.

На мировом рынке ведущие позиции занимают камуфлирующие средства компании Zanderm (США), выпускаемые в виде консилера и двух аппликаторов — широкого и точечного. Всего в линейке представлено 14 оттенков для разного тона кожи. Средства данной серии необходимо наносить на сухую чистую кожу. При первом использовании необходимо слегка нажать на аппликатор для его активации (только для широкого аппликатора), затем нанести лёгкими штрихами на депигментированные участки кожи. Средства не смываются, устойчивы к потоотделению, дают прочное покрытие на 24 ч, подходят для ежедневного и многократного использования.

Не менее эффективная линейка продуктов для камуфляжа кожи представлена британским брендом Keromask, который включает 24 оттенка камуфляжного крема, обеспечивающего идеальную цветовую комбинацию для любого цвета, а также четыре минеральных финишных пудры, гарантирующих водо- и термостойкость до 8 ч. Финишные пудры Keromask Mineral

Rich Finishing Powder представлены четырьмя оттенками (полупрозрачный, светлый, средний и тёмный). Они не только закрепляют основу, но и подготавливают кожу к нанесению дополнительных «сухих» продуктов, например теней для век и румян. Стойкость эффекта достигает 8 ч.

Нельзя не отметить также продукты британского бренда Dermacolor, выпускаемые в форме крема, фиксирующей пудры и спрея, которые наносят поочерёдно. Камуфляжный крем данного бренда особенно подходит для кожи лица и шеи, выпускается в широком диапазоне оттенков, которые можно смешивать, придавая камуфляжу более естественный вид. Цвет сохраняется в течение 16 ч. Камуфляж Dermacolor водонепроницаемый, обладает УФ-защитой, сохраняет стойкость эффекта даже во время интенсивных физических нагрузок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, камуфляж вносит существенный вклад в контроль над течением витилиго. На сегодняшний день камуфляж является медицинским вмешательством, который включён в европейские и российские протоколы ведения пациентов с витилиго. Каждый врач-дерматовенеролог должен знать о доступных на сегодняшний день средствах камуфляжа, показаниях к его применению; уметь правильно объяснить пациенту методы и способы их нанесения. Необходимо также предупреждать пациентов о возможном феномене Кебнера, который может возникнуть при неправильном удалении камуфляжа с кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Taieb A., Picardo M. Definitions and classification. In: Taieb A., Picardo M., eds. Vitiligo. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019. P. 11–23. doi: 10.1007/978-3-319-62960-5
2. Zhang X.J., Liu J.B., Gui G.P., et al. Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo // J Am Acad Dermatol. 2004. Vol. 51, N 3. P. 383–390. doi: 10.1016/j.jaad.2003.12.044
3. Braun-Falco O., Plewig G., Wolf H.H. Dermatologie und Venerologie, 4. Aufl., Depigmentierungen. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1996. 931 p.
4. De Gruyter W. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch (259, neu bearbeitete Auflage) Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2002.
5. Silverberg J.I., Silverberg N.B. Association between vitiligo extent and distribution and quality-of-life impairment // JAMA Dermatol. 2013. Vol. 149, N 2. P. 159–164. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.927
6. Porter J., Beuf A.H., Nordlund J.J., Lerner A.B. Psychological reaction to chronic skin disorders: a study of patients with vitiligo // Gen Hosp Psychiatry. 1979. Vol. 1, N 1. P. 73–77. doi: 10.1016/0163-8343(79)90081-1
7. Porter J., Beuf A.H., Lerner A., Nordlund J. Response to cosmetic disfigurement: patients with vitiligo // Cutis. 1987. Vol. 39, N 6. P. 493–494. doi: 10.1016/0163-8343(79)90081-1
8. Porter J.R., Beuf A.H., Lerner A.B., Nordlund J.J. The effect of vitiligo on sexual relationships // J Am Acad Dermatol. 1990. Vol. 22, N 2, Pt 1. P. 221–222. doi: 10.1016/0190-9622(90)70028-G

Камуфляж существенно повышает уверенность пациента в себе, улучшает качество его жизни, приверженность к терапии и доверие к врачу. Однако, несмотря на наличие широкого спектра продукции медицинского камуфляжа, поиск и разработка новых эффективных и безопасных камуфлирующих средств остаётся на сегодняшний день актуальной проблемой.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

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

Участие авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

ADDITIONAL INFO

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

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

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

9. Pahwa P., Mehta M., Khaitan B.K., et al. The psychosocial impact of vitiligo in Indian patients // Ind J Derm Venereol Leprol. 2013. Vol. 79, N 5. P. 679–685. doi: 10.4103/0378-6323.116737
10. Ongenaes K., Beelaert L., van Geel N., Naeyaert J.M. Psychosocial effects of vitiligo // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006. Vol. 20, N 1. P. 1–8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01369.x
11. Sarkar S., Sarkar T., Sarkar A., Das S. Vitiligo and psychiatric morbidity: a profile from a vitiligo clinic of a rural-based tertiary care center of eastern India // Ind J Dermatol. 2018. Vol. 63, N 4. P. 281–284. doi: 10.4103/ijd.142_18
12. Lai Y.C., Yew Y.W., Kennedy C., Schwartz R.A. Vitiligo and depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies // Br J Dermatol. 2017. Vol. 177, N 3. P. 708–718. doi: 10.1111/bjd.15199
13. Tanioka M., Yamamoto Y., Kato M., Miyachi Y. Camouflage for patients with vitiligo vulgaris improved their quality of life // J Cosmet Dermatol. 2010. Vol. 9, N 1. P. 72–75. doi: 10.1111/j.1473-2165.2010.00479.x
14. Taieb A., Alomar A., Böhm M., et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus // Br J Dermatol. 2013. Vol. 168, N 1. P. 5–19. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x
15. Cabrera R., Hojman L., Recule F., et al. Predictive model for response rate to narrowband ultraviolet B phototherapy in vitiligo: a retrospective cohort study of 579 patients // Acta Derm Venereol. 2018. Vol. 98, N 3-4. P. 416–420. doi: 10.2340/00015555-2889

16. Bae J.M., Jung H.M., Hong B.Y., et al. Phototherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Dermatol.* 2017. Vol. 153, N 7. P. 666–674. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0002
17. De Cuyper C. Permanent makeup: indications and complications // *Clin Dermatol.* 2008. Vol. 26, N 1. P. 30–34. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.10.009
18. Tanioka M., Yamamoto Y., Kato M., Miyachi Y. Camouflage for patients with vitiligo vulgaris improved their quality of life // *J Cosmet Dermatol.* 2010. Vol. 9, N 1. P. 72–75. doi: 10.1111/j.1473-2165.2010.00479.x

19. DePase A. 'La Voce dei Pazienti'. Evidence Based Dermatology. Milan: Masson Publisher; 2003.
20. Ongena K., Dierckxsens L., Brochez L., et al. Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage // *Dermatology.* 2005. Vol. 210, N 4. P. 279–285. doi: 10.1159/000084751
21. Savin J. The hidden face of dermatology // *Clin Exp Dermatol.* 1993. Vol. 18, N 5. P. 393–395. doi: 10.1111/j.1365-2230.1993.tb02234.x

REFERENCES

1. Taieb A, Picardo M. Definitions and classification. In: Taieb A, Picardo M, eds. Vitiligo. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019. P. 11–23. doi: 10.1007/978-3-319-62960-5
2. Zhang XJ, Liu JB, Gui GP, et al. Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(3):383–390. doi: 10.1016/j.jaad.2003.12.044
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH. Dermatologie und Venerologie, 4. Aufl., Depigmentierungen. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1996. 931 p.
4. De Gruyter W. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch (259, neu bearbeitete Auflage) Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2002.
5. Silverberg JI, Silverberg NB. Association between vitiligo extent and distribution and quality-of-life impairment. *JAMA Dermatol.* 2013;149(2):159–164. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.927
6. Porter J, Beuf AH, Nordlund JJ, Lerner AB. Psychological reaction to chronic skin disorders: a study of patients with vitiligo. *Gen Hosp Psychiatry.* 1979;1(1):73–77. doi: 10.1016/0163-8343(79)90081-1
7. Porter J, Beuf AH, Lerner A, Nordlund J. Response to cosmetic disfigurement: patients with vitiligo. *Cutis.* 1987;39(6):493–494. doi: 10.1016/0163-8343(79)90081-1
8. Porter JR, Beuf AH, Lerner AB, Nordlund JJ. The effect of vitiligo on sexual relationships. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(2 Pt 1):221–222. doi: 10.1016/0190-9622(90)70028-G
9. Pahwa P, Mehta M, Khaitan BK, et al. The psychosocial impact of vitiligo in Indian patients. *Ind J Derm Venereol Leprol.* 2013;79(5):679–685. doi: 10.4103/0378-6323.116737
10. Ongena K, Beelaert L, van Geel N, Naeyaert JM. Psychosocial effects of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(1):1–8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01369.x
11. Sarkar S, Sarkar T, Sarkar A, Das S. Vitiligo and psychiatric morbidity: a profile from a vitiligo clinic of a rural-based tertiary

- care center of eastern India. *Ind J Dermatol.* 2018;63(4):281–284. doi: 10.4103/ijd.IJD_142_18
12. Lai YC, Yew YW, Kennedy C, Schwartz RA. Vitiligo and depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol.* 2017;177(3):708–718. doi: 10.1111/bjd.15199
13. Tanioka M, Yamamoto Y, Kato M, Miyachi Y. Camouflage for patients with vitiligo vulgaris improved their quality of life. *J Cosmet Dermatol.* 2010;9:72–75. doi: 10.1111/j.1473-2165.2010.00479.x
14. Taieb A, Alomar A, Böhm M, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol.* 2013;168(1):5–19. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x
15. Cabrera R, Hojman L, Recule F, et al. Predictive model for response rate to narrowband ultraviolet B phototherapy in vitiligo: a retrospective cohort study of 579 patients. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(3-4):416–420. doi: 10.2340/00015555-2889
16. Bae JM, Jung HM, Hong BY, et al. Phototherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(7):666–674. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0002
17. De Cuyper C. Permanent makeup: indications and complications. *Clin Dermatol.* 2008;26(1):30–34 doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.10.009
18. Tanioka M, Yamamoto Y, Kato M, Miyachi Y. Camouflage for patients with vitiligo vulgaris improved their quality of life. *J Cosmet Dermatol.* 2010;9(1):72–75. doi: 10.1111/j.1473-2165.2010.00479.x
19. DePase A. 'La Voce dei Pazienti'. Evidence Based Dermatology. Milan: Masson Publisher; 2003.
20. Ongena K, Dierckxsens L, Brochez L, et al. Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage. *Dermatology.* 2005;210(4):279–285. doi: 10.1159/000084751
21. Savin J. The hidden face of dermatology. *Clin Exp Dermatol.* 1993;18(5):393–395. doi: 10.1111/j.1365-2230.1993.tb02234.x

ОБ АВТОРАХ

* **Вовденко Ксения Андреевна;**
адрес: Российская Федерация, 119991, Москва,
ул. Трубетская, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1415-3940>;
eLibrary SPIN: 8315-2175;
e-mail: vovdenkoksenia@ya.ru

Лекайон Махаббат;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4767-3002>;
e-mail: askmaha@mail.ru

Ломоносов Константин Михайлович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4580-6193>;
eLibrary SPIN: 4784-9730;
e-mail: lamclinic@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

* **Ksenia A. Vovdenko;**
address: 8 bul. 2 Trubetskaya street, 119991 Moscow,
Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1415-3940>;
eLibrary SPIN: 8315-2175;
e-mail: vovdenkoksenia@ya.ru

Makhabbat Lecaillon;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4767-3002>;
e-mail: askmaha@mail.ru

Konstantin M. Lomonosov;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4580-6193>;
eLibrary SPIN: 4784-9730;
e-mail: lamclinic@yandex.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/DV63941>

Системная терапия онихомикозов стоп тербинафином: динамика санации ногтей и качества жизни (многоцентровое наблюдательное исследование)

© А.Б. Яковлев

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Системная терапия тербинафином (Экзифин®) составляет основу любых программ лечения онихомикозов стоп дерматомицетной этиологии. Вместе с тем в доступной литературе представлено относительно мало данных по эффективности и безопасности системных препаратов тербинафина по отдельным возрастным группам и практически отсутствуют такие работы на основе большой статистической выборки с одновременной оценкой динамики показателя качества жизни.

Цель — изучить применение лекарственного препарата Экзифин® (таблетки) в отдельных возрастных группах пациентов с микозом и онихомикозом в клинической практике.

Материал и методы. Выполнено многоцентровое наблюдательное (неинтервенционное) исследование, в котором приняли участие 1602 пациента с различной степенью тяжести онихомикоза стоп/кистей. Пациенты были распределены на 4 возрастные группы, в каждой из которых выделялись подгруппы по тяжести течения онихомикоза — от очень лёгкого до чрезвычайно тяжёлого. Оценивались положительная динамика регресса симптомов, улучшение качества жизни по опросной шкале, наличие или отсутствие существенных нежелательных реакций.

Результаты. У всех пациентов получена положительная динамика со стороны кожного процесса в виде регресса симптомов онихомикоза. Наилучшие результаты по скорости санации ногтей отмечены в более молодых возрастных группах с лёгкой степенью онихомикоза. Наименьшая скорость отрастания здоровой ногтевой пластинки отмечена в возрастных группах 45–60 и старше 60 лет. В этих же возрастных группах отмечено наибольшее количество стойких ониходистрофий, даже после эрадикации гриба. Во всех возрастных группах имела место положительная динамика качества жизни: в конце лечения качество жизни 67% пациентов оценивали как «прекрасно» и «хорошо», ещё 24,1% — как «удовлетворительно». Ни в одном клиническом случае не было зафиксировано нежелательных явлений.

Заключение. Системная терапия тербинафином при онихомикозе стоп/кистей является высокоэффективным компонентом в составе комбинированного лечения, позволяющим достигать эрадикации гриба в 85–90% случаев.

Ключевые слова: онихомикоз; дерматофиты; тербинафин.

Для цитирования:

Яковлев А.Б. Системная терапия онихомикозов стоп тербинафином: динамика санации ногтей и качества жизни (многоцентровое наблюдательное исследование) // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 2. С. 167–178. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63941>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DV63941>

Systemic therapy of onychomycosis of the feet with terbinafine: dynamics of nail rehabilitation and quality of life

© Alexander B. Yakovlev

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: Systemic therapy with terbinafine (Exifin®) forms the basis of any treatment programs for onychomycosis of the feet of dermatomycete etiology. At the same time, the available literature presents relatively little data on the efficacy and safety of systemic terbinafine drugs for individual age groups; and there are practically no such studies based on a large statistical sample with a simultaneous assessment of the dynamics of the quality of life indicator.

AIMS: To study the use of the drug Exifin® tablets in certain age groups of patients with mycosis and onychomycosis in clinical practice.

MATERIALS AND METHODS: The study was a multicenter observational (non-interventional) study involving 1602 patients with varying degrees of severity of onychomycosis of the feet/hands. The patients were divided into 4 age groups, each of which was divided into subgroups according to the severity of onychomycosis, from very mild to extremely severe. The positive dynamics of regression of symptoms, improvement of the quality of life according to the survey scale, the presence or absence of significant adverse reactions were evaluated.

RESULTS: In all 1602 patients, positive dynamics from the skin process was obtained in the form of regression of onychomycosis symptoms. The best results on the speed of nail sanitization were obtained in more “young” age groups with a mild degree of onychomycosis. The lowest rate of regrowth of a healthy nail plate was observed in the age groups 45–60 years and over 60 years. In the same age groups, the greatest number of persistent onychodystrophy remained after the eradication of the fungus. In all age groups, there was a positive trend in the quality of life: at the end of treatment, 67% of patients rated the quality of life as “excellent” and “good”, and another 24.1% — “satisfactory”. No adverse events were recorded in any clinical case.

CONCLUSION: Systemic therapy with terbinafine in onychomycosis of the feet/hands is a highly effective component in the combination treatment, allowing to achieve eradication of the fungus in 85–90% of cases.

Keywords: onychomycosis; dermatophytes; terbinafine.

For citation:

Yakovlev AB. Systemic therapy of onychomycosis of the feet with terbinafine: dynamics of nail rehabilitation and quality of life. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(2):167–178. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63941>

ОБОСНОВАНИЕ

Актуальность проблемы микозов стоп определяется их чрезвычайной распространённостью. Микозами стоп страдают в среднем 5–10% населения цивилизованных стран, а в зависимости от региона, профессиональной и возрастной групп распространённость доходит до 80–90% [1, 2].

Мужчины и женщины болеют микозами стоп одинаково часто, но за лечением к врачу женщины обращаются чаще и в менее запущенной стадии процесса. Дети микозами стоп болеют относительно редко, рост заболеваемости отмечается с периода полового созревания [1, 2].

Согласно статистике, у 20–50% населения микоз стоп диагностируется в возрасте 40–60 лет.

Среди всех микозов на приёме у дерматолога микозы кожи и ногтей стоп составляют не менее 75% [1, 3].

Поражение придатков кожи (волос, ногтей и др.) является наиболее частым осложнением течения микозов кожи. Одни возбудители имеют склонность к поражению ногтей (*Trichophyton rubrum*), другие — к поражению волос (возбудители зоонозной или антропонозной трихофитии, грибы рода *Microsporum*).

Основными возбудителями микозов стоп и кистей, протекающих с поражением ногтей, являются дерматомицеты — высшие нитчатые грибы рода *Trichophyton*. В России преобладающим возбудителем является *T. rubrum*: в городских популяциях он высевается в 75% случаев микозов стоп, в сельских — в 58% [2, 4]. Возбудитель преимущественно экссудативного микоза кожи стоп *T. interdigitale* среди городских пациентов высевается в 15% случаев, среди сельских — в 38% [1, 3, 5].

В административных округах Европейской части России доля дерматомицетов в этиологии микозов стоп составляет от 55% (Приволжский федеральный округ) до 75% (Южный ФО) и 80% (Центральный ФО) [5].

Развитие онихомикоза стоп/кистей в настоящее время считается осложнением течения микоза кожи стоп/кистей наряду с такими осложнениями, как присоединение бактериальной инфекции, формирование аллергической сенсibilизации и др. [1, 6].

Достаточно часто при неблагоприятном течении микоза кожи стоп/кистей, при наличии факторов, осложняющих течение микоза кожи, встречаются случаи генерализации процесса, когда патогенные грибы начинают поражать гладкую кожу туловища и конечностей [7]. Тенденция к генерализации процесса не всегда коррелирует с количеством поражённых ногтей: у пациента может быть один поражённый ноготь и наблюдаться микотический процесс на гладкой коже, а может быть поражено 15 ногтей (синдром «две ноги и рука») с поражением кожи стоп и без такового на гладкой коже [8, 9].

Правило «нет онихомикоза без поражения кожи стоп/кистей» не всегда работает в случаях недерматомицетных

(синоним «недерматофитных») поражений: недерматомицетные плесени (роды *Acremonium*, *Fusarium*, *Scytalidium*, *Scopulariopsis*) могут поражать ногтевую пластинку и без предшествующего микотического поражения кожи стоп/кистей; последнее встречается в детском возрасте [10].

Для кандидозной онихии характерно поражение кожи ногтевого валика — кандидозная паронихия [11].

Классической моделью клинического течения онихомикоза считается процесс, вызванный грибами-дерматомицетами. При развитии патологического процесса на коже стоп ногтевые пластинки инфицируются в течение первого года в 50% случаев, первых трёх лет — в 65%, первых пяти лет — в 80–95% случаев [12].

При дерматомицетном онихомикозе поражение, как правило, инициируется со свободного края. Инициация поражения в проксимальном секторе ногтевой пластинки характерна для кандидозной онихии [6].

Типы онихомикоза стоп [1, 8, 13]:

- 1) краевой: начальная стадия поражения ногтя, когда процесс развивается со свободного края и не распространяется в проксимальном направлении более чем на 2–3 мм (рис. 1); для этого типа характерен так называемый симптом пилы — неровный край ногтя, возникающий вследствие неравномерного роста колонии гриба;
- 2) нормотрофический (дистальный, латеральный, тотальный): данный тип представляет собой результат прогрессирования микотического процесса ногтевой пластинки, когда возбудитель проникает далеко в проксимальном направлении, но утолщение

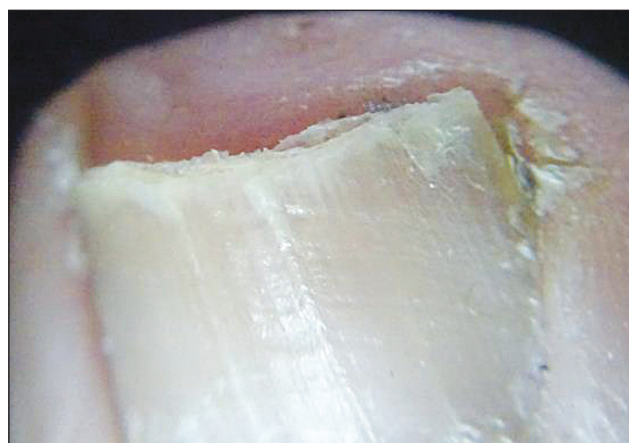


Рис. 1. Краевое поражение при начинающемся онихомикозе (симптом «пилы»). Клинический индекс оценки тяжести онихомикоза Сергеевых (КИОТОС)* = 3. Собственное наблюдение.

Fig. 1. Marginal lesion with onychomycosis incipient («saw» symptom). Clinical index for assessing the severity of Sergeyev's onychomycosis (CIASOS) = 3. Own observation.

* Для определения тактики лечения применяется индекс КИОТОС (Клинический индекс оценки тяжести онихомикоза Сергеева), предложенный А.Ю. Сергеевым в 1999 г.



Рис. 2. Нормотрофический тип поражения ногтевых пластинок стоп при онихомикозе, вызванном *Trichophyton rubrum*. КИОТОС = 12. Собственное наблюдение.

Fig. 2. Normotrophic type of lesion of the nail plates of the feet in onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. CIASOS = 12. Own observation.



Рис. 3. Гипертрофический тип онихомикоза (псевдоонихогрифоз). КИОТОС = 24. Собственное наблюдение.

Fig. 3. Hypertrophic type of onychomycosis (pseudoonychogryphosis). CIASOS = 24. Own observation.



Рис. 4. Белый поверхностный тип онихомикоза, вызванный грибами *Fusarium*. КИОТОС = 2. Собственное наблюдение.

Fig. 4. White superficial type of onychomycosis caused by fungi *Fusarium*. CIASOS = 2. Own observation.

ногтевой пластинки или выраженный подногтевой гиперкератоз отсутствует (**рис. 2**);

- 3) гипертрофический (дистальный, латеральный, тотальный): стадия максимального поражения ногтя, когда имеется выраженный онихауксис — утолщение ногтевой пластинки (иногда в 20 раз по сравнению с нормой) или подногтевой гиперкератоз толщиной более 2 мм (**рис. 3**); крайней степенью этого типа являются так называемые башенные ногти;
- 4) вторично-атрофический: тип поражения, когда ногтевая пластинка бывает истончена или частично удалена в результате каких-либо манипуляций, часто связанных с попыткой наружного лечения микоза ногтя (т.е. имеет ятрогенное происхождение), протекает с онихолизисом или без такового;
- 5) белый поверхностный (дистальный, секторальный, тотальный): поверхностный тип поражения ногтевой пластинки с формированием паразитарной лейконихии (**рис. 4**); характерен для микоза, вызванного грибами родов *Fusarium*, *Acremonium*, вида *T. interdigitale*;
- 6) проксимальный и проксимально-деформирующий тип: характерен для кандидозной онихии, поражения ногтя грибами рода *Candida* spp.;
- 7) онихолитический без атрофии: тип поражения, характерный для травматических повреждений ногтя, часто инфицированных *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus* spp., протекает обычно без истончения ногтевой пластинки.

Все перечисленные выше клинические ситуации, начиная от инфекционного характера заболевания и заканчивая особенностями клинических проявлений, безусловно, приводят к существенному снижению качества жизни пациента [14]. При этом стёртые и хронические формы часто сопровождаются болезненными трещинами, невозможностью носить качественную обувь [4]. Онихомикоз приводит к отказу от посещения бассейнов, спортивных залов и т.п. А экссудативные формы микоза стоп являются частой причиной нетрудоспособности пациента, особенно в условиях заводского производства [15].

По нашим данным, зависимость частоты развития онихомикоза от характера клинического течения микоза кожи стоп/кистей выглядит следующим образом:

- на фоне хронической формы — 75% случаев;
- в исходе острой формы — 8%;
- на фоне стёртого течения микоза кожи стоп — 17%.

Следует подчеркнуть эпидемиологическое значение стёртой формы микоза кожи подошв, при которой уже имеющийся возбудитель ещё не вызывает существенных клинических проявлений (кроме минимального шелушения в бороздах и сухости подошв), но уже представляет эпидемиологическую опасность [2]. Для страдающих такой формой микоза мужчин характерно распространение поражения вначале

в крупные кожные складки, а не на ногтевые пластинки, особенно при наличииотягщающих факторов (ожирение, сахарный диабет и т.п.). В отдельных случаях давность поражения кожных складок существенно, на 2–3 года, превышает давность ониомикоза [12].

Средствами выбора при дерматомицетных микозах кожи и ногтей стоп являются препараты тербинафина [8, 16]. Современным требованием к лечению бактериальных и грибковых инфекций кожи ногтей является совпадение наружной и системной лекарственных форм по химической группе, что повышает терапевтическую эффективность программы [17].

В наибольшей степени последнему условию удовлетворяют препараты серии Экзифин® (фармацевтическая компания Dr. Reddy's Laboratories, Индия). При ониомикозах, как правило, назначается комбинированная терапия — наружное применение крема сочетается с приёмом антимикотика внутрь [1, 16, 18].

Цель исследования — изучить применение лекарственного препарата Экзифин® (таблетки) в отдельных возрастных группах пациентов с микозом и ониомикозом в клинической практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Многоцентровое, открытое, неинтервенционное (наблюдательное), продольное исследование у пациентов с ониомикозом и микозом кожи стоп, которым назначена врачами дерматологами/микологами амбулаторной практики терапия препаратом Экзифин® в виде таблеток.

Вид терапии определял врач в зависимости от установленного диагноза.

Критерии включения

Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 лет включительно с установленным диагнозом ониомикоза и микоза, которым назначена комбинированная терапия препаратом тербинафина (Экзифин® таблетки) в условиях рутинной клинической практики.

Условия проведения

Исследование проводилось в кожно-венерологических диспансерах городов: Белгород, Брянск, Будённовск, Владимир, Волгоград, Воронеж, Домодедово, Екатеринбург, Иркутск, Казань, Калининград, Калуга, Карелия, Киров, Коломна, Королев, Краснодар, Мурманск, Нижний Новгород, Новгород, Новосибирск, Омск, Оренбург, Павловский Посад, Пенза, Ростов-на-Дону, Рязань, Самара, Санкт-Петербург, Севастополь, Свердловск, Смоленск, Ставрополь, Судак, Таганрог, Тверь, Тольятти, Уфа, Чебоксары, Череповец, Ялта, Ярославль.

Таблица. Шкала-опросник частоты возникновения субъективных и объективных симптомов заболевания

Table. Scale-questionnaire of the frequency of subjective and objective symptoms of the disease

Вопрос	Ответ	Балл
1. Когда появилось изменение цвета ногтевой пластинки?	нет	0
	1 нед.	1
	более 1 нед.	2
	более 1 мес	3
	более 6 мес	4
	более 1 года	5
2. Когда появилось изменение формы ногтевой пластинки?	нет	0
	1 нед.	1
	более 1 нед.	2
	более 1 мес	3
	более 6 мес	4
	более 1 года	5
3. Как бы вы относились к тому, если вам пришлось постоянно жить с имеющимися у вас проблемами с кожей и ногтями стоп?	прекрасно	0
	хорошо	1
	удовлетворительно	2
	смешанное чувство	3
	неудовлетворительно	4
	плохо	5
	очень плохо	6

Описание медицинского вмешательства

Во всех случаях при амбулаторном лечении назначалась комбинированная терапия ониомикоза — наружное лечение в комбинации с системным приёмом таблеток Экзифин®. Режим дозирования тербинафина (Экзифин® таблетки) осуществлялся по классической непрерывной методике для взрослых — по 250 мг (1 таблетка), 1 раз в день независимо от еды, в одно и то же время дня. Продолжительность применения таблеток определялась тяжестью течения ониомикоза и возрастом пациента [16, 18, 19].

Для исследования качества жизни при ониомикозе применялась шкала-опросник частоты возникновения субъективных и объективных симптомов заболевания (оценивает пациент) (таблица).

Для оценки тяжести ониомикоза применялся индекс КИОТОС, объединяющий показатели глубины поражения, клинической формы, степени гиперкератоза, локализацию (поражение ногтевой пластинки первого пальца при прочих равных условиях считается более тяжёлым симптомом, чем поражение ногтевой пластинки 4–5-го пальцев), возраст пациента [1, 13]:

- А. Лёгкая степень тяжести ониомикоза (1–6 баллов):
- 1–3 балла: поражение ногтей по белому поверхностному или краевому типу; показано наружное лечение;

- 4–6 баллов: нормотрофический секторальный (дистальный или латеральный) тип поражения; толщина подногтевого гиперкератоза не превышает 2 мм; площадь поражения до 50% поверхности ногтя; возможна только наружная терапия при давности заболевания не более 1 года; желательна секторальная чистка ногтевого ложа;

Б. Средняя степень тяжести онихомикоза (7–14 баллов):

- 7–9 баллов: нормотрофический секторальный (дистальный или латеральный) тип поражения; толщина подногтевого гиперкератоза не превышает 2 мм; площадь поражения до 50% поверхности ногтя; возможна только наружная терапия при давности заболевания не более 1 года; рекомендуется системная терапия; необходима секторальная чистка ногтевого ложа;
- 10–14 баллов: нормотрофический секторальный (дистальный или латеральный) тип поражения; толщина подногтевого гиперкератоза не превышает 2 мм; площадь поражения от 50 до 90% поверхности ногтя; настоятельно рекомендуется комбинированная терапия; необходима секторальная чистка ногтевого ложа;

В. Тяжёлый онихомикоз (15–34 балла):

- 15–20 баллов: нормотрофический тотальный тип; комбинированная терапия; желательно удаление ногтевой пластинки;
- 21–25 баллов: гипертрофический секторальный тип (дистальный, латеральный) тип; толщина подногтевого гиперкератоза 2–4 мм; желательно удаление ногтевой пластинки;
- 26–29 баллов: гипертрофический секторальный тип (дистальный, латеральный) тип; толщина подногтевого гиперкератоза более 4 мм; необходимо удаление ногтевой пластинки;
- 30–34 балла: гипертрофический тотальный тип; толщина подногтевого гиперкератоза более 4 мм («башенные ногти»); необходимо удаление ногтевой пластинки; лечение с учётом возможности формирования трихофитиальных гранулём ногтевого ложа (дерматофитомы).

Для оценки безопасности применения лекарственной формы Экзифин® (таблетки) применялась шкала выраженности нежелательных реакций (НР):

- 1) 0 баллов — отсутствие НР;
- 2) 1 балл — быстро проходящие НР, не требующие отмены препарата;
- 3) 2 балла — быстро проходящие НР, требующие отмены препарата;
- 4) 3 балла — НР, требующие назначения корректирующей терапии, без госпитализации;
- 5) 4 балла — НР, требующие назначения корректирующей терапии, с госпитализацией;
- 6) 5 баллов — тяжёлые НР.

При оценке качества жизни пациентов с помощью индекса QoL (quality-of-life index) учитывались показатели:

- возрастная группа пациентов (разбита на категории);
- оценка тяжести по шкале симптомов с помощью математической модели, которая позволила рассчитать прогностические вероятности исходов значений QoL для различных комбинаций факторов.

Оценка по шкале КИТОС была представлена пятью категориями в зависимости от баллов:

- от 0 до 6 (включительно) — очень лёгкая симптоматика;
- от 7 до 12 (включительно) — лёгкая симптоматика;
- от 13 до 18 (включительно) — умеренная симптоматика;
- от 19 до 24 (включительно) — тяжёлая симптоматика;
- от 25 до 34 (включительно) — чрезвычайная симптоматика.

Согласно модели, наиболее вероятным влиянием факторов на получение определённой оценки QoL исходов являются:

- оценка QoL «плохо» возможна с вероятностью $p=0,51$ при лечении пациентов старше 60 лет с выраженной симптоматикой по шкале симптомов;
- оценка QoL «хорошо» возможна с вероятностью $p=0,50$ при лечении пациентов до 30 лет с умеренной симптоматикой по шкале симптомов;
- оценка QoL «хорошо» возможна с вероятностью $p=0,58$ при лечении пациентов до 30 лет со слабовыраженной симптоматикой по шкале симптомов;
- оценка QoL «хорошо» возможна с вероятностью $p=0,51$ при лечении пациентов от 45 до 60 лет со слабовыраженной симптоматикой по шкале симптомов;
- оценка QoL «хорошо» возможна с вероятностью $p=0,54$ при лечении пациентов до 30 лет с выраженной симптоматикой по шкале симптомов.

Во всех случаях при амбулаторном лечении назначалась комбинированная терапия онихомикоза — наружное лечение в комбинации с системным приёмом таблеток Экзифин®. Режим дозирования тербинафина (Экзифин® таблетки) осуществлялся по классической непрерывной методике для взрослых — по 250 мг (1 таблетка), 1 раз в день независимо от еды, в одно и то же время дня. Продолжительность применения таблеток определялась тяжестью течения онихомикоза и возрастом пациента.

Исходы исследования:

- оценка выраженности микологических симптомов до лечения и через 3 мес проводимой терапии;
- сравнительный анализ показателей качества жизни пациентов с микозом кожи стоп и онихомикозом.

микозом до начала лечения и через 3 мес проводимой терапии;

- частота возникновения нежелательных реакций при наружной и системной терапии.

Этическая экспертиза

Исследование проводилось в соответствии с требованиями законодательства и этическими принципами, изложенными в Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» (№ 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. с изменениями), Национальном стандарте РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., с последующими дополнениями), правилах Качественной клинической практики (ICH GCP), Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС.

Статистический анализ

В настоящем исследовании применялись методы описательной статистики. Количественные данные представлены в виде среднего, медианы, минимального и максимального значения, стандартного отклонения, а качественные данные представлены в виде таблиц частот.

Для частот QoL (оценка качества жизни пациентов) и зависимых параметров (возрастная группа, оценка КИОТОС) была построена модель по следующей методике: вычислялась таблица сопряженности комбинаций факторов и QoL. Полученные частоты теоретически имеют распределение Пуассона. Исходя из этого, была построена обобщенная линейная модель. В модель также были включены различные пересечения указанных выше факторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Всего в анализ было включено 1602 пациента в возрасте от 18 до 89 лет, которым назначался препарат Экзифин® таблетки.

Средний возраст на момент постановки диагноза составил $41,7 \pm 18,4$ (медиана 42,8) лет.

Распределение пациентов по возрастным группам (рис. 5):

- до 30 лет — 9,0% (145/1602);
- от 30 до 45 лет — 32,8% (525/1602);
- от 45 до 60 лет — 34,6% (554/1602);
- старше 60 лет — 23,6% (378/1602).

По типу поражения ногтевых пластинок пациенты распределены следующим образом:

- гипертрофический — 22,1%;
- нормотрофический — 71,2%;
- онихолитический — 3,9%;
- проксимальный — 2,4%;
- нет данных — 0,4%.

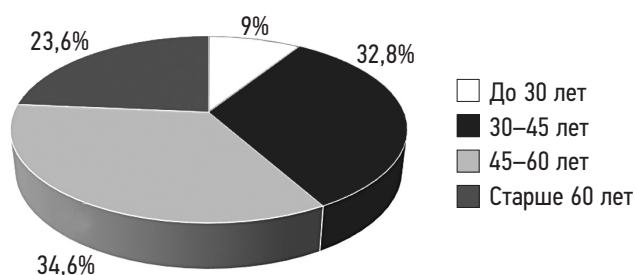


Рис. 5. Возрастные группы пациентов в исследовании.

Fig. 5. Age groups of patients in the study.

В группе терапии Экзифин® (таблетки) «очень лёгкая степень» онихомикоза (0–6 баллов по шкале КИОТОС) была зафиксирована у 7,4% (118/1602) пациентов, «лёгкая степень» (7–12 баллов по шкале КИОТОС) — у 44,7% (717/1602), «умеренная степень» (13–18 баллов по шкале КИОТОС) — у 31,4% (503/1602), «тяжёлая степень» (19–24 балла по шкале КИОТОС) — у 9,6% (154/1602), «чрезвычайная степень» (25–34 балла по шкале КИОТОС) — у 6,9% (110/1602); рис. 6.

Таблетки Экзифин® применялись в ходе данного исследования у всех 1602 пациентов в составе комбинированной терапии онихомикоза стоп.

Критерии оценки тяжести онихомикоза были составлены в соответствии с классической семиотикой — комплексом симптомов, оцениваемых при макроскопическом клиническом исследовании: деформация ногтевой пластинки, помутнение и изменение цвета, расслоение (онихолизис), расщепление (онихорексис), утолщение ногтевой пластинки, гиперкератоз ногтевого ложа (в комплексе с утолщением — онихауксис). Статистическая оценка комбинаций отдельных симптомов не проводилась.

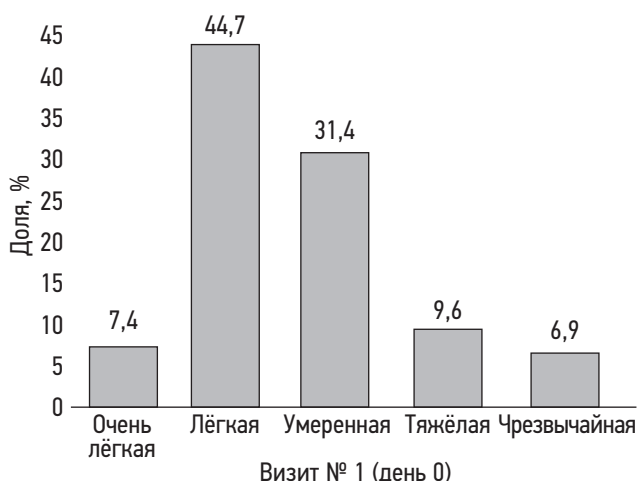


Рис. 6. Оценка выраженности микологических симптомов по шкале КИОТОС.

Fig. 6. Assessment of the mycological symptoms severity according to the CIASOS scale.

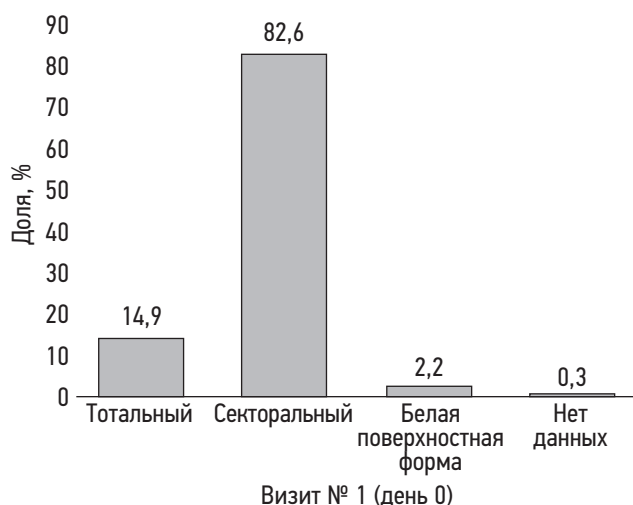


Рис. 7. Распределение ониомикозов стоп и кистей по степени тяжести до начала лечения.

Fig. 7. Distribution of onychomycosis of the feet and hands by severity before the start of treatment.

Оценка глубины поражения ногтя осуществлялась по его площади и распределению патологического процесса: дистальный, дистально-латеральный, проксимальный, тотальный (**рис. 7**).

По локализации ониомикоза «стопы/кисти» (**рис. 8**) преобладали стопы — 81,1% ($n=1299$); пациенты с одновременным поражением стоп и кистей составили 7,6% ($n=122$), с изолированным поражением кистей — 11,3% ($n=181$).

Диагноз ониомикоза всем 1602 пациентам подтверждён путём обнаружения гриба методом КОН-микроскопии.

Основные результаты исследования

В ходе исследования наблюдалась положительная динамика выраженности микологических симптомов по шкале КИОТОС.

На визите № 1 (день 0) у 118/1602 (7,4%) пациентов зарегистрирована очень лёгкая выраженность микологических симптомов по шкале КИОТОС, у 717/1602 (44,7%) — лёгкая выраженность симптомов, у 503/1602 (31,4%) — умеренная симптоматика, у 154/1602 (9,6%) — тяжёлая симптоматика, у 110/1602 (6,9%) — чрезвычайная выраженность микологических симптомов.

На визите № 4 (день 120/150) у 1439/1602 (89,8%) пациентов зарегистрирована очень лёгкая выраженность микологических симптомов по шкале КИОТОС, у 123/1602 (7,7%) — лёгкая выраженность симптомов, у 20/1602 (1,2%) — умеренная симптоматика, у 17/1602 (1,1%) — тяжёлая симптоматика и только у 3/1602 (1,5%) — чрезвычайная выраженность (**рис. 9**).

В ходе исследования также наблюдалась положительная динамика в оценках качества жизни пациентов (QoL). Так, на визите № 1 (день 0) оценку «прекрасно»

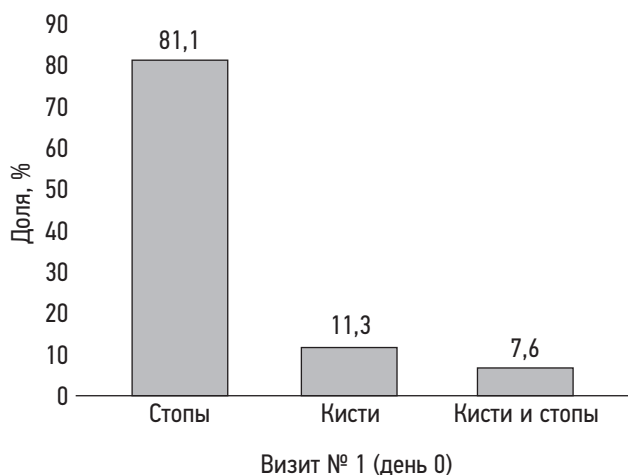


Рис. 8. Локализация микотических поражений.

Fig. 8. Localization of mycotic lesions.

дали 7/1602 (0,4%) пациентов, оценку «хорошо» поставили 13/1602 (0,8%), «удовлетворительно» — 27/1602 (1,7%), «смешанное чувство» — 95/1602 (5,9%), «неудовлетворительно» — 283/1602 (17,7%), «плохо» — 546/1602 (34,1%) и «очень плохо» — 631/1602 (39,4%).

На визите 4/5 (день 120/150) оценку «прекрасно» дали 1123/1602 (70,1%) пациента, «хорошо» — 347/1602 (21,7%), «удовлетворительно» — 100/1602 (6,2%), «смешанное чувство» — 21/1602 (1,3%), «неудовлетворительно» — лишь 11/1602 (0,7%); оценки «плохо» и «очень плохо» не поставил ни один пациент.

В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая спонтанного сообщения от исследователя или пациента о развитии нежелательных реакций. Некоторые пациенты при сборе анамнеза сообщали об изменениях вкуса, однако расценивали это как нормальное явление при приёме таблеток тербинафина, и лечение не прерывали.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования наименьшая продолжительность системного применения таблеток Экзифин® наблюдалась у пациентов возрастной группы до 30 лет при очень лёгком течении ониомикоза — 32 дня. Микологическая и клиническая эффективность у данного контингента почти совпадали.

Максимальная продолжительность комбинированной терапии ониомикоза с приёмом препарата Экзифин® внутрь составила 160 дней в группе Г4 (тяжёлый ониомикоз у пациентов старше 60 лет).

Большинство пациентов по показателю моды в данном исследовании составили больные в подгруппах 45–60 лет при степени тяжести от умеренной до тяжёлой,

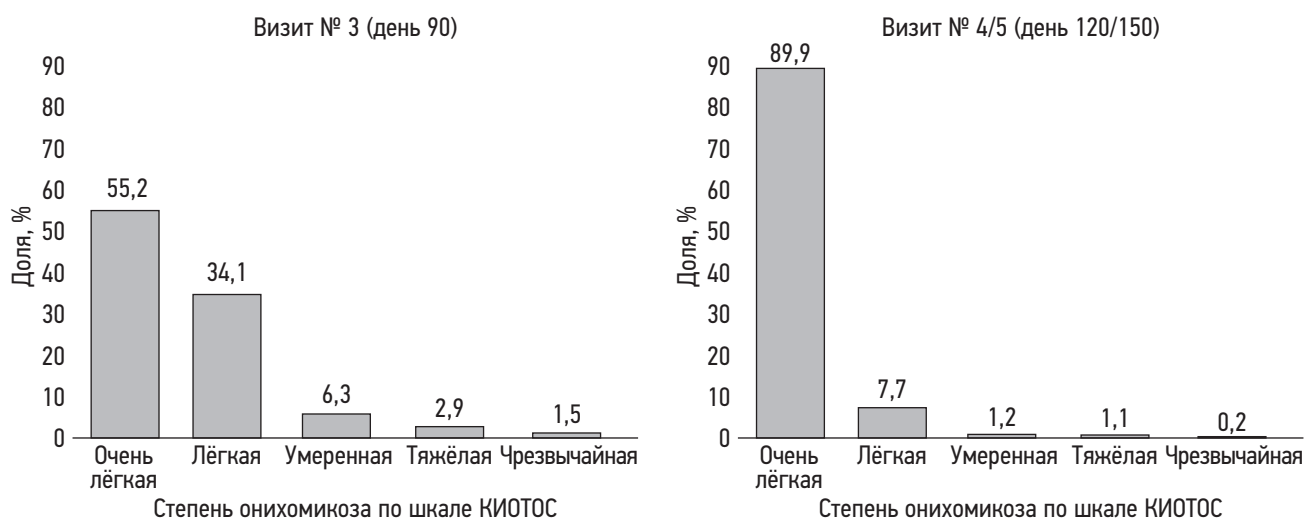


Рис. 9. Оценка выраженности микологических симптомов по шкале КИОТОС к 90-му и 120/150-му дню лечения.

Fig. 9. Evaluation of the severity of mycological symptoms according to the CIASOS scale by 90th and 120/150th days of treatment.

у которых продолжительность приёма тербинафина составила от 96 до 128 дней (см. рис. 9).

Резюме основного результата исследования

По результатам данного исследования можно заключить, что препарат Экзифин® является высокоэффективным и безопасным системным антимикотиком: ни в одном случае (из 1602) не зафиксировано побочных явлений, в результате которых потребовалась бы отмена препарата.

Обсуждение основного результата исследования

По соотношению клинической и микологической эффективности можно заключить следующее:

- 1) в «младших» возрастных группах при очень лёгком и лёгком течении ониомикоза (включая давность заболевания до 5 лет) показатели клинической и микологической эффективности почти совпадают;
- 2) в средних возрастных группах при ониомикозе средней тяжести клиническая эффективность начинает постепенно отставать от микологической: препарат Экзифин® по-прежнему позволяет проводить достаточно эффективную эрадикацию гриба (**рис. 10**), в то время как способность повреждённой ранее ногтевой пластинки к восстановлению оказывается сниженной;
- 3) в старших возрастных группах имеются существенные различия между клинической и микологической эффективностью в связи с тем, что практически во всех случаях после эрадикации гриба остаются явления стойкой ониходистрофии.

Сравнение микологической эффективности тербинафина по возрастным группам выявляет снижение эффективности эрадикации гриба в подгруппах Г3 и Г4 (средний и тяжёлый ониомикоз у пациентов старше 60 лет). Данное снижение можно объяснить возрастными нарушениями микроциркуляции в дистальных отделах конечностей, вследствие чего имеет место снижение доставки лекарственного препарата в зону поражения. Данное обстоятельство требует назначения вазоактивных средств с целью коррекции нарушения микроциркуляции.

Динамика результатов клинической и микологической эффективности совпадает с динамикой показателя качества жизни (QoL) пациентов с ониомикозом: во всех



Рис. 10. Сформировавшаяся (по мере отрастания ногтя) демаркационная зона в результате комбинированной терапии препаратом Экзифин®. Собственное наблюдение.

Fig. 10. Formed (as the nail grows) demarcation zone as a result of combination therapy with Exifin®. Own observation.

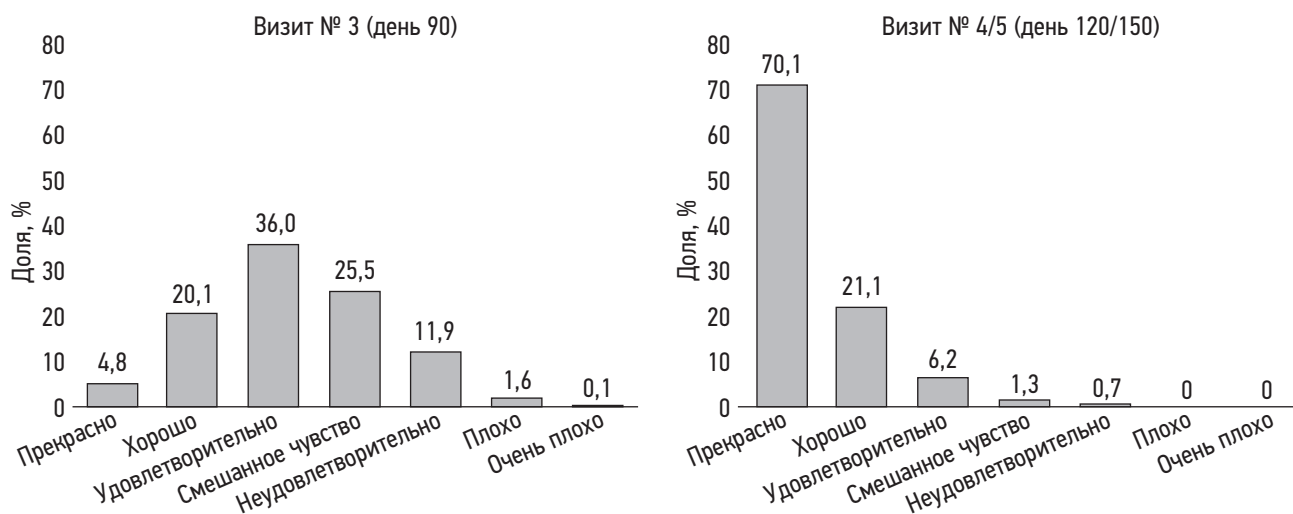


Рис. 11. Оценка качества жизни пациентов к 90-му и 120/150-му дню лечения.

Fig. 11. Assessment of the quality of life of patients by 90th and 120/150th days of treatment.

возрастных группах и подгруппах по тяжести онихомикоза отмечено существенное улучшение показателя QoL (рис. 11).

Препарат Экзифин® обладает низкой токсичностью, что подтверждается, с одной стороны, отсутствием побочных явлений при его применении, с другой — возможностью по желанию пациента принимать препарат в увеличенных дозах.

Таким образом, препарат Экзифин® является высокоактивным противогрибковым средством, позволяющим проводить эрадикацию гриба в составе комбинированной терапии онихомикоза с эффективностью при поражении дерматомицетами не менее 90%.

Профиль безопасности препарата полностью соответствует стандартам GMP: частота возникновения побочных явлений, как видно из результатов настоящего исследования, находится на уровне спорадических случаев.

Ограничения исследования

Настоящее исследование предпринято с целью продемонстрировать эффективность тербинафина (Экзифин) в составе программ лечения микозов, вызванных грибами, принадлежащими к несистематической группе «дерматомицеты». В связи с этим было бы методологически неверно экстраполировать результаты исследования эффективности препарата на рандомизированную выборку без учёта этиологии микоза — прямого (посев, полимеразная цепная реакция) или вероятностного (расчёт на основании анализа литературных данных).

В ходе исследования безопасности препарата не было ни одного сообщения о нежелательных реакциях. При анализе такого рода результатов следует помнить, что пациенты, заинтересованные в прохождении полноценного курса лечения, могут скрывать от врача нежелательные реакции выраженностью 1 балл. Здесь при статистической

оценке следует руководствоваться стандартом GMP, который равен 5%, и выступает в данном случае в качестве вероятностного критерия. Достоверным критерием отсутствия нежелательных реакций следует считать факт того, что не было случаев отмены препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Грибковые заболевания (микозы) кожи и ногтей стоп представляют собой серьёзную медико-социальную проблему вследствие их ubicвитарной распространённости.

Пациенты с микозом кожи ногтей стоп отмечают существенное снижение качества жизни.

Комбинированная терапия (приём внутрь таблеток тербинафина Экзифин® и наружное лечение) показана при онихомикозе стоп средней и тяжёлой степени. Эффективность комбинированной терапии в плане эрадикации возбудителя (микологическая эффективность) составляет не менее 90%.

Оценка клинической эффективности лечения онихомикоза складывается из результатов эрадикации возбудителя (даёт врач) и восстановления эстетической привлекательности ногтевых пластинок (даёт пациент). Обычно клиническая эффективность лечения оказывается несколько ниже микологической, и составляет около 75% за счёт остаточных явлений ониходистрофии.

Вероятность возникновения остаточной ониходистрофии напрямую зависит от давности микотического поражения ногтей, и составляет до 90% при давности заболевания свыше 5 лет.

Результаты оценки качества жизни пациентами в конце лечения свидетельствуют о его максимально возможном восстановлении. Оценка пациентами улучшения качества жизни в конце лечения свидетельствует о высокой эффективности комбинированной терапии: даже в подгруппах с тяжёлым и очень тяжёлым течением

онихомикоза случаи неудовлетворенности результатами были единичными.

Положительная динамика со стороны патологического процесса имела место во всех возрастных группах, однако сроки полной санации ногтевых пластин в группах 45–60 и старше 60 лет были в пределах 120–150 дней, начиная уже от умеренной степени поражения. Статистические отличия сроков санации в этих подгруппах были несущественными.

Нежелательные реакции при применении таблеток Экзифин® в ходе исследования не зафиксированы ни по оценкам врачей, ни пациентов, что превосходит принятый международный стандарт GMP.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании Dr. Reddy's Laboratories.

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

Участие авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии

перед публикацией). Кроме того, автор статьи — главный исследователь данного проекта и координатор исследования.

Выражение признательности. Автор выражает признательность компании ООО «Агентство редких лекарств и технологий» в лице генерального директора Александра Юрьевича Захарова за помощь в статистической обработке полученных данных и информационную поддержку в подготовке и проведении исследования.

ADDITIONAL INFO

Funding source. This work was supported by Dr. Reddy's Laboratories.

Competing interests. The author declare that he has no competing interests.

Author contribution. The author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. In addition, the author of the article is the main researcher of this project and the coordinator of the study.

Acknowledgments. The author expresses his gratitude to the company LLC "Agency for Rare Medicines and Technologies" represented by General Director Alexander Yuryevich Zakharov for help in statistical processing of the data obtained and informational support in the preparation and conduct of the study.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сергеев А.Ю. Грибковые заболевания ногтей. 2-е изд. Москва: Национальная академия микологии, 2007. 164 с
2. Aly R. Ecology and epidemiology of dermatophyte infections // *J Am Acad Dermatol*. 1994. Vol. 31, N 3. P. S21–S25. doi: 10.1016/s0190-9622(08)81262-5
3. Медведева Т.В. Онихомикозы // *Проблемы медицинской микологии*. 2005. Т. 7, № 4. С. 12–18.
4. Beuscher T.L., Kelechi T.J. Onychomycosis: diagnosis, treatment, and prevention // *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2019. Vol. 46, N 4. P. 333–335. doi: 10.1097/WON.0000000000000556
5. Соколова Т.В., Малярчук А.П., Малярчук Т.А. Результаты многоцентрового исследования по изучению поверхностных микозов кожи в регионах Российской Федерации и оценке эффективности их лечения сертаконазолом // *Клиническая дерматология и венерология*. 2013. Т. 11, № 5. С. 28–39.
6. Хисматуллина З.Р., Власова Н.А., Рустамханова Г.Р. Оптимизация диагностики и лечения больных онихомикозом стоп на фоне неалкогольной жировой болезни печени // *Клиническая дерматология и венерология*. 2020. Т. 19, № 1. С. 36–42.
7. Daggett C., Brodell R.T., Daniel C.R., Jackson J. Onychomycosis in Athletes // *Am J Clin Dermatol*. 2019. Vol. 20, N 5. P. 691–698. doi: 10.1007/s40257-019-00448-4
8. Рукавишникова В.М. Микозы стоп. Москва : ЭликсКом, 2003. 332 с.
9. Сакания Л.Р., Пирузян А.Л., Корсунская И.М. Современные факторы риска и особенности терапии онихомикоза // *Медицинский алфавит*. 2020. № 2. С. 20–23. doi: 10.33667/2078-5631-2020-2-20-23
10. Solís-Arias M.P., García-Romero M.T. Onychomycosis in children. A review // *Int J Dermatol*. 2017. Vol. 56, N 2. P. 123–130. doi: 10.1111/ijd.13392
11. Rose A.E. Therapeutic update: Onychomycosis // *J Drugs Dermatol*. 2014. Vol. 13, N 10. P. 1173–1175.
12. Lateur N. Onychomycosis: beyond cosmetic distress // *J Cosmet Dermatol*. 2006. Vol. 5, N 2. P. 171–177. doi: 10.1111/j.1473-2165.2006.00246.x
13. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. Москва : БИНОМ, 2014. 352 с.
14. Довжанский С.И. Качество жизни — показатель состояния больных хроническими дерматозами // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2001. № 3. С. 12–13.
15. Turner R.R., Testa M.A. Measuring the impact of onychomycosis on patient quality of life // *Qual Life Res*. 2000. N 1. P. 39–53. doi: 10.1023/A:1008986826756
16. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Москва : Деловой экспресс, 2016. С. 275–285.
17. Дюдюн А.Д., Гладышев В.В., Полион Н.Н., Гладышева С.А. Эффективность и безопасность лечения пациентов с онихомикозом // *Рецепт*. 2018. Т. 21, № 5. С. 693–702.
18. Касымов О.И., Муниева С.Х., Нуралиев М.Д., Хомидов М.Ф. Тербинафин в лечении больных онихомикозом // *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2019. № 3. С. 37–41.
19. Roux G.A., Baudraz-Rosset F. [Algorithm to facilitate the management of onychomycosis. (In French)] // *Revue Médicale Suisse*. 2017. Vol. 13, N 556. P. 698–702.

REFERENCES

1. Sergeev AY. Fungal diseases of nails. 2nd ed. Moscow : National Academy of Mycology; 2007. 164 p. (In Russ).
2. Aly R. Ecology and epidemiology of dermatophyte infections. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(3):S21–S25. doi: 10.1016/s0190-9622(08)81262-5
3. Medvedeva TV. Onychomycosis. *Problems of medical mycology*. 2005;7(4):12–18. (In Russ).
4. Beuscher TL, Kelechi TJ. Onychomycosis: diagnosis, treatment, and prevention. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2019;46(4):333–335. doi: 10.1097/WON.0000000000000556
5. Sokolova TV, Malyarchuk AP, Malyarchuk TA. Results of a multicenter study on the study of superficial skin mycoses in the regions of the Russian Federation and the evaluation of the effectiveness of their treatment with sertaconazole. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2013;11(5):28–39. (In Russ).
6. Khismatullina ZR, Vlasova NA, Rustamkhanova GR. Optimization of diagnosis and treatment of patients with onychomycosis of the feet against the background of non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical dermatology and venereology*. 2020;19(1):36–42. (In Russ).
7. Daggett C, Brodell RT, Daniel CR, Jackson J. Onychomycosis in Athletes. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(5):691–698. doi: 10.1007/s40257-019-00448-4
8. Rukavishnikova VM. Mycoses of the feet. Moscow: EliksKom; 2003. 332 p. (In Russ).
9. Sakania LR, Piruzyan AL, Korsunskaya IM. Modern risk factors and features of onychomycosis therapy. *Medical Alphabet*. 2020;(2):20–23. (In Russ). doi: 10.33667/2078-5631-2020-2-20-23
10. Solís-Arias MP, García-Romero MT. Onychomycosis in children. A review. *Int J Dermatol*. 2017;56(2):123–130. doi: 10.1111/ijd.13392
11. Rose AE. Therapeutic update: Onychomycosis. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(10):1173–1175.
12. Lateur N. Onychomycosis: beyond cosmetic distress. *J Cosmet Dermatol*. 2006;5(2):171–177. doi: 10.1111/j.1473-2165.2006.00246.x
13. Adaskevich VP. Diagnostic indexes in dermatology. Moscow : BINOM; 2014. 352 p. (In Russ).
14. Dovzhansky SI. Quality of life—an indicator of the state of patients with chronic dermatitis. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2001;3:12–13. (In Russ).
15. Turner RR, Testa MA. Measuring the impact of onychomycosis on patient quality of life. *Qual Life Res*. 2000;1:39–53. doi: 10.1023/A:1008986826756
16. Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015. Skin diseases. Sexually transmitted infections. Moscow: Delovoi ehkspress; 2016. P. 275–285. (In Russ).
17. Dyudun AD, Gladyshev VV, Polion NN, Gladysheva SA. Efficiency and safety of treatment of patients with onychomycosis. *Recipe*. 2018;21(5):693–702. (In Russ).
18. Kasymov OI, Mineeva SK, Nuraliev MD, Khamidov MF. Terbinafine in the treatment of patients with onychomycosis. *Bulletin of postgraduate education in the field of healthcare*. 2019;3:37–41. (In Russ).
19. Roux GA, Baudraz-Rosset F. [Algorithm to facilitate the management of onychomycosis. (In French)]. *Revue Médicale Suisse*. 2017;13(556):698–702.

ОБ АВТОРЕ

Яковлев Александр Борисович, к.м.н., доцент;
адрес: Российская Федерация, 119146, Москва,
улица 2-я Фрунзенская, д. 10;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7073-9511>;
eLibrary SPIN: 6404-7701;
e-mail: ale64080530@yandex.ru

AUTHOR INFO

Alexander B. Yakovlev, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 10, 2nd Frunzenskaya street, 119146 Moscow,
Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7073-9511>;
eLibrary SPIN: 6404-7701;
e-mail: ale64080530@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64274>

Клинический опыт наблюдения и тактика ведения пациента с эктодермальной ангидротической дисплазией

© Е.Ю. Старцева¹, О.В. Боброва¹, О.И. Летяева², О.Р. Зиганшин^{1,2}, К.К. Закомолдина²¹Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Челябинск, Российская Федерация²Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация

Понятие «эктодермальные дисплазии» охватывает группу редких наследственных аномалий развития, имеющих многообразие фенотипических вариантов, но характеризующихся общими признаками недоразвития или аномального формирования органов и тканей, производных эктодермального листка (кожа и её дериваты — ногти, волосы, зубы, нервная система и органы чувств). Примерно 25% известных до настоящего времени эктодермальных дисплазий наследуются по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу, в остальных случаях тип наследования невыяснен. Синдром характеризуется широким спектром клинических проявлений и может включать дополнительные симптомы поражения других эктодермальных, мезодермальных и энтодермальных структур. Эктодермальные аномалии — проявление нарушений в пространственно-временной координации в ходе развития эпидермиса. В них участвуют такие гены, как *EGF* (эпидермальный фактор роста), *ED1* (эктодисплазин), *EDAR* (ангидротический рецептор эктодисплазина 1) и другие, активирующие или подавляющие факторы транскрипции (в частности *p63*; Koster). Выявлено пока лишь около 20% генов, отвечающих примерно за 200 эктодермальных дисплазий различной симптоматики и степени выраженности.

В статье описывается клиническое наблюдение пациента с редким заболеванием — эктодермальной ангидротической дисплазией. Представлены данные литературы о клинических особенностях течения дерматоза, в том числе у описываемого нами пациента.

Ключевые слова: эктодисплазин-А; эктодермальная дисплазия; синдром Криста–Сименса–Турена; ген *EDA*; синдром Клаутона.

Для цитирования:

Старцева Е.Ю., Боброва О.В., Летяева О.И., Зиганшин О.Р., Закомолдина К.К. Клинический опыт наблюдения и тактика ведения пациента с эктодермальной ангидротической дисплазией // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 2. С. 179–185. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64274>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64274>

Clinical experience of observation and tactics of management of a patient with ectodermal anhydrotic dysplasia

© Elena Yu. Startseva¹, Olga V. Bobrova¹, Olga I. Letyaeva², Oleg R. Ziganshin^{1,2}, Ksenia K. Zakomoldina²

¹Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenereology, Chelyabinsk, Russian Federation

²South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

The concept of “ectodermal dysplasias” covers a group of rare hereditary developmental anomalies that have a variety of phenotypic variants, but are characterized by common signs of underdevelopment or abnormal formation of organs and tissues derived from the ectodermal layer (skin and its derivatives – nails, hair, teeth, nervous system and sensory organs) ... Approximately 25% of ectodermal dysplasias known to date are inherited in an autosomal dominant or autosomal recessive manner; in other cases, the mode of inheritance is unclear. The syndrome is characterized by a wide range of clinical manifestations and may include additional symptoms of damage to other ectodermal, mesodermal, and endodermal structures. Ectodermal anomalies are a manifestation of disturbances in spatial-temporal coordination during the development of the epidermis. They involve genes such as EGF (epidermal growth factor), ED1 (ectodysplasin), EDAR (anhydrotic receptor ectodysplasin 1) and others that regulate the activity of genes involved in epidermal morphogenesis by activating or suppressing transcription factors (in particular, pb3; Koster). So far, only about 20% of genes have been identified that are responsible for about 200 ectodermal dysplasias of various symptoms and severity. This article describes the clinical observation of a patient with a rare disease – ectodermal anhydrotic dysplasia. The literature data on the clinical features of the course of this dermatosis, as well as the features of the course in this patient are presented.

Keywords: ectodysplasin-A; ectodermal dysplasia; Krist–Siemens–Turin syndrome; *EDA* gene; Clauston syndrome.

For citation:

Startseva EYu, Bobrova OV, Letyaeva OI, Ziganshin OR, Zakomoldina KK. Clinical experience of observation and tactics of management of a patient with ectodermal anhydrotic dysplasia. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(2):179–185. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64274>

Received: 28.03.2021

Accepted: 19.04.2021

Published: 12.07.2021

ВВЕДЕНИЕ

Понятие «эктодермальные дисплазии» охватывает группу редких наследственных аномалий развития, имеющих многообразие фенотипических вариантов, но характеризующихся общими признаками недоразвития или аномалийного формирования органов и тканей, производных эктодермального листка (кожа и её дериваты — ногти, волосы, зубы, нервная система и органы чувств) [1, 2]. Выявлено пока лишь около 20% генов, отвечающих примерно за 200 эктодермальных дисплазий различной симптоматики и степени выраженности. Примерно 25% известных до настоящего времени эктодермальных дисплазий наследуются по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу, в остальных случаях тип наследования невыяснен [3].

Эктодермальные аномалии — проявление нарушений в пространственно-временной координации в ходе развития эпидермиса. В них участвуют такие гены, как *EGF* (эпидермальный фактор роста), *ED1* (эктодисплазин), *EDAR* (ангидротический рецептор эктодисплазина 1) и другие, регулирующие активность факторов транскрипции (в частности *p63*; Koster). Выявлено пока лишь около 20% генов, отвечающих примерно за 200 эктодермальных дисплазий различной симптоматики и степени выраженности. До проведения генетического исследования различные формы эктодермальных дисплазий подразделяют согласно предложенной Pinheiro и Freiere-Maia классификации, где каждая разновидность эктодермальной дисплазии включает в себя различные комбинации симптомов — от лёгких до тяжёлых.

КЛАССИФИКАЦИЯ PINHEIRO

И FREIERE-MAIA

Группа А: аномалии развития минимум в двух классических эктодермальных структурах (частично в сочетании с другими дефектами):

- 1 — волосы;
- 2 — зубы;
- 3 — ногти;
- 4 — потовые железы;

5 — другие дефекты нейроэктодермальных тканей (кератиноцитов, меланоцитов, эндокринных органов, нервной системы, глаза, уха, молочных желёз, тимуса).

Эктодермальная дисплазия с участием всех четырёх структур обозначается формулой 1–2–3–4; если дефекты отмечаются лишь в отдельных структурах, то применяется обозначение 1–4; 2–3–4; 1–2 и т.д.

Группа В: дефекты развития минимум в одной из вышеназванных классических эктодермальных структур (с 1-й по 4-ю), а также ещё один эпидермальный дефект.

Примерно 25% известных до настоящего времени эктодермальных дисплазий наследуются

по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу, в остальных случаях тип наследования невыяснен [3].

ФОРМЫ ЭКТОДЕРМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ

В настоящее время принято выделять две основные формы эктодермальной дисплазии — гипогидротическую (ангидротическую) и гидротическую.

Х-сцепленная гипогидротическая эктодермальная дисплазия, или синдром Криста–Сименса–Турена, — самая частая форма эктодермальных дисплазий, распространённость которой составляет 1:100 000. Впервые заболевание было описано J. Thuraine в 1848 г., а более подробно — J. Christ и H. Siemens в начале XX века [4]. В классификации Freiere-Maia типизируется как «А 1–2–3–4», что означает поражение всех придаточных органов эпидермиса.

Развитие аномалий связывают с мутациями гена *EDA*, детерминирующего формирование эктодермы, вследствие чего нарушается дальнейшее развитие органов и тканей эктодермального происхождения [5]. Локализация гена *EDA* была выявлена китайскими и американскими исследователями Р. Тао, Ш. Гуо, Фенгом, Д.Дж. Бруксом, занимавшимися изучением особенностей наследования Х-сцепленной формы ангидротической эктодермальной дисплазии среди представителей монгольской семьи с врождённой гиподонтией с применением метода секвенирования. Заболевание вызвано мутациями в гене *EDA*, кодирующем эктодисплазин-А, обуславливающий гипоплазию органов и тканей эктодермального происхождения [6, 7]. Эктодисплазин-А — трансмембранный белок II типа семейства факторов некроза опухоли, кодируемый геном *EDA*, играет ведущую роль в формировании и развитии производных эктодермы. Распознаётся эктодисплазин-А-рецептором, и по мере комплементарного связывания активного центра белка с лигандом (рецептором) осуществляется процесс сигнальной трансдукции от клетки к клетке, а также активация факторов транскрипции. В результате роста, мобилизации и дифференцировки клеток, регулируемых цитокинами [8], на определённых участках эктодермы образуются плакоды (утолщения), выросты, впячивания и другие подобные образования, которые в течение дальнейшего эмбрионального развития дифференцируются в головной и спинной мозг, периферические нервы, зубную эмаль, кожный эпителий, потовые и сальные железы, волосные фолликулы, ногти и т.д.

Наследуется сцепленно с Х-хромосомой; известны также аутосомно-рецессивная и аутосомно-доминантная формы, которые клинически неразличимы. У лиц мужского пола заболевание проявляется тяжелее, чем у женщин, и синдром полностью проявляет себя клинически.

Заболевание встречается у представителей всех рас, однако чаще описаны случаи среди европеоидов.

Фациальные признаки имеют свои особенности (facies anhidrotica): большой лоб с выступающими надбровными дугами и лобными буграми («олимпийский лоб»), широкие скуловые кости, запавшая переносица, маленький седловидный нос с гипоплазией крыльев, запавшие щёки, полные вывернутые губы с потрепавшейся красной каймой, массивный подбородок, большие деформированные уши (уши сатира), тёмная пигментация вокруг глаз, редкие брови, отсутствие ресниц. У таких пациентов очень мало зубов, и они патологически изменены. Кожа аномально тонкая, гладкая и очень сухая из-за сниженной функции потовых желёз. Для всех форм характерен выраженный гипотрихоз с очень тонкими, редкими, медленно растущими светлыми волосами. Скучное оволосение в подмышечных областях и на лобке. Пушковые волосы обычно сохраняются. Возможны тотальная алопеция, ониходисплазия. Достаточно часто наблюдается ихтизиоформное шелушение, фолликулярный гиперкератоз, ладонно-подошвенные кератодермии. Потоотделение снижено или, реже, отсутствует по всему кожному покрову, за исключением мест локализации апокриновых желёз, где оно в большей или меньшей степени может сохраняться. Нарушение функций потовых желёз приводит к периодической гипертермии, а сальных желёз и желёз слизистых оболочек — к атрофическому риниту, хроническому ларингиту, конъюнктивиту и стоматиту. Наблюдаются атрофичные слёзные, бронхиальные железы и железы пищеварительного тракта. У больных ангидротической эктодермальной дисплазией имеется склонность к атопическим заболеваниям (атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит) [3, 5, 9–13]. Пациенты имеют старческий вид, обусловленный снижением нижней трети лица, при полном отсутствии зубов и наличии резкой супраментальной складки [14]. Таким образом, картина X-сцепленной гипогидротической эктодермальной дисплазии складывается из основной триады симптомов: гипоплазия потовых и сальных желёз; гипоплазия волосяных фолликулов; дисморфогенез мягких тканей полости рта и аплазия зубных зачатков.

Гидротическая эктодермальная дисплазия, или синдром Клаустона, характеризуется генерализованным гипотрихозом, дистрофией ногтей (рифлёные, имеют вид стиральной доски) и лёгким ладонно-подошвенным гиперкератозом (по классификации Freiere-Maia типизируется как «А 1–2–3»). Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Волосы очень тонкие и ломкие, часто развивается прогрессирующая утрата волос. Количество и функция потовых желёз в норме. Дополнительно часто наблюдаются грязно-серая гиперпигментация, раздражение конъюнктивы глаз, птеригиум и ранее образование катаракты [3].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В 2017 г. в поликлинику ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер» обратилась семья из г. Троицка Челябинской области с жалобами на сухость кожного покрова у их ребёнка 2016 года рождения; эпизодическое повышение температуры; высыпания на коже лица, туловища и конечностей; периодический зуд.

Из анамнеза известно, что ребёнок родился от второй беременности. Настоящая беременность протекала на фоне вегетососудистой дистонии по гипотоническому типу. Роды на 40-й нед беременности путём кесарева сечения (из-за рубца на матке от предыдущей беременности). При рождении масса тела ребёнка 3058 г, длина 53 см, 7/8 баллов по Апгар. Переведён в реанимационно-анестезиологическое отделение, на 2-е сут жизни отмечено подъём температуры тела до 39,5°C; к груди приложен на 2-е сут; переведён в отделение патологии новорожденных; домой выписан на 16-е сут с диагнозом ангидротической эктодермальной дисплазии. Находился на грудном вскармливании до 13 мес жизни.

Анамнез заболевания. Болен с рождения: кожа имела вид целлофановой плёнки; на 2-е сут — повышение температуры до 39,5°C; проводилась инфузионная терапия. Генетиком по месту жительства на основании фенотипа пациента и семейного анамнеза выставлен диагноз «Синдром Криста–Сименса–Турена (ангидротическая дисплазия). Лечение по месту жительства топическими глюкокортикоидами, антигистаминными препаратами, цинка пиритионом, эмолиентами имело временный положительный эффект.

Генеалогический анамнез. Детальное изучение генеалогического анамнеза позволило выявить типичную родословную, подтверждающую X-сцепленный рецессивный характер наследования патологии. Наличие эктодермальной дисплазии отмечалось у деда; минимальные признаки проявления заболевания имели родной брат деда и его сын, двоюродный брат, мать и сестра матери; у родного брата — атопический дерматит; у двоюродного брата — эктодермальная дисплазия и атопический дерматит.

Объективно: внешний вид пациента типичен и включает все проявления заболевания: лицо с выступающим лбом, надбровными и скуловыми дугами; периорбитальная дистрофия и пигментация; оттопыренные большие ушные раковины (уши сатира); седловидный нос; полные вывернутые губы (**рис. 1**). Отмечаются сухость и бледность кожи туловища и конечностей; слизистая оболочка рта сухая, сосочки языка сглажены. Волосы тонкие, редкие вплоть до алопеции, тусклые, бесцветные или малопигментированные (**рис. 2**); ресницы и брови редкие; гиподонтия с редкими деформированными зубами в форме штырей (коническая форма). На ладонях



Рис. 1. Типичный внешний вид пациента: лицо с выступающим лбом, надбровными и скуловыми дугами; периорбитальная дистрофия и пигментация; оттопыренные большие ушные раковины (уши сатира); седловидный нос; полные вывернутые губы.

Fig. 1. Typical patient appearance: a face with a prominent forehead, superciliary and zygomatic arches, periorbital dystrophy and pigmentation, protruding large auricles (Satyr's ears), a saddle nose, full inverted lips.



Рис. 2. Волосяной покров пациента.

Fig. 2. Sparse, thin, dull, discolored or slightly pigmented hair.



Рис. 3. Усиление кожного рисунка, выраженная сухость кожи ладоней.

Fig. 3. On the palms, foci of lichenification were determined, an increase in the skin pattern against a background of pronounced dryness.



Рис. 4. Симптомы атопического дерматита с типичной локализацией.

Fig. 4. Symptoms of atopic dermatitis with typical localization, itching, lichenification, scratching, dyschromia.

определяются очаги лихенификации, усиление кожного рисунка на фоне выраженной сухости (рис. 3). Отмечаются симптомы атопического дерматита с типичной локализацией в области складок, зудом, лихенизацией, расчёсами, дисхромией (рис. 4).

В ходе обследования проведён дифференциальный диагноз с атопическим дерматитом, ихтиозом, экземой, эктодермальной ангиодротической дисплазией.

Ребёнок направлен на медико-генетическое обследование в Медико-генетический научный центр (Москва) с диагнозом эктодермальной ангиодротической дисплазии, где диагноз был подтверждён.

Пациенту были даны следующие рекомендации: профилактика гипертермии (регулярный контроль температуры; ношение лёгкой и негерметичной одежды; исключение физических нагрузок при высокой температуре окружающей среды; активное охлаждение влажными компрессами, холодными напитками и кондиционером); наблюдение у стоматолога и челюстного ортопеда (интенсивный уход за зубами для уменьшения кариозного повреждения имеющихся зубов; применение мостов и по показаниям зубных имплантатов для улучшения прикуса и произношения); диспансерное наблюдение у врача-педиатра с целью профилактики и лечения инфекционных и сопутствующих заболеваний. Дерматологи осуществляют диспансерное наблюдение, профилактику и лечение дерматологических заболеваний.

В случае планирования последующей беременности в данной семье в профилактических целях необходимо поведение медико-генетического консультирования с целью определения степени риска рождения ребёнка с такой же патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лечение детей с эктодермальной ангиодротической дисплазией является паллиативным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галонский В.Г., Радкевич А.А., Шушакова А.А., Тумшевиц В.О. Эктодермальная дисплазия: характерные клинические признаки и методы стоматологической реабилитации // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26, № 2. С. 21–27.
2. Ramraje S.N., Wasnik M., Momin Y.A. Anhidrotic ectodermal dysplasia – a report of two cases. *Bombay Hospital Journal*. 2009. Vol. 5, N 12. P. 121–129.
3. Хёгер П.Г. Детская дерматология / пер. с нем. под ред. А.А. Кубановой, А.Н. Львова. Москва : Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. 648 с.
4. Козлова С.И., Семанова Е., Демикова Н.С., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: справочник. Ленинград : Медицина, 1987. С. 261–262.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

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

Участие авторов. Старцева Е.Ю., Закомолдина К.К. — концепция и дизайн; Старцева Е.Ю., Боброва О.В. — сбор и обработка материала; Боброва О.В., Закомолдина К.К. — написание текста; Лetyаева О.И., Зиганшин О.Р. — редактирование; Зиганшин О.Р., Лetyаева О.И. — утверждение окончательного варианта рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

Согласие пациента. Законные представители пациента добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации пациента в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFO

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

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

Author contribution. Startseva E.Yu., Zakomoldina K.K. — concept and design; Startseva E.Yu., Bobrova O.V. — collection and processing of material; Bobrova O.V., Zakomoldina K.K. — text writing; Letyaeva O.I., Ziganshin O.R. — editing; Ziganshin O.R., Letyaeva O.I. — approval of the final version. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Patient permission. The patient's legal representatives voluntarily signed an informed consent to the publication of patient's personal medical information in depersonalized form in the journal "Russian journal of skin and venereal diseases".

5. Иванова И.Н., Сердюкова Е.А., Иконникова Т.И. Ангиодротическая эктодермальная дисплазия // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. № 3. С. 17–19.
6. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: атлас-справочник. Москва: Товарищество науч. изданий КМК, Авторская академия, 2007. С. 308–309.
7. Миронова О.Б. Секвенирование как метод детекции мутаций гена, кодирующего эктодисплазин-А, при диагностике Х-сцепленной формы ангиодротической эктодермальной дисплазии // Прикладные информационные аспекты медицины. 2017. Т. 20, № 4. С. 14–17.

8. Зеленова М.А., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., и др. Дупликация гена EDA у мальчика с расстройством аутистического спектра и задержкой развития: молекулярно-цитогенетическое, биоинформатическое и психологическое исследование редкой геномной патологии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 7-1. С. 97–101.
9. Lingling H., Williams M.S., Spritz R.A. A Gene for autosomal dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia (EDA3) maps to chromosome 2q11-q13 // *Am J Hum Genet.* 1998. Vol. 62, N 5. P. 1102–1106. doi: 10.1086/301839
10. Торгашина А.Г., Фирсова И.В. Симптомокомплекс эктодермальной дисплазии в клинике стоматологии // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3, № 3. С. 745–747.

REFERENCES

1. Galonskii VG, Radkevich AA, Shushakova AA, Tumshevits VO. Ectodermal dysplasia: characteristic clinical signs and methods of dental rehabilitation. *Siberian Medical Journal.* 2011;26(2):21–27. (In Russ).
2. Ramraje SN, Wasnik M, Momin YA. Anhidrotic ectodermal dysplasia – a report of two cases. *Bombay Hospital Journal.* 2009;5(12):121–129.
3. Heger PG. Children's dermatology. Translated from German ed. by AA Kubanov, AN Lvov. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM. Laboratoriya znaniy; 2013. 648 p. (In Russ).
4. Kozlova SI, Semanova E, Demikova NS, Blinnikova OE. Hereditary syndromes and medical-genetic counseling: a reference book. Leningrad : Meditsina; 1987. P. 261–262. (In Russ).
5. Ivanova IN, Serdyukova EA, Ikonnikova TI. Anhydrotic ectodermal dysplasia. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2012;(3):17–19. (In Russ).
6. Kozlova SI, Demikova NS. Hereditary syndromes and medical-genetic counseling: atlas-reference. Moscow: Tovarishestvo nauch. izdaniy KMK, Avtorskaya akademiya; 2007. P. 308–309. (In Russ).
7. Mironova OB. Sequencing as a method for detecting mutations of the gene encoding ectodysplasin-A in the diagnosis of the X-linked form of anhydrotic ectodermal dysplasia. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny.* 2017;20(4):14–17. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Закомолдина Ксения Константиновна**, ординатор;
адрес: Российская Федерация, 454092, Челябинск,
ул. Воровского, д. 64;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4699-9465>;
e-mail: ksinja@mail.ru

Старцева Елена Юрьевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3987-6176>;
e-mail: hron_derm@chokkvd74.ru

Боброва Ольга Валерьевна; e-mail: frantseva.olga@list.ru

Летяева Ольга Ивановна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9085-6229>;
eLibrary SPIN: 3312-3150;
e-mail: olga-letyaeva@yandex.ru

Зиганшин Олег Раисович, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>;
eLibrary SPIN: 5339-2533;
e-mail: ziganshin_oleg@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку

11. Беляков Ю.А. Наследственные заболевания и синдромы в стоматологической практике. Москва : Ортодент-Инфо, 2000. 294 с.
12. Pipa V.A., López A.M., González G.M., et al. Treatment with removable prosthesis in hypohidrotic ectodermal dysplasia. A clinical case // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008. Vol. 13, N 2. P. 119–123.
13. Олисова О.Ю., Владимиров Е.В., Бабушкин А.М. Кожа и солнце // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. Т. 15, № 6. С. 57–62.
14. Коминек Я., Томан Я., Розковцова Е. Детская стоматология. Прага : Государственное издательство медицинской литературы, 1968. С. 417–418.

8. Zelenova MA, Vorsanova SG, Yurov YuB, et al. Duplication of the EDA gene in a boy with autism spectrum disorder and developmental delay: a molecular cytogenetic, bioinformatic, and psychological study of a rare genomic pathology. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2017;(7-1):97–101 (In Russ).
9. Lingling H, Williams MS, Spritz RA. A gene for autosomal dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia (EDA3) maps to chromosome 2q11-q13. *Am J Hum Genet.* 1998;62(5):1102–1106. doi: 10.1086/301839
10. Torgashina AG, Firsova IV. Symptomocomplex of ectodermal dysplasia in the clinic of dentistry. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2013;3(3):745–747. (In Russ).
11. Belyakov YuA. Hereditary diseases and syndromes in dental practice. Moscow : Ortodent-Info; 2000. 294 p. (In Russ).
12. Pipa VA, López AM, González GM, et al. Treatment with removable prosthesis in hypohidrotic ectodermal dysplasia. A clinical case. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(2):119–123.
13. Olsiva OYu, Vladimirova EV, Babushkin AM. The skin and the sun. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2012;15(6):57–62. (In Russ).
14. Kominek Ya, Toman Ya, Rozkovtsova E. Pediatric dentistry. Praga : Gosudarstvennoe izdatel'stvo meditsinskoi literatury; 1968. P. 417–418. (In Russ).

AUTHORS INFO

* **Ksenia K. Zakomoldina**, Clinical Resident;
address: 64 Vorovskogo st., Chelyabinsk 454092,
Russian Federation;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4699-9465>;
e-mail: ksinja@mail.ru

Elena Y. Startseva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3987-6176>;
e-mail: hron_derm@chokkvd74.ru

Olga V. Bobrova; e-mail: frantseva.olga@list.ru

Olga I. Letyaeva, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9085-6229>;
eLibrary SPIN: 3312-3150;
e-mail: olga-letyaeva@yandex.ru

Oleg R. Ziganshin, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>;
eLibrary SPIN: 5339-2533;
e-mail: ziganshin_oleg@mail.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62719>

Оценка эффективности и безопасности фотодинамической терапии кожи

© Л.С. Круглова, С.И. Суркичин, Н.В. Грязева, Л.С. Холупова, Р.Ю. Майоров

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва,
Российская Федерация

Обоснование. Фотодинамическая терапия — инновационная методика неинвазивного омоложения кожи за счёт стимуляции неоколлагеногенеза.

Цель — оценка безопасности и эффективности воздействия на кожу фотодинамической терапии мощностью 660 нм с использованием геля Сферометаллохлорин™ в качестве фотосенсибилизатора.

Материал и методы. Выполнено нерандомизированное контролируемое клиническое исследование. Первый этап исследования, в котором участвовали 5 лабораторных крыс женского пола, был разделён на 2 подэтапа: 1А — воздействие источником облучения длиной волны 660 нм (энергия 100 Дж/см², мощность 100 мВ/см²) на слизистую оболочку полости рта в течение 30 мин; 1Б — дополнительное использование геля, содержащего 0,4% Сферометаллохлорин™, в качестве фотосенсибилизатора, при тех же условиях облучения.

Второй этап исследования с участием 15 женщин-добровольцев в возрасте от 21 до 65 лет также был разделён на два подэтапа: 2А — облучение заушной области в течение 30 мин длиной волны 660 нм (энергия 100 Дж/см², мощность 100 мВ/см²) с использованием в качестве фотосенсибилизатора 0,4% геля, содержащего Сферометаллохлорин™, 2Б — оценка эффективности воздействия курса процедур фотодинамической терапии на кожу при помощи кутометрии, корнеометрии, измерения трансэпидермальной потери воды.

Во всех случаях оценку безопасности проводили с помощью гистологического исследования (панч-биопсия). Кроме того, проводили фотографирование и оценку нежелательных эффектов.

Результаты. По данным гистологического исследования, воздействие излучением 660 нм на слизистую оболочку полости рта крысы не вызывает каких-либо отклонений от нормы; при воздействии излучением 660 нм с использованием фотосенсибилизатора на кожу заушной области женщин появляются небольшая отёчность и набухание ядер эпидермиса, которые полностью разрешаются через 20 дней. Используемое излучение длиной волны 660 нм является полностью безопасным, не вызывает патологических изменений в коже. Используемый в качестве фотосенсибилизатора гель, содержащий 0,4% Сферометаллохлорин™, хорошо проникает в дерму, оптимальное время экспозиции составляет 30 мин. Курс процедур фотодинамической терапии является безопасным, эффективным методом, вызывающим ремоделирование дермы.

Заключение. Фотодинамическую терапию с использованием излучения 660 нм и Сферометаллохлорина™ в качестве фотосенсибилизатора можно рекомендовать для использования в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия; ФДТ; Сферометаллохлорин™; HELEO4™; синглетный кислород; фототерапия; 660 нм; фотосенсибилизатор; гистология; иммуногистохимия; местное лечение; порфирины.

Для цитирования:

Круглова Л.С., Суркичин С.И., Грязева Н.В., Холупова Л.С., Майоров Р.Ю. Оценка эффективности и безопасности фотодинамической терапии кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2021. Т. 24, № 2. С. 187–195. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62719>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62719>

Evaluation of the effectiveness and safety of photodynamic skin therapy

© Larisa S. Kruglova, Sergey I. Surkichin, Natalya V. Gryazeva, Lyudmila S. Kholupova, Roman Yu. Mayorov

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: Photodynamic therapy is an innovative technique for non-invasive skin rejuvenation by stimulating neocollagenogenesis.

AIMS: The aim of our study was to assess the safety and efficacy of photodynamic therapy on the skin using a wavelength of 660 nm, as a photosensitizer (PS) – Spherometallochlorin™.

MATERIALS AND METHODS: The study was divided into 2 stages. The first stage of the study involved 5 female laboratory rats. The first stage was divided into 2 substages: 1A – the oral mucosa of 5 rats were irradiated for 30 minutes with 5 wavelengths of 660 nm (energy 100 J/cm², power 100 mW/cm²). 1B – FS Spherometallochlorin™ was applied to the skin of the back of rats after preliminary shaving in the form of 0.4% gel. Before applying the topical agent, after 15 minutes of exposure, after 30 minutes of exposure, after 45 minutes of exposure, in order to assess the penetration of the PS, a punch biopsy was taken in the area of application of the gel. The second stage of the study involved 15 female volunteers aged 21 to 65 years. At stage 2A, the skin behind the ear of 5 women was irradiated for 30 minutes at a wavelength of 660 nm (energy 100 J/cm², power 100 mW/cm²) using a PS 0.4% gel containing Spherometallochlorin™. Stage 2B evaluated the effectiveness of the effect of PDT procedures on the skin of 15 women. Skin condition was assessed using cutometry, corneometry, measurement of transepidermal water loss, and punch biopsy samples of the parotid skin (before and after the course of procedures), photographing and assessment of unwanted effects were also carried out.

RESULTS: The histological picture before and after the study was similar. The preparation usually contained small fragments of the oral mucosa. The superficial squamous non-keratinizing epithelium was of normal morphology. On the surface of some fragments, hemorrhages (artifact of material sampling) were present. No inflammation, edema or hyperemia was observed in the underlying mucosa. Thus, no signs of inflammation or burns were found.

CONCLUSION: The used radiation with a wavelength of 660 nm is completely safe, does not cause pathological changes in the skin. The course of PDT procedures is a safe, effective method causing remodeling of the dermis. PDT using 660 nm radiation and Spherometallochlorin™ as a PS can be recommended for use in practical health care.

Keywords: photodynamic therapy; PDT; Spherometallochlorin™; HELE04™; singlet oxygen; phototherapy; 660 nm; photosensitizer; histology; immunohistochemistry; local treatment; porphyrins.

For citation:

Kruglova LS, Surkichin SI, Gryazeva NV, Kholupova LS, Mayorov RYu. Evaluation of the effectiveness and safety of photodynamic skin therapy. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(2):187–195. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv62719>

ОБОСНОВАНИЕ

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — инновационная методика неинвазивного омоложения кожи за счёт стимуляции неокollaгеногенеза.

ФДТ представляет собой комбинацию первоначально нанесённого светочувствительного химического вещества на кожу и последующего использования, как правило, синего фильтрующего света различного спектра. В качестве метода лечения ФДТ оказалась эффективнее химических пилингов и лазерных воздействий [1]. Взаимодействие фотосенсибилизирующих агентов требует присутствия кислорода, а также источника света [2, 3]. Доказана эффективность в отношении герпетических поражений, злокачественных опухолей головы и шеи, а также рака лёгких, мочевого пузыря и кожи. Имеются результаты тестирования при раке предстательной железы, раке шейки матки, колоректальном раке, раке лёгких, раке молочной железы, раке пищевода, раке поджелудочной железы, раке влагалища, глиоме и эритроплазии Кейра [1, 4, 5].

Для ФДТ требуются 3 компонента — фотосенсибилизатор, источник света и тканевой кислород. Длина волны источника света должна находиться в пределах 400–660 нм для образования свободных радикалов или активных форм кислорода [6]. Эти свободные радикалы образуются путём переноса из молекулы субстрата, фотосенсибилизатора и высокореактивного состояния кислорода, называемого синглетным кислородом. Фотосенсибилизатор наносится системно или местно для проникновения в ткань-мишень и в течение контролируемого периода времени подвергается воздействию источника света, который заряжает фотосенсибилизатор энергией для производства свободных радикалов, вызывающих повреждение клеток-мишеней при минимальном воздействии на близлежащие здоровые ткани. Фотосенсибилизатор в возбужденном состоянии взаимодействует с молекулярным триплетным кислородом и производит свободные радикалы и активные формы кислорода, в частности синглетные кислородные радикалы и супероксидные ионы. Эти нестабильные виды взаимодействуют с клеточными компонентами, такими как ненасыщенные липиды, аминокислотные остатки и нуклеиновые кислоты. Окислительное повреждение приводит к гибели клеток-мишеней в облучаемых областях [7].

При воздействии на кожу фотосенсибилизатор обычно наносят местно, однако в некоторых случаях могут быть использованы инъекционные или пероральные агенты [2].

Фотосенсибилизатор Сферометаллохлорин™ относится к группе порфиринов, которые сами по себе присутствуют в живом организме и имеют тенденцию к накоплению в повреждённых клетках. Порфирины связываются с сывороточными белками, в том числе липопротеинами низкой плотности. Повреждённые клетки содержат большое количество особых рецепторов,

к которым прикрепляются липопротеины. Фотосенсибилизатор Сферометаллохлорин™ в комплексе с липопротеинами скапливается на цитоплазматических мембранах клетки и внутриклеточных органелл — митохондрий, лизосом, ядра. Сферометаллохлорин™ безопасен для использования, поскольку не содержит балластных компонентов и не проникает в здоровую ткань.

В России разработана методика HELEO4™, основанная на принципе работы классической ФДТ; её особенностью является то, что впервые удалось заключить молекулы фотосенсибилизатора Сферометаллохлорина™ в липосомы и получить гель, способный без остатка проникать в кожу без длительной экспозиции и при дневном освещении. Преимущества методики HELEO4™ заключаются в следующем: она неинвазивная, а значит, комфортная для пациента; отсутствуют побочные эффекты, а также период реабилитации; данную процедуру можно использовать как для монотерапии, так и в сочетании с другими методами.

Цель исследования — оценка безопасности и эффективности воздействия на кожу фотодинамической терапии с использованием длины волны 660 нм и Сферометаллохлорина™ в качестве фотосенсибилизатора.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено нерандомизированное контролируемое клиническое исследование.

Исследование разделено на два этапа.

Критерии соответствия

На первом этапе исследования (мышинные модели) критериями включения были следующие: соматическое здоровье животных, отсутствие беременности, отсутствие участия в каких-либо других исследованиях.

На втором этапе исследования (15 женщин-добровольцев в возрасте от 21 до 65 лет) критериями включения были следующие: возраст старше 18 лет, соматическое здоровье, согласие следовать протоколу исследования, отсутствие участия в каких-либо других исследованиях. *Критерии исключения:* злокачественные новообразования, системные инфекции, декомпенсированные системные заболевания, аутоиммунные заболевания, порфирия, беременность или период лактации, участие в других клинических исследованиях (одновременно либо в течение последних 30 дней), лечение местными или системными кортикостероидами и цитостатиками менее чем за 3 мес до исследования.

Условия проведения

Первый этап проведён на базе клиники ветеринарной медицины «Айболит» Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии имени

К.И. Скрябина (филиал кафедры биологии и патологии мелких домашних, лабораторных и экзотических животных).

Второй этап исследования выполнен на базе ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации».

Описание медицинского вмешательства

На первом этапе исследования участвовали 5 лабораторных крыс женского пола.

Первый этап был разделён на два подэтапа.

На подэтапе 1А слизистую оболочку полости рта 5 крыс облучали в течение 30 мин длиной волны 660 нм (энергия 100 Дж/см², мощность 100 мВ/см²). В качестве источника облучения использовали аппарат фототерапевтический светодиодный красного излучения АФС «Гармония» (ООО «Панков-Медикл», Россия). Оценку безопасности проводили с помощью гистологического исследования: была выполнена панч-биопсия слизистой оболочки полости рта крыс до воздействия и через 30 мин после процедуры. Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин по общепринятой методике. Серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

На подэтапе 1Б на кожу спины крысы после предварительного бритья наносили фотосенсибилизатор Сферометаллохлорин™ в форме 0,4% геля. До нанесения топического средства, а также спустя 15; 30 и 45 мин выполнялась панч-биопсия в области нанесения геля с целью оценки проникновения фотосенсибилизатора. Биоптаты сразу после взятия подвергали заморозке, затем проводилось окрашивание Суданом III по общепринятой методике.

На втором этапе исследования участвовали 15 женщин-добровольцев в возрасте от 21 до 65 лет. Все пациентки, вошедшие в группу исследования, подписали добровольное информированное согласие на проведение процедур.

Второй этап также был разделён на два подэтапа.

На подэтапе 2А кожу заушной области 5 женщин облучали аппаратом фототерапевтического светодиодного красного излучения АФС «Гармония». Протокол процедуры: (1) на кожу заушной области наносили 0,4% гель, содержащий Сферометаллохлорин™, сверху накладывали полиэтиленовую плёнку для улучшения пенетрации фотосенсибилизатора и предотвращения смазывания; (2) время экспозиции составляло 30 мин; (3) убрали плёнку и облучали участок кожи длиной волны 660 нм в течение 30 мин, энергия 100 Дж/см², мощность 100 мВ/см². Оценку безопасности проводили с помощью гистологического исследования — панч-биопсии кожи заушной области — сразу после воздействия, через 3 и 20 дней после воздействия. Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин

по общепринятой методике. Серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

На подэтапе 2Б проводилась оценка эффективности воздействия курса процедур ФДТ на кожу всех участников исследования. Протокол процедуры: 1) на кожу лица и заушной области наносили 0,4% гель, содержащий Сферометаллохлорин™, сверху накладывали полиэтиленовую плёнку для улучшения пенетрации фотосенсибилизатора и предотвращения смазывания; 2) время экспозиции составляло 30 мин; 3) плёнку убрали и облучали кожу длиной волны 660 нм в течение 30 мин, энергия 100 Дж/см², мощность 100 мВ/см². Проводили курс из 5 процедур 1 раз в 5 дней. Состояние кожи оценивали с помощью кутометрии, корнеометрии, измерения трансэпидермальной потери воды с учётом результатов панч-биоптатов кожи околоушной области (до и после проведения курса процедур). Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин по общепринятой методике, окрашивали гематоксилином-эозином. Иммуногистохимические реакции проводили на серийных парафиновых срезах с использованием демаскировки антигенов в ретривере в соответствии с общепринятым протоколом. Методом двойных антител выявляли коллагены I и III типов (DAKOCYTOIZATION, в разведении 1:100), Ki-67 (DAKOCYTOIZATION, в разведении 1:100). Сравнительный анализ коллагена I и III типов проводили с помощью полуколичественного метода оценки интенсивности окрашивания гистологических препаратов (балльная система обсчёта). При слабой окраске экспрессия маркера оценивалась в 2 балла, при умеренной — 4, при высокой — 6.

Кроме того, проводили фотографирование и оценку нежелательных эффектов.

Этические нормы

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО «ЦГМА» (№ 02/2021 от 27.05.2021 г.).

Статистический анализ

Результаты оценивали с помощью статистического метода для малых выборок Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первый этап исследования

Подэтап 1А. Гистологическая картина до (рис. 1) и после (рис. 2) исследования оказалась схожей. В препарате, как правило, присутствовали маленькие фрагменты слизистой оболочки ротовой полости. Поверхностный плоский неороговевающий эпителий был с нормальной морфологией. На поверхности некоторых фрагментов присутствовали геморрагии (артефакт взятия материала). В подлежащей слизистой воспаления,

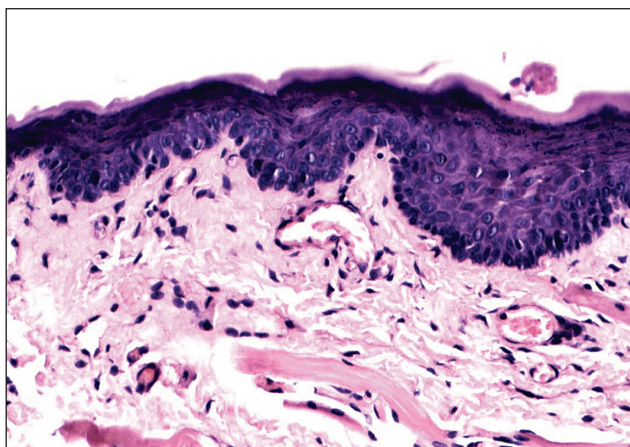


Рис. 1. Гистологическая картина слизистой оболочки полости рта крысы до облучения. Окраска гематоксилином и эозином, x200.

Fig. 1. Histological picture of the oral mucosa of rats before irradiation. Staining with hematoxylin and eosin, x200.

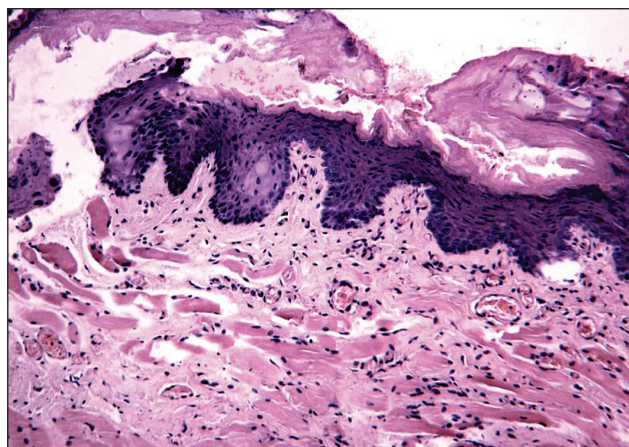


Рис. 2. Гистологическая картина слизистой оболочки полости рта крысы через 30 мин после облучения длиной волны 660 нм. Окраска гематоксилином и эозином, x200.

Fig. 2. Histological picture of the oral mucosa of rats 30 min after irradiation with a wavelength of 660 nm. Staining with hematoxylin and eosin, x200.

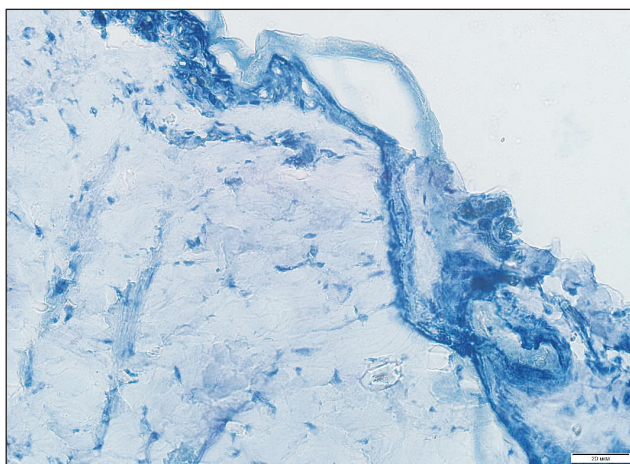


Рис. 3. Контрольный образец (кожа спины крысы до нанесения топического средства с 0,4% Сферометаллохлорином™). Окраска Суданом III, x200.

Fig. 3. Control sample (rat back skin before application of topical agent with 0.4% Spherometallochlorin™). Painting by Sudan III, x200.

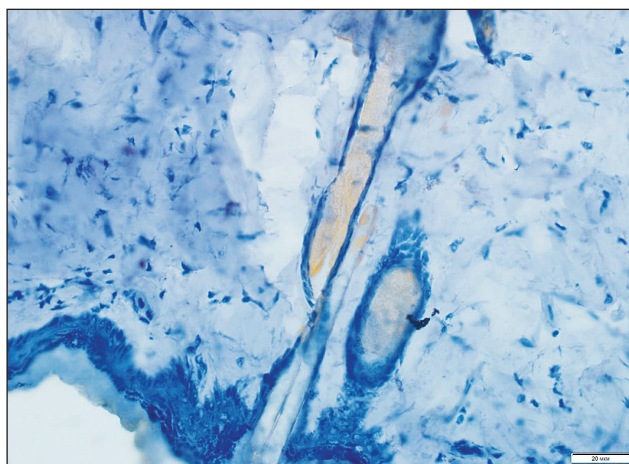


Рис. 4. Гистологическая картина кожи спины крысы через 15 мин после нанесения топического средства с 0,4% Сферометаллохлорином™. Окраска Суданом III, x200.

Fig. 4. Histological picture of the skin of the back 15 minutes after application of a topical agent with 0.4% Spherometallochlorin™. Painting by Sudan III, x200.

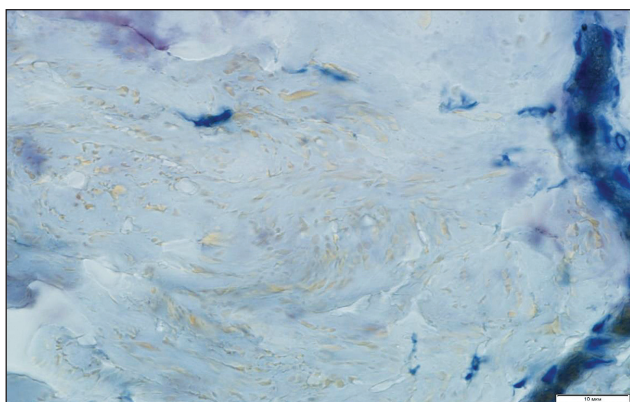


Рис. 5. Гистологическая картина кожи спины крысы через 30 мин после нанесения топического средства с 0,4% Сферометаллохлорином™. Окраска Суданом III, x100.

Fig. 5. Histological picture of the skin of the back 30 minutes after application of a topical agent with 0.4% Spherometallochlorin™. Painted by Sudan III, x100.

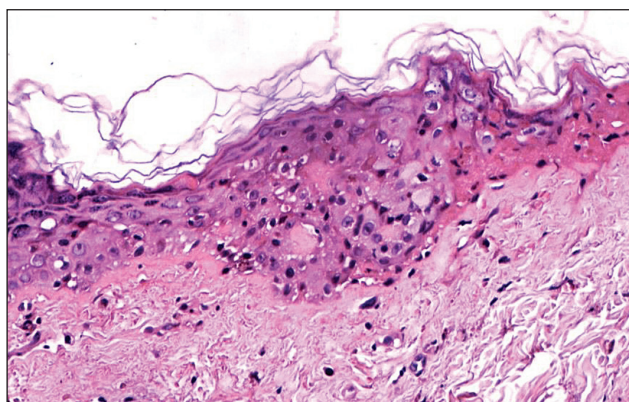


Рис. 6. Гистологическая картина кожи заушной области женщины через 30 мин после фотодинамической терапии. Окраска гематоксилином и эозином, x200.

Fig. 6. Histological picture of the skin behind the ear of women 30 minutes after photodynamic therapy. Hematoxylin and eosin staining, x200.

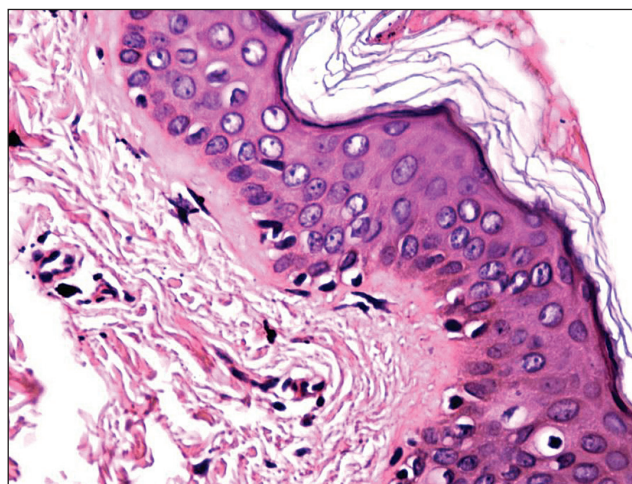


Рис. 7. Гистологическая картина кожи заушной области женщины через 3 дня после фотодинамической терапии. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 7. Histological picture of the skin behind the ear of women 3 days after photodynamic therapy. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$.

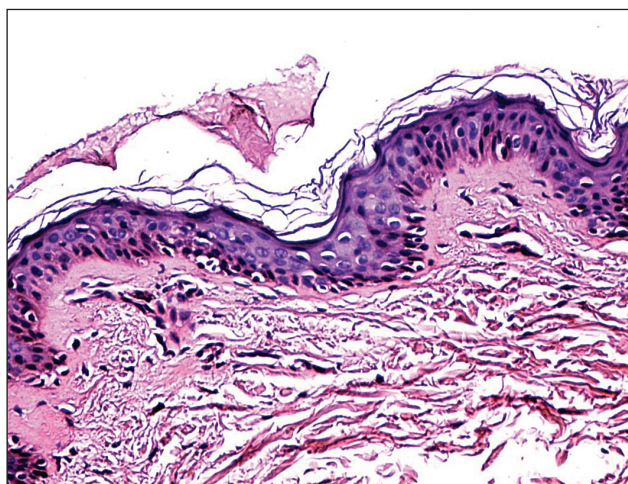


Рис. 8. Гистологическая картина кожи заушной области женщины через 20 дней после фотодинамической терапии. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Fig. 8. Histological picture of the skin behind the ear of women 20 days after photodynamic therapy. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$.

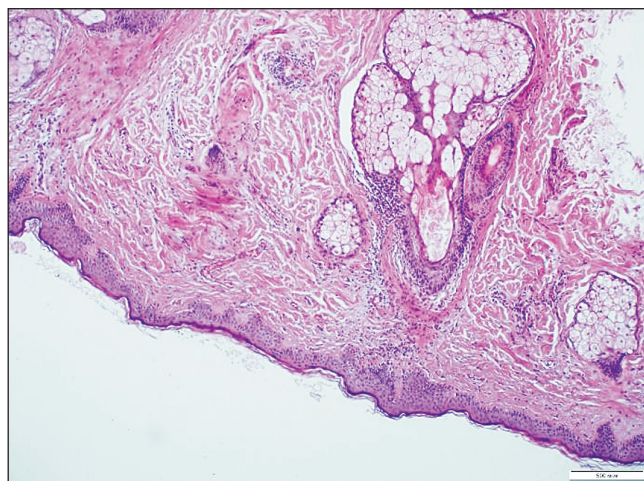


Рис. 9. Гистологическая картина кожи заушной области женщины до и после курса фотодинамической терапии. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$.

Fig. 9. Histological picture of the skin behind the ear of women before and after the course of photodynamic therapy. Hematoxylin and eosin staining, $\times 40$.

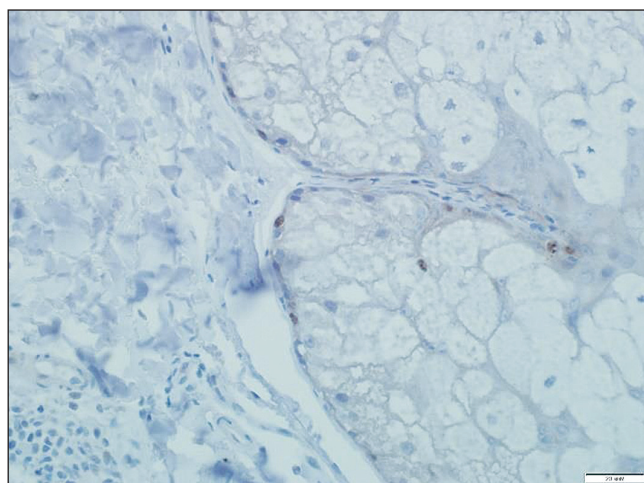
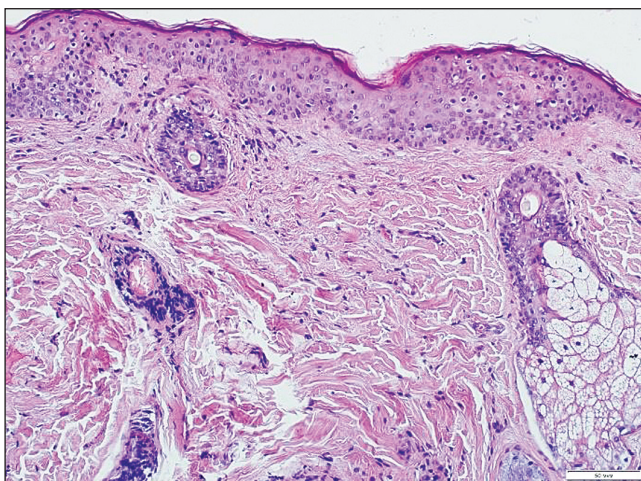
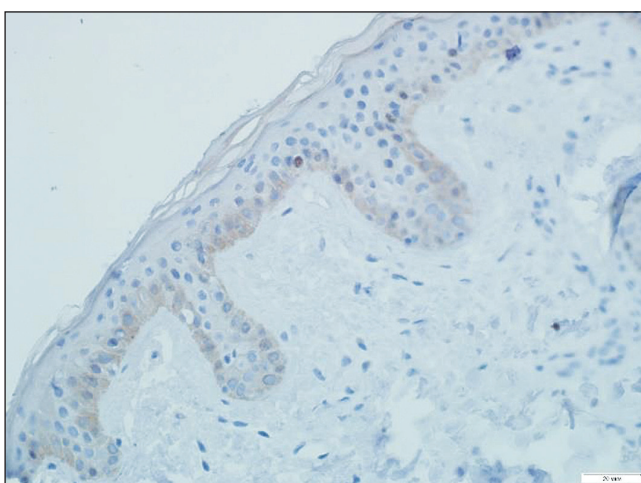


Рис. 10. Иммуногистохимическая картина до и после курса фотодинамической терапии. Маркер Ki-67, $\times 200$.

Fig. 10. Immunohistochemical picture before and after the course of photodynamic therapy. Ki-67 marker, $\times 200$.



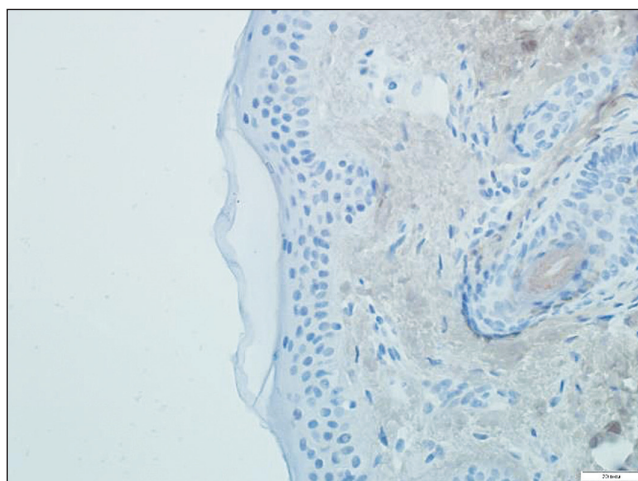
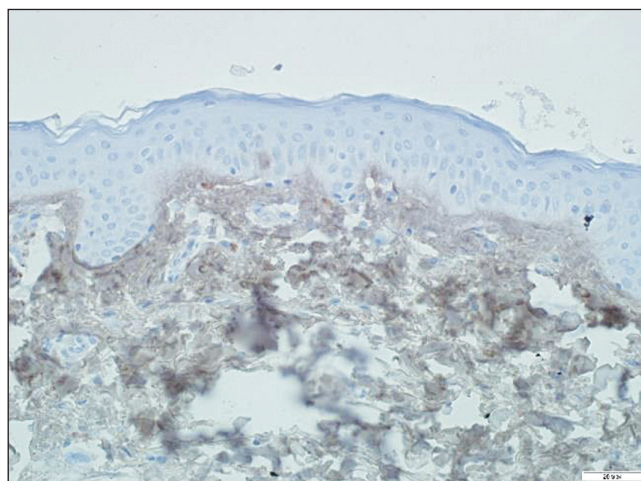


Рис. 11. Иммуногистохимическая картина до и после курса фотодинамической терапии. Маркер Col-1, x200.

Fig. 11. Immunohistochemical picture before and after the course of photodynamic therapy. Col-1 marker, x200.

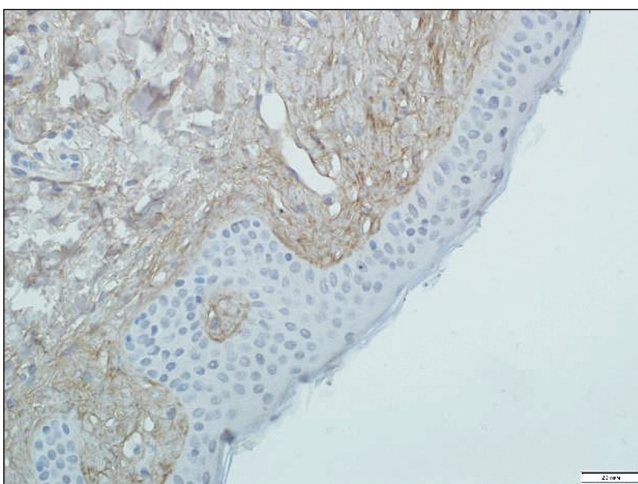
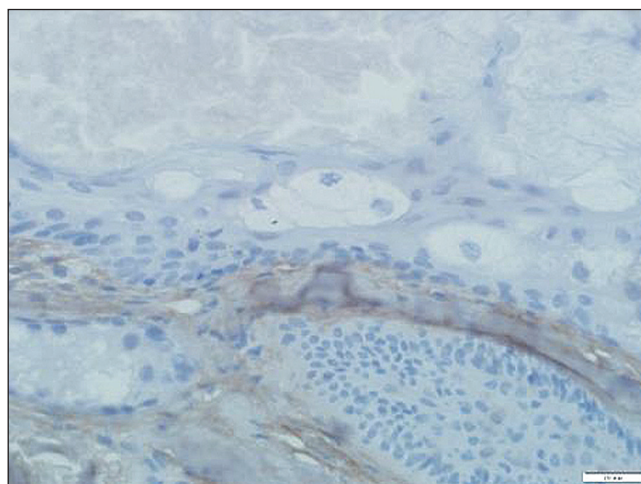


Рис. 12. Иммуногистохимическая картина до и после курса фотодинамической терапии. Маркер Col-3, x200.

Fig. 12. Immunohistochemical picture before and after the course of photodynamic therapy. Col-3 marker, x200.

отёка или гиперемии не наблюдалось. Таким образом, признаков воспаления, ожога не найдено.

Подэтап 1Б. При исследовании гистологической картины до нанесения геля (**рис. 3**) со Сферометаллохлорином™ эпидермис и дерма интактны. Через 15 мин экспозиции (**рис. 4**) заметно скопление суданположительного материала в придатках кожи; кроме того, наблюдается его распространение рядом с волосными фолликулами в интерстиций дермы. Через 30 мин экспозиции (**рис. 5**) отмечается распространение суданположительного материала в интерстиции в виде мелких капель по ходу коллагеновых волокон на глубину до подкожно-жировой клетчатки. Через 45 мин экспозиции в препарате визуализируются крупные сформированные липидные капли в дерме и более интенсивно прокрашенные липидные капли в подкожно-жировой клетчатке.

На основе полученных данных можно сделать вывод, что оптимальным временем экспозиции геля с фотосенсибилизатором является 30 мин, поскольку на этом

этапе гель проникает в дерму по ходу коллагеновых волокон на глубину до подкожно-жировой клетчатки, что является обязательным условием для проведения процедуры ФДТ.

Второй этап исследования

Подэтап 2А. Гистологическое исследование показало, что сразу после воздействия ФДТ (**рис. 6**) в коже обнаруживались единичные лейкоциты в толще эпидермиса и на его поверхности; ядра клеток эпидермиса и их цитоплазма на данном участке были набухшие, сосочки дермы несколько сглажены, рыхлая волокнистая соединительная ткань сосочкового слоя дермы отёчна. На третий день (**рис. 7**) после процедуры отмечено уменьшение количества набухших ядер в эпидермисе, заметны мелкоочаговые кровоизлияния в сетчатом слое дермы с перифокальной сосудистой реакцией и слабовыраженным отёком сетчатого слоя дермы. Спустя 20 дней (**рис. 8**) после воздействия заметна

умеренная пролиферация клеток эпидермиса и дермы. Отмечается уплотнение коллагеновых волокон сетчатой дермы. Патологических изменений в эпидермисе, дерме, придатках кожи не обнаружено.

Таким образом, воздействие на кожу человека длиной волны 660 нм в течение 30 мин с использованием фотосенсибилизатора Сферометаллохлорина™ является безопасным и не приводит к развитию патологических реакций.

Подэтап 2Б. По данным гистологического исследования (**рис. 9**), до процедур визуализировались тонкий ороговевающий эпидермис, сальные железы, небольшая лимфогистиоцитарная инфильтрация, толстые коллагеновые волокна; после курса процедур усилился ангиогенез, появился инфильтрат из лимфогистиоцитарных клеток.

При иммуногистохимическом исследовании (**рис. 10–12**) экспрессии маркера Ki-67, отвечающего за пролиферацию клеток, до курса процедур получили единичные положительно окрашенные ядра (0,1%). После курса процедур обнаружены не только эпителиальные клетки, но и единичные макрофаги в периваскулярной зоне (Ki-67 0,1%), т.е. в результате процедуры ФДТ произошла активация макрофагов. Патологической пролиферации клеток не обнаружено.

При оценке результатов иммуногистохимического исследования маркера коллагена I типа полуколичественным методом до курса процедур получена экспрессия в 2 балла, после курса ФДТ — 4 балла, для коллагена III типа — 4 и 2 балла соответственно.

Анализируя полученные данные, можно предположить, что за счёт активации макрофагов, которые выделяют матриксные металлопротеазы, происходит избирательное расщепление коллагена III типа, который впоследствии трансформируется в коллаген I типа.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным гистологического исследования, воздействие излучением 660 нм на слизистую оболочку полости рта крысы не вызывает каких-либо отклонений от нормы; при воздействии излучением 660 нм с использованием фотосенсибилизатора на кожу заушной области женщин появляются небольшая отёчность и набухание ядер эпидермиса, которые полностью разрешаются через 20 дней; кроме того, зафиксировано утолщение коллагеновых волокон. Это позволяет сделать вывод о безопасности данной процедуры.

По данным гистологического исследования с окраской Суданом III, проникновение топического средства с 0,4% Сферометаллохлорином™ на 15-й мин недостаточно, на 30-й мин является оптимальным,

а на 45-й мин препарат собирается в более крупные капли. В результате проведения курса процедур в режиме 1 раз в 7 дней, № 5 происходит активация макрофагов, которые выделяют матриксные металлопротеазы, расщепляющие избирательно коллаген III типа, который впоследствии трансформируется в коллаген I типа. Кроме того, по данным иммуногистохимического исследования экспрессии маркера пролиферации клеток Ki-67, процедура ФДТ является безопасной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Излучение длиной волны 660 нм в процедурах ФДТ является полностью безопасным, не вызывает патологических изменений в коже. Используемый в качестве фотосенсибилизатора гель, содержащий 0,4% Сферометаллохлорин™, хорошо проникает в дерму, при этом оптимальное время экспозиции составляет 30 мин. Курс процедур ФДТ является безопасным, эффективным методом; вызывает ремоделирование дермы. ФДТ с использованием излучения 660 нм и Сферометаллохлорина™ в качестве фотосенсибилизатора можно рекомендовать для использования в практическом здравоохранении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Спонсором исследования была компания ООО “Национальная компания красоты”.

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

Участие авторов. Круглова Л.С., Суркичин С.И. — концепция и дизайн статьи; Грязева Н.В., Холупова Л.С. — написание текста статьи; Майоров Р.Ю. — редактирование и оформление статьи для публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFO

Funding source. The research was sponsored by the National Beauty Company LLC.

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

Author contribution. Kruglova L.S., Surkichin S.I. — concept and design of the article; Gryazeva N.V., Kholupova L.S. — writing the text of the article; Mayorov R.Yu. — editing and formatting the article for publication. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saini R., Lee N.V., Liu K.Y., Poh C.F. Prospects in the application of photodynamic therapy in oral cancer and premalignant lesions // *Cancers (Basel)*. 2016. Vol. 8, N 9. P. 83. doi: 10.3390/cancers8090083
2. Wang S.S., Chen J., Keltner L., et al. New technology for deep light distribution in tissue for phototherapy // *Cancer J*. 2002. Vol. 8, N 2. P. 154–163. doi: 10.1097/00130404-200203000-00009
3. Lane N. New light on medicine // *Scientific American*. 2003. Vol. 288, N 1. P. 38–45. doi: 10.1038/scientificamerican0103-38
4. Swartling J., Ho`glund O.V., Hansson K., et al. Online dosimetry for temoporfin-mediated interstitial photodynamic therapy using the canine prostate as model // *J Biomed Opt*. 2016. Vol. 21, N 2. P. 028002. doi: 10.1117/1.JBO.21.2.028002

REFERENCES

1. Saini R, Lee NV, Liu KY, Poh CF. Prospects in the application of photodynamic therapy in oral cancer and premalignant lesions. *Cancers (Basel)*. 2016;8(9):83. doi: 10.3390/cancers8090083
2. Wang SS, Chen J, Keltner L, et al. New technology for deep light distribution in tissue for phototherapy. *Cancer J*. 2002;8(2):154–163. doi: 10.1097/00130404-200203000-00009
3. Lane N. New light on medicine. *Scientific American*. 2003;288(1):38–45. doi: 10.1038/scientificamerican0103-38
4. Swartling J, Ho`glund OV, Hansson K, et al. Online dosimetry for temoporfin-mediated interstitial photodynamic therapy using the canine prostate as model. *J Biomed Opt*. 2016;21(2):028002. doi: 10.1117/1.JBO.21.2.028002

5. Swartling J, Axelsson J, Ahlgren G, et al. System for interstitial photodynamic therapy with online dosimetry: first clinical experiences of prostate cancer // *J Biomed Opt*. 2010. Vol. 15, N 5. P. 058003. doi: 10.1117/1.3495720
6. Skovsen E., Snyder J.W., Lambert J.D., et al. Lifetime and diffusion of singlet oxygen in a cell // *J Phys Chem B*. 2005. Vol. 109, N 18. P. 8570–8573. doi: 10.1021/jp051163i
7. Josefsen L.B., Boyle R.W. Photodynamic therapy and the development of metal-based photosensitisers // *Met Based Drugs*. 2008. Vol. 2008. P. 276109. doi: 10.1155/2008/276109

ОБ АВТОРАХ

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

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

Грязева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3437-5233>;
eLibrary SPIN: 1309-4668;
e-mail: tynrik@yandex.ru

Холупова Людмила Сергеевна, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2781-4587>;
e-mail: karsekals@gmail.com

Майоров Роман Юрьевич, клинический ординатор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1911-6743>;
e-mail: roman1396@bk.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

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

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

Natalya V. Gryazeva, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3437-5233>;
eLibrary SPIN: 1309-4668;
e-mail: tynrik@yandex.ru

Lyudmila S. Kholupova, MD, Assistant Lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2781-4587>;
e-mail: karsekals@gmail.com

Roman Yu. Mayorov, MD, Clinical Resident;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1911-6743>;
e-mail: roman1396@bk.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64052>

Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelova (МОДВ основано 4 октября 1891 г.) Бюллетень заседания МОДВ № 1141

© А.Б. Яковлев

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва,
Российская Федерация

19 января 2021 года состоялось очередное, 1141-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelova. В повестке дня были следующие вопросы: прием в члены МОДВ, разбор 3 клинических случаев, заслушивание научных докладов.

Ключевые слова: МОДВ; хроника

Для цитирования:

Яковлев А.Б. Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelova (МОДВ основано 4 октября 1891 г.). Бюллетень заседания МОДВ № 1141 // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 2. С. 197–200.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63506>

Рукопись получена: 05.03.2021

Рукопись одобрена: 19.04.2021

Опубликована: 12.07.2021

Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Dermatovenereology and Cosmetology Society (MDCS was founded on October 4, 1891) Bulletin of the MDCS meeting N 1141

© Alexander B. Yakovlev

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

On January 19, 2021, the regular, 1141st meeting of the Moscow Dermatovenereology and Cosmetology Society named after A.I. Pospelova. The agenda included the following issues: admission to membership in the MDCS, analysis of 3 clinical cases, hearing of scientific reports.

Keywords: MDCS, chronicle

For citation:

Yakovlev AB. Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Dermatovenereology and Cosmetology Society (MDCS was founded on October 4, 1891). Bulletin of the MDCS meeting N 1141. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(2):197–200. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63506>

Received: 05.03.2021

Accepted: 19.04.2021

Published: 12.07.2021

ОТ РЕДАКЦИИ

19 января 2021 года состоялось очередное, 1141-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова.

В связи с ухудшением эпидемиологической обстановки заседание проводилось в удалённом формате. На заседании присутствовало 94 участника.

В Президиуме конференции: Председатель Правления МОДВ проф. О.Ю. Олисова, проф. Е.С. Снарская, доцент, учёный секретарь Общества А.Б. Яковлев.

В Повестке заседания были следующие вопросы:

1. Приём в члены МОДВ.
2. Клинические случаи:

Псориазическая эритродермия и миелодиспластический синдром (Шатохина Е.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., ЦГМА);

Клинические случаи болезни Девержи (Рувина П.М., Теплюк Н.П., Шимановский Н.Л., Игнатьев Д.В.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, РГНИМУ им. Н.И. Пирогова);

Атипичная симптоматика и экстрагенитальная локализация сифилидов при ранних формах сифилиса (Большенко Н.В.; МОККВД).

3. Научные доклады:

Терапия диссеминированной формы кольцевидной гранулёмы (Пугнер А.С.; ГНЦДК);

Обзор современных методов терапии инверсных акне (Пирогова А.С., Теплюк Н.П.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).

ПРИЁМ НОВЫХ ЧЛЕНОВ

В РЯДЫ МОДВ

На членство в МОДВ 19.01.2021 было подано 4 заявления от сотрудников и ординаторов Московских дерматовенерологических кафедр (КДЦ ГНЦДК; 1 студент Первого МГМУ им. И.М. Сеченова).

Учёный секретарь МОДВ доцент А.Б. Яковлев зачитал список кандидатов в члены МОДВ.

Голосование проводилось открыто единым списком. Участвовало 63 члена МОДВ: подано голосов «за» — 63, против — нет, воздержавшихся — нет.

Список новых членов МОДВ утверждается единогласно.

Казначей МОДВ Максимов Иван Сергеевич выступил с информацией о новых правилах учёта поступления членских взносов в РОДВК. Ежегодный отчёт о поступлении членских взносов осуществляется до 31 марта.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ПОВЕСТКИ ДНЯ ЗАСЕДАНИЯ

Псориазическая эритродермия и миелодиспластический синдром (Шатохина Е.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.; ЦГМА)

Миелодиспластический синдром (МДС) — гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, для которых характерны общие признаки: цитопения, дисмиелопоэз, высокая частота трансформации в острый лейкоз. Это своеобразный «тлеющий» лейкоз.

Частота встречаемости этой патологии — $4\text{--}5 \times 10^5$ случаев в год; 80% пациентов старше 60 лет.

В основе патогенеза МДС лежит подавление костного мозга аутореактивными CD8+Т-клетками. Последние вырабатывают цитокины, активирующие апоптоз через Fas-рецептор (сигнальный путь TRAIL). Из-за усиленной экспрессии активаторов активируются отдельные звенья врождённого иммунитета (TLR-сигнальный путь). Аутореактивные Т-клетки способны уклоняться от иммунной системы путём активации PD-L1-сигнального пути.

В патогенезе псориаза также участвуют аутореактивные Т-клетки, мигрирующие в кожу с высвобождением провоспалительных цитокинов.

Наиболее вероятный сценарий развития патологического процесса при псориазе на фоне МДС — формирование эритродермии. В таких случаях наиболее эффективными методиками лечения являются быстродействующие циклоспорин и инфликсимаб. Несколько медленнее развивается положительный эффект при использовании ацитретина и метотрексата.

Псориаз может выступать и в роли паранеопластического процесса. В этом плане были даже трудности с интерпретацией гистологических препаратов кожи, в которых не было типичных для псориаза явлений — акантоэпителиальных выростов, паракератоза, микроабсцессов Мунро.

Приведён клинический случай сочетания МДС и псориаза в состоянии эритродермии. Агрессивное течение псориазической эритродермии было связано с наличием второго тяжёлого, в данном случае гематологического, заболевания.

Руководства и рекомендации не заменяют необходимость совместного принятия решений.

Клинические случаи болезни Девержи (Рувина П.М., Теплюк Н.П., Шимановский Н.Л., Игнатьев Д.В.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, РГНИМУ им. Н.И. Пирогова).

Болезнь Девержи (красный отрубевидный волосяной лишай, *pityriasis rubra pilaris*) — относительно

редкий многофакторный воспалительный дерматоз с фолликулярными папулами и/или красновато-оранжевой эритродермией с отграниченными островками визуально здоровой кожи и ладонно-подошвенным гиперкератозом.

Представлены 2 пациента.

Пациент № 1, 69 лет, с жалобами на высыпания по всему кожному покрову.

Диагноз болезни Девержи был установлен клинически и подтверждён гистологически. Назначались раствор Тимодепрессина внутримышечно, дезинтоксикационные растворы, метотрексат, фосфолипиды, ПУВА — с кратковременным эффектом. От ретиноидов отказывался.

Пациент № 2, 53 года, с жалобами на высыпания по всему кожному покрову и незначительным зудом.

В течение нескольких месяцев проводилась дифференциальная диагностика, обсуждались диагнозы розового лишая, токсидермии, многоформной экссудативной эритемы. Для лечения применялись дексаметазон внутримышечно, антигистамины, наружные глюкокортикоиды. После гистологического исследования — диагноз болезни Девержи; иммуногистохимически исключена лимфома кожи. Лечение проводилось препаратами Метипред, метотрексат.

Атипичная симптоматика и экстрагенитальная локализация сифилидов при ранних формах сифилиса (Большенко Н.В.; МОККВД)

Сифилис — хроническое системное венерическое инфекционное заболевание с поражением кожи, слизистых оболочек, внутренних органов, костей, нервной системы, вызываемое бактериями вида *Treponema pallidum* (бледная трепонема), отличающееся стадийным, рецидивирующим, прогрессивным течением.

Большинство заражений происходит от людей, которые не знают о своей болезни.

Автор подробно остановилась на диагностике сифилиса и клинических проявлениях раннего активного периода заболевания.

Целью настоящей работы явилось изучение возможности внедрения молекулярно-генетических методов в алгоритм диагностики сифилиса с учётом особенностей половых контактов.

Использовали методы полимеразной цепной реакции и НАСБА — современный молекулярно-биологический способ ранней диагностики и контроля эффективности лечения заболеваний, передающихся половым путём, по РНК (амплификация рибосомальной РНК).

Пациент № 1, 28 лет. Особенность настоящего случая заключалась в болезненности в области уздечки поло-

вого члена, без инфильтрата в основании, но с положительными реакциями.

У пациента положительные реакции непрямого гемагглютинации и результаты иммуноферментного анализа, отрицательны — антикардиолипиновый тест. РНК и ДНК *Treponema pallidum* обнаружены.

Пациентка № 2, 25 лет, контакт пациента № 1, ощущала боль при глотании. ДНК *Treponema pallidum* обнаружена в отделяемом с миндалин, влагалища, прямой кишки.

НАУЧНЫЕ ДОКЛАДЫ

Терапия диссеминированной формы кольцевидной гранулёмы (Пугнер А.С.; ГНЦДК)

Кольцевидная гранулёма — доброкачественное заболевание кожи, клинически проявляющееся кольцевидно расположенными папулами, а патоморфологически — гранулематозным воспалением.

Описана Генри Крокером. Распространённость — 0,1–0,4% всей дерматологической патологии. Чаще болеют женщины и дети.

В патогенезе — гиперчувствительность замедленного Th1-типа.

Кроме классической формы, у детей часто наблюдается подкожная в виде узлов, крайне редко встречаются перфорирующая, дугообразная и генерализованная (16%) формы.

Методики терапии не отработаны. Применяются пентоксифиллин, амоксициллин, доксициклин, ПУВА, УФБ-311 нм, фотодинамическая терапия (при локализованных формах), биологические препараты (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, секукинумаб), метотрексат, апремиласт, топические глюкокортикостероиды (тГКС). В России кроме тГКС применяют ингибиторы кальциневрина, ретинол, токоферол, изотретиноин, узкополосную УФБ-терапию, инфракрасный лазер.

Обзор современных методов терапии инверсных акне (Пирогова А.С., Теплюк Н.П.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Инверсные акне (синдром фолликулярной окклюзии) — воспалительное рецидивирующее заболевание кожи волосистой части головы, реже паховой, перианальной и подмышечной областей, характеризующееся образованием абсцессов с последующим формированием рубцов.

Из нозологий к инверсным акне относят суппуративный (рецидивирующий) гидраденит, абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит волосистой части головы Гоффмана (АППГ), декальвирующий фолликулит Кинко.

Манифестирует после пубертатного периода. Узлы локализуются в местах апокриновых потовых желёз. Первично процесс начинается в области infundibulum. Именно здесь происходит закупорка роговой пробкой и развитие порочных кругов воспаления с участием микробиоты. Далее процесс хронизируется, заживление идёт с образованием шнуровидных рубцов.

Стадии по Hurley:

- 1) образование воспалительных узлов без рубцевания;
- 2) узлы с начинающимся рубцеванием;
- 3) диффузный процесс с отсутствием в очагах поражения участков неповреждённой кожи.

Основные методы рутинной терапии: системные и топические антибиотики (клиндамицин и рифампицин), тетрациклины.

Из группы ретиноидов используются алитретиноин, изотретиноин, ацитретин (чаще используют за рубежом).

В составе адъювантной противовоспалительной терапии применяют тГКС, дапсон, циклоспорин А; комбинированные оральные контрацептивы, спиронолактон, метформин, ботулинический токсин.

Доказана эффективность препаратов группы ингибиторов ФНО- α — инфликсимаба, адалимумаба.

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

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv65224>

Фотогалерея. Саркоидоз (часть 1)

© Е.С. Снарская, Н.П. Теплюк

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

Саркоидоз (син.: болезнь Бенье–Бека–Шауманна, доброкачественный гранулематоз, хронический эпителиоидно-клеточный ретикулоэндотелиоз) — мультисистемное заболевание из группы гранулематозов неизвестной этиологии, морфологической особенностью которого является развитие эпителиоидно-клеточных гранулём без казеозного некроза с процессами дистрофии, деструкции и фиброзирования в тканях различных органов. С учётом разнообразия клинических поражений выделяют три основные формы — внегрудную, внутригрудную, смешанную (генерализованную).

Ключевые слова: гранулематоз; саркоидоз кожи; типичные и атипичные варианты.

Для цитирования:

Снарская Е.С., Теплюк Н.П. Фотогалерея. Саркоидоз (часть 1) // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 2. С. 201–206.
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv65224>

Рукопись получена: 20.04.2021

Рукопись одобрена: 20.04.2021

Опубликована: 12.07.2021

Photogallery. Sarcoidosis (part 1)

© Elena S. Snarskaya, Natalia P. Teplyuk

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

Sarcoidosis (synonym: Benier–Beck–Schaumann disease, benign granulomatosis, chronic epithelioid cell reticulendotheliosis) — is a multisystem disease from the group of granulomatosis, of unknown etiology, the morphological feature of which is the development of epithelioid cell granulomas without caseous necrosis fibrosis in the tissues of various organs. Taking into account the variety of clinical lesions, there are three main forms: extrathoracic, intrathoracic, mixed (generalized).

Keywords: granulomatosis; skin sarcoidosis; typical and atypical variants.

For citation:

Snarskaya ES, Teplyuk NP. Photogallery. Sarcoidosis (part 1). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(2):201–206.
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv65224>

Received: 20.04.2021

Accepted: 20.04.2021

Published: 12.07.2021

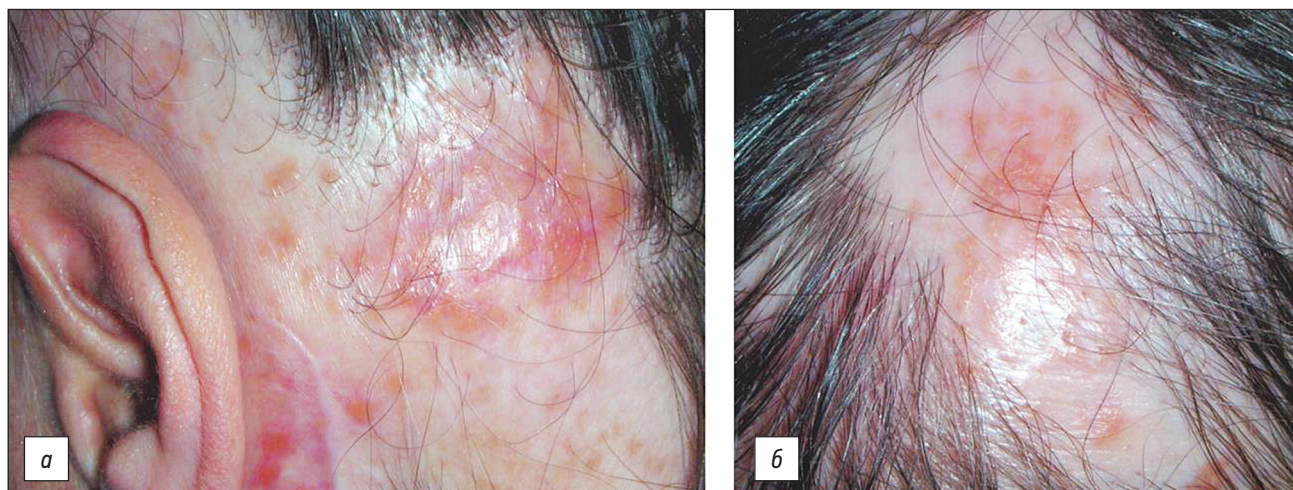


Рис. 1. Больная П., 34 года: *a* — мелкоузелковый саркоид Бека в сочетании с рубцовой формой саркоидоза; *б* — фрагмент участка рубцовой атрофии на волосистой части головы с элементами мелкоузелкового саркоида, симптом псевдопеллады Брока.

Fig. 1. Patient P., 34 years old: *a* — Beck's small-nodular sarcoid in combination with cicatricial form of sarcoidosis; *b* — the same patient, a fragment of a site of cicatricial atrophy on the scalp with elements of a small-nodular sarcoid, a symptom of Broca's pseudopellias.



Рис. 2. Больная И., 56 лет. Мелкоузелковый саркоид Бека. Множественные высыпания на коже лица.

Fig. 2. Patient I., 56 years old. Beck's small-nodular sarcoid. Multiple rashes on the skin of the face.



Рис. 3. Больной Я., 37 лет. Множественный мелкоузелковый саркоид Бека. Высыпания на коже нижних конечностей не сливаются, при пальпации плотновато-эластической консистенции, безболезненные.

Fig. 4. Patient Ya., 37 years old. Beck's multiple small-nodular sarcoid. Rashes on the skin of the lower extremities, do not merge, on palpation of a densely elastic consistency, painless.

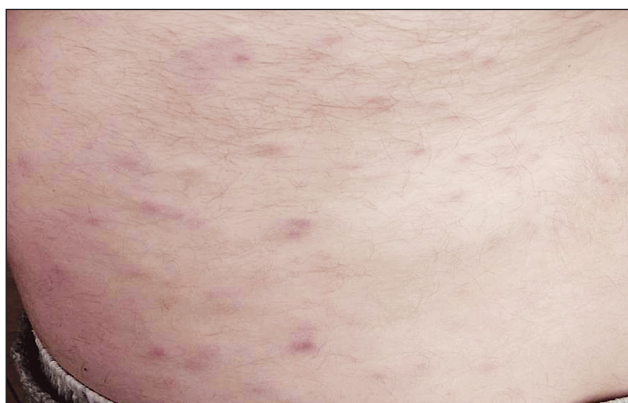


Рис. 4. Больной Л., 37 лет. Множественный мелкоузловый саркоид Бека. Высыпания на коже туловища не сливаются, при пальпации плотновато-эластической консистенции, безболезненные.

Fig. 4. Patient L., 37 years old. Beck's multiple small-nodular sarcoid. Rashes on the skin of the trunk, do not merge, on palpation of a densely elastic consistency, painless.



Рис. 5. Больная Б., 28 лет. Распространённый глубокий подкожный и крупноузловый саркоид Бека туловища и верхних конечностей.

Fig. 5. Patient B., 28 years old. Widespread deep subcutaneous and large-nodular Beck's sarcoid of the trunk and upper extremities.



◀ **Рис. 6.** Больная Д., 56 лет. Крупноузловый саркоид Бека. Отличается немногочисленными полушаровидными и плоскими узелками диаметром до 0,8–1 см, фиолетово-розового, иногда бурого цвета, с гладкой поверхностью, при регрессе которого на поверхности появляются телеангиэктазии. Обычно регресс начинается с центральной части и заканчивается рубцовой атрофией.

◀ **Fig. 6.** Patient D., 56 years old. Beck's large nodular sarcoid. It is distinguished by the presence of a few hemispherical and flat nodules with a diameter of 0.8–1 cm of violet-pink, sometimes brown color with a smooth surface, with regression of which, telangiectasias appear on the surface. Usually, regression begins in the central part and ends with cicatricial atrophy.



Рис. 7. Больная П., 61 год: *а* — диффузно-инfiltrативный саркоид Бека по типу ознобленной волчанки Бенье–Теннессона. Представляет собой сочетание крупноузловой и диффузно-инfiltrативной форм саркоидов. Локализуется на коже носа и прилегающих зон щёк (бабочка, как при красной волчанке), а также в области ушных раковин, подбородка, лба, реже пальцев кистей и стоп; *б* — фрагмент щеки: выраженный инfiltrат и телеангиэктазии. Процесс обостряется в холодное время года. Регресс высыпаний оставляет рубцовую атрофию.

Fig. 7. Patient P., 61 years old: *a* — diffuse-infiltrative Beck's sarcoid according to the type of Bénier-Tennesson's lupus fever. It is a combination of large-nodular and diffuse-infiltrative forms of sarcoids. It is localized on the skin of the nose and adjacent areas of the cheeks (butterfly as in lupus erythematosus), as well as in the area of the auricles, chin, forehead, less often fingers and toes; *b* — fragment of the cheek: pronounced infiltration and telangiectasia. The process intensifies in the cold season. Regression of the rash leaves cicatricial atrophy.



Рис. 8. Больная Н., 27 лет: *а* — крупноузелковый и мелкоузелковый саркоид Бека. Характеризуется образованием гладких плотных красновато-фиолетовых узелков диаметром от 2–7 мм до 2–3 см, локализирующихся на коже лица и туловища; *б* — фрагмент кожи с элементом мелкоузелкового саркоида Бека; *в* — фрагмент кожи внутренней поверхности верхней руки с элементом мелкоузелкового саркоида Бека; *г* — фрагмент кожи туловища с элементом крупноузелкового саркоида Бека.

Fig. 8. Patient N., 27 years old: *a* — large-nodular and small-nodular Beck's sarcoid. It is characterized by the formation of smooth dense reddish-violet nodules with a diameter of 2–7 mm to 2–3 cm, localized on the skin of the face and trunk; *b* — fragment of Beck's small-nodular sarcoid; *v* — fragment of Beck's small-nodular sarcoid of the skin of the inner surface of the upper arm; *z* — a fragment of Beck's large-nodular sarcoid of the trunk skin.



Рис. 9. Больная Д., 34 года: *а* — мелкоузелковый саркоид Бека: поражение кожи лица; *б* — положительный симптом «яблочного желе» при диаскопии.

Fig. 9. Patient D., 34 years old: *a* — Beck's small-nodular sarcoid: facial skin lesions; *b* — positive symptom of "apple jelly" during diascopy.

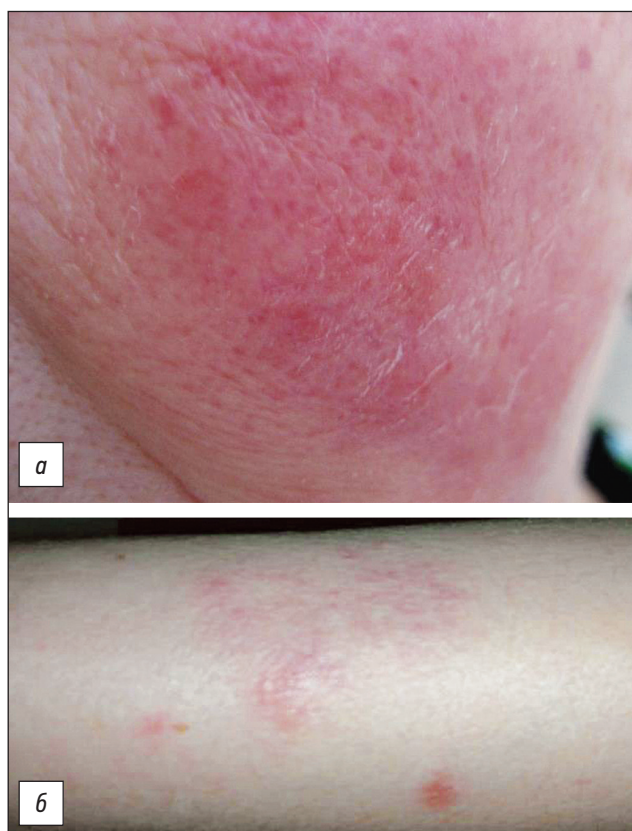


Рис. 10. Больная Ж., 54 года: *a* — диффузно-инфильтративный саркоид Бека. Характеризуется образованием бляшек на коже лица, чаще в области щёк, носа, реже на туловище в виде плоской инфильтративной бляшки фиолетово-розового цвета диаметром 5–6 см и более. Феномен «пылинок» положительный; *b* — глубокий подкожный саркоид Дарье–Русси: высыпания в виде инфильтратов на коже верхней конечностей.

Fig. 10. Patient J., 54 years old: *a* — diffuse-infiltrative Beck's sarcoid. It is characterized by the formation of plaques on the skin of the face, more often in the cheeks, less often on the body in the form of a flat infiltrative plaque of violet-pink color with a diameter of 5–6 cm or more. The phenomenon of "dust particles" is positive; *b* — deep subcutaneous sarcoid of Darier–Russi: rash in the form of infiltrates on the skin of the upper extremities.



Рис. 12. Больная Е., 26 лет. Крупноузелковый саркоид Бека. Единичный очаг на коже лба.

Fig. 12. Patient E., 26 years old. Beck's large nodular sarcoid. A single lesion on the skin of the forehead.



Рис. 11. Больная Т., 66 лет. Атипичный вариант саркоидоза: ангиолюпоид Брока–Потрие. Отличается одиночной мягкой, слегка возвышающейся бляшкой синюшно-красного цвета диаметром 2–3 см с множественными телеангиэктазиями на поверхности. Локализуется почти исключительно на коже носа. Может спонтанно разрешаться.

Fig. 11. Patient T., 66 years old. Atypical variant of sarcoidosis: Broca-Potrie's angioliupoid. It is distinguished by a single soft, slightly towering cyanotic-red plaque with a diameter of 2–3 cm with multiple telangiectasias on the surface. It is localized almost exclusively on the skin of the nose. May resolve spontaneously.



Рис. 13. Больная Ю., 68 лет. Неспецифические кожные проявления саркоидоза в виде перфорирующей формы кольцевидной гранулёмы. Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов.

Fig. 13. Patient Y., 68 years old. Nonspecific skin manifestations of sarcoidosis in the form of a perforating form of annular granuloma. Sarcoidosis of the intrathoracic lymph nodes.



Рис. 14. Больная П., 71 год: *a* — глубокий подкожный саркоид Дарье–Русси. Симметричное поражение обеих щёк, кожи носа. Характеризуется поражением гиподермы, где образуются крупные безболезненные узлы диаметром до 5 см, кожа над которыми постепенно приобретает розоватую окраску, процесс спайки с кожей даёт симптом «апельсиновой корки», слияние узлов — симптом «булыжной мостовой»; *б* — фрагмент кожи щеки: стойкие телеангиэктазии при глубоком подкожном саркоиде Дарье–Русси.

Fig. 14. Patient P., 71 years old: *a* — deep subcutaneous sarcoid Darier–Russi. Symmetrical lesion of both cheeks, nasal skin. It is characterized by a lesion of the hypodermis, where large painless nodes with a diameter of up to 5 cm are formed, the skin over which gradually acquires a pinkish color, when soldering to the skin, the symptom of "orange peel" appears, and when the nodes merge, the symptom of "cobblestone pavement" appears; *b* — fragment of the cheek skin: persistent telangiectasias with deep subcutaneous sarcoid Daria–Russi.



Рис. 15. Больная С., 45 лет. Неспецифические кожные проявления саркоидоза в виде перфорирующей формы кольцевидной гранулёмы на коже височной области. Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов. Диссеминированные множественные очаги на коже лица, груди, верхних конечностей. Высыпания в виде кольцевидных элементов от 2 до 5 см в диаметре, при этом центральная зона с фибриноидными наслоениями и эрозивно-язвенной поверхностью внутри.

Fig. 15. Patient S., 45 years old. Nonspecific skin manifestations of sarcoidosis in the form of a perforating granuloma annular on the skin of the temporal region. Sarcoidosis of the intrathoracic lymph nodes. Disseminated multiple lesions on the skin of the face, chest, upper limbs. Eruptions in the form of annular elements from 2 to 5 cm in diameter, while the central zone with fibrinoid layers, under which the erosive and ulcerative surface.



Рис. 16. Больной Т., 31 год. Мелкоузелковый саркоид Бека. Множественные высыпания на коже туловища.

Fig. 16. Patient T., 31 years old. Beck's small-nodular sarcoid. Multiple eruptions on the skin of the trunk.

Российский журнал кожных и венерических болезней

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал



Периодичность:

- 6 номеров в год;
- дополнительные выпуски для конгрессов и конференций.

Выберите удобный способ подписки:

- на сайте издания: заполните форму, оплатите подписку, ждите свой первый подписной номер;
- в издательстве: позвоните по телефону +7(495)409-83-39, либо напишите запрос на подписку в свободной форме на e-mail: podpiska@eco-vector.com;
- через подписные агентства:

Объединённый каталог «Пресса России»
сайт <https://www.ppressa-rf.ru>, <https://www.akc.ru>
Подписной индекс — E81599;

ООО «Урал-Пресс» сайт: <http://www.ural-press.ru>;

ООО «Информнаука» сайт: <http://informnauka.com>;

ООО «Руспресса», тел.: +7(495)651-82-19;

ООО «Прессинформ» (Санкт-Петербург), тел.: +7(812)786-81-19, e-mail: podpiska@crp.spb.ru;

Creative Service Band Communication & Subscription Agency (г. Москва),
тел.: +7(499)685-1330, сайт: <https://periodicals.ru>;

- через Научную электронную библиотеку eLibrary.ru: найдите издание по названию и следуйте инструкции.

Будьте в курсе
наших новостей

ВКонтакте



FaceBook



Instagram



Оформить подписку на другие научные журналы
издательства «Эко-Вектор»



Выбрать курсы для авторов и членов редакций научных
журналов в Академии «Эко-Вектор»



Узнать больше о портале для размещения
и профессионального ведения научных журналов



Выбрать и подписаться на базы данных
для научных исследований

