

Научно-практический журнал

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

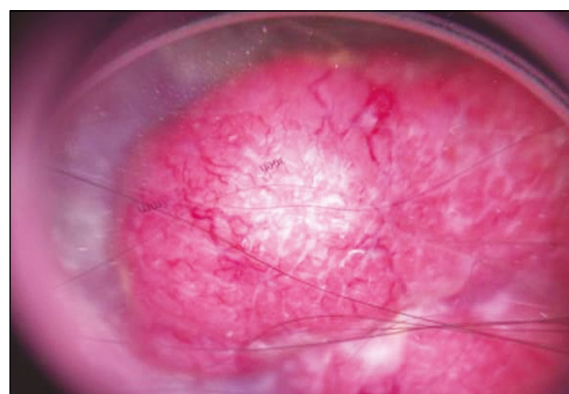
Том 24

4.2021

RUSSIAN JOURNAL OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Vol. 24

4.2021



Множественная цилиндрома кожи головы (стр. 329)

Витамин D и дерматозы

**Ингибитор ИЛ-17 в лечении псориаза
ногтей**

Укусы жуков-нарывников

**130 лет Московскому обществу
дерматовенерологов и косметологов**

ISSN 1560-9588



9 771560 958001

www.eco-vector.com

УЧРЕДИТЕЛЬ

- ОАО «Издательство "Медицина"»

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

ИЗДАТЕЛЬ

ОАО «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

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

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией

Игорь Александрович Скляник
E-mail: 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)
- ПИНЦ
- 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
Верстка, обработка графического материала: С.М. Мешкорудникова

Сдано в набор 19.12.2021
Подписано в печать 01.02.2022
Формат 60×88%. Печать офсетная.
Печ. л. 12,5. Усл. печ. л. 11,6.
Уч.-изд. л. 6,8. Тираж 500 экз.
Заказ № 2-1144-1v

© ООО «Эко-Вектор Ай-Пи», 2021

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

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Том 24 | Выпуск 4 | 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

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

EDITORIAL

Executive editor

Igor A. Sklyanik
E-mail: 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

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: December 19, 2021
Signed to the press: January 01, 2022
Format 60×88 1/8. Offset printing.
Printed sheet 12.5.
Circulation of 500 copies.

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

RUSSIAN JOURNAL OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Volume 24 | Issue 4 | 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 Gierler** (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.Ю. Вертиева, К.С. Теплякова

Множественная цилиндрома кожи головы 329

ДЕРМАТОЛОГИЯ

К.Ю. Молодых, Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский

Взаимосвязь себорейного дерматита с поражением кожи лица с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. 335



О.Ю. Олисова, В.О. Никурадзе, М.А. Королева

Ингибиторы ИЛ-17А в лечении псориаза ногтей 347



Е.А. Морозова, Е.В. Курдюкова

Взаимосвязь между уровнем витамина D в крови и некоторыми болезнями кожи. 355

Е.С. Снарская, Т.С. Русина

Современные представления о патогенезе и лечении эритематозно-телеангиэктатического субтипа розацеа. 367

Е.В. Бакуров

Современные подходы к лечению атопического дерматита: обзор литературы 375

О.Ю. Олисова, Н.П. Теплюк, А.Р. Тавитова, Л.Ф. Шапилова

Укусы жуков-нарывников: клинический случай 387



Е.С. Снарская, Н.Г. Кочергин, Е.В. Галактионова, К.А. Вовденко

Буллёзный пемфигоид беременных: клиника, диагностика, лечение. 395

КОСМЕТОЛОГИЯ

И.И. Грибанов

Миниинвазивная сочетанная техника нитевой имплантации, включающая применение лифтинговых нитей из полидиоксанона и сополимера из полимолочной кислоты и поликапролактона и армирующих нитей из 100% полимолочной кислоты 405

ХРОНИКА

А.Б. Яковлев

Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова (МОДВ основано 4 октября 1891 г.). Бюллетень конференции МОДВ, посвящённой 130-летию создания Московского общества дерматовенерологов имени А.И. Пospelова 415

ФОТОГАЛЕРЕЯ

Н.П. Теплюк, А.А. Лепехова

Фотогалерея. Эритемы 421



— в открытом доступе на сайте журнала

CONTENTS

DERMATOONCOLOGY

E.Yu. Vertieva, K.S. Teplyakova

Multiple cylindroma of the scalp 329

DERMATOLOGY

K.Yu. Molodykh, E.R. Araviiskaia, E.V. Sokolovskiy

The interrelation of seborrheic dermatitis with facial skin lesions with metabolic syndrome and diabetes mellitus 335



O.Yu. Olisova, V.O. Nikuradze, M.A. Koroleva

IL-17A in the treatment of nail psoriasis 347



E.A. Morozova, E.V. Kurdyukova

Relationship between the level of vitamin D in blood flow and skin dermatosis 355

E.S. Snarskaya, T.S. Rusina

Modern concepts of erythematotelangiectatic rosacea pathogenesis and treatment 367

E.V. Bakurov

Current approaches to the treatment of atopic dermatitis: a review of the literature 375

O.Yu. Olisova, N.P. Teplyuk, A.R. Tavitova, L.F. Shamilova

Blister beetle bites: a case report 387



E.S. Snarskaya, N.G. Kochergin, E.V. Galaktionova, K.A. Vovdenko

Bullous pemphigoid of pregnancy: clinical picture, diagnostics, treatment 395

COSMETOLOGY

I.I. Gribanov

Minimally invasive combined technique of thread implantation, including the use of lifting threads from polydioxanone and a copolymer of polylactic acid and polycaprolactone and reinforcing threads from 100% polylactic acid. 405

CHRONICLES

A.B. Yakovlev

Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists (MSDC was founded on October 4, 1891). Bulletin of the conference of the MSDC, dedicated to the 130th anniversary of the creation of the Moscow Society of Dermatovenereologists named after A.I. Pospelova 415

PHOTOGALLERY

N.P. Teplyuk, A.A. Lepekhova

Photogallery. Erythema 421



Open Access online

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv80212>

Клинический случай

Множественная цилиндрома кожи головы

Е.Ю. Вертиева, К.С. Теплякова

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

АННОТАЦИЯ

Цилиндрома — редкое доброкачественное эпителиальное новообразование из придатков кожи, типичной локализацией которого являются голова и шея. Патогенез заболевания неизвестен, однако сегодня принято считать, что цилиндромы развиваются из эпителиальных протоков эккринных или апокринных желёз, либо представляют собой неопластическую пролиферацию эпителиальных стволовых клеток.

Клинически цилиндрома представлена единичными или множественными гладкими отграниченными от здоровой кожи узелками и узлами бледно-розового цвета, на поверхности которых часто видны ветвящиеся сосуды.

Выделяют спорадическую, генетически не обусловленную цилиндрому, и множественную, наследуемую по ауто-сомно-доминантному типу.

При множественных цилиндромах из-за слияния и увеличения размеров узелков и узлов на коже волосистой части головы образуется поражение, внешне напоминающее тюрбан, поэтому иногда цилиндрому называют «тюрбанной опухолью».

Лечение множественной цилиндромы представляет серьёзную междисциплинарную проблему в связи с большой площадью поражения, хорошим кровоснабжением волосистой части головы и склонностью заболевания к рецидивированию. Описанные в литературе методы лечения включают иссечение традиционным хирургическим методом, электрокоагуляцию, лазер, микрографическую хирургию по Мосу.

В статье приводится редкий клинический случай развития множественной цилиндромы у молодого мужчины.

Ключевые слова: цилиндрома; множественная цилиндрома, тюрбанная опухоль.

Для цитирования:

Вертиева Е.Ю., Теплякова К.С. Множественная цилиндрома кожи головы // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 4. С. 329–334. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv80212>

Рукопись получена: 16.09.2021

Рукопись одобрена: 17.11.2021

Опубликована: 15.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv80212>

Case Report

Multiple cylindroma of the scalp

Ekaterina Yu. Vertieva, Kseniya S. Teplyakova

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

ABSTRACT

Cylindroma is a rare benign tumor derived from the skin appendages, its typical localization is head and neck. The histogenesis of the disease is unknown, cylindromas are thought to develop from the epithelial ducts of the eccrine or apocrine glands, or represent a neoplastic proliferation of epithelial stem cells.

The clinical presentation of the disease includes single or multiple smooth nodules and nodes of a pale pink color. Branching vessels are often visualized on their surface.

There are two types of this tumor: sporadic genetically not determined cylindroma and inherited in an autosomal dominant manner multiple cylindroma.

Multiple cylindroma may cause a lesion on the scalp that looks like a turban, due to the fusion and an increasing size of the nodules. Therefore, cylindroma are sometimes called a turban tumor.

The treatment of multiple cylindroma is a serious interdisciplinary problem due to the large area of the lesion, abundant blood supply to the scalp and the tendency of the disease to recur. The treatment methods described in the literature include traditional surgical excision, electrocoagulation, laser, Mohs micrographic surgery.

In this article we present a rare clinical case of a young male diagnosed with multiple cylindroma.

Keywords: cylindroma; multiple cylindroma; turban tumor.

For citation:

Vertieva EYu, Teplyakova KS. Multiple cylindroma of the scalp. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(4):329–334. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv80212>

Received: 16.09.2021

Accepted: 17.11.2021

Published: 15.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Цилиндрома — редкая доброкачественная эпителиальная опухоль из придатков кожи, происхождение которой по-прежнему остаётся спорным.

Заболевание манифестирует на втором или третьем десятке жизни; женщины заболевают в два раза чаще мужчин [1]. Выделяют спорадические цилиндромы и множественные: последние наследуются по аутосомно-доминантному типу, могут являться составной частью кожного синдрома CYLD, ранее описанного в литературе как синдром Брука–Шпиглера. В случае одиночного поражения связь с семейным анамнезом отсутствует [2].

Патогенез заболевания остаётся неизвестным. Ранее на основании сходства клеток цилиндромы с клетками эккринных потовых желёз придерживались эккринной теории происхождения опухоли [3]. Сегодня принято считать, что цилиндромы развиваются из эпителиальных протоков эккринных или апокринных желёз, либо представляют собой неопластическую пролиферацию эпителиальных стволовых клеток [4]. В литературе описана также теория происхождения цилиндром из опухоли волосяного фолликула [5].

Цилиндрома представляет собой ограниченную от эпидермиса опухоль, состоящую из цилиндрических и овальных гнезд базальных клеток в дерме, сформированных в виде мозаики. Клетки центральной части опухоли в отличие от клеток периферической части окрашены менее ярко. Опухоль окружена гиалиновой мембраной, состоящей из белков внеклеточного матрикса (включая коллаген IV и VII и ламинин-332) в базальной мембране кожи [2, 6].

Типичная клиническая картина опухоли представлена единичными или множественными гладкими, ограниченными от здоровой кожи узелками и узлами бледно-розового цвета, на поверхности которых часто видны ветвящиеся сосуды [6]. Характерной локализацией являются голова и шея, однако в литературе описаны и более редкие локализации: слуховой проход, орбитальная область, конечности, туловище [2, 7, 8].

Цилиндрома имеет выраженную тенденцию к росту и слиянию, при этом образуется характерный вид опухолевых разрастаний, так называемый «тюрган». Несмотря на то, что цилиндрома относится к доброкачественным образованиям, в редких случаях возможна малигнизация. К клиническим признакам, указывающим на злокачественную трансформацию, относят быстрый рост образования, болезненность, изменение цвета и кровоточивость [1].

Лечение множественной цилиндромы представляет собой серьёзную междисциплинарную проблему в связи с большой площадью поражения и хорошим кровоснабжением кожи волосистой части головы.

Описаны различные методы терапии данного заболевания: иссечение традиционным хирургическим

методом, электрокоагуляция, лазер, микрографическая хирургия по Мосу. При выборе метода следует учитывать распространённость поражения, локализацию, склонность заболевания к рецидивированию.

При обширном поражении кожного покрова и множественных сливающихся узлах удаление производят в несколько этапов. Следует помнить, что цилиндромы склонны к рецидивированию. В случаях рецидива предпочтение следует отдать методу микрографической хирургии по Мосу [6].

Данное заболевание требует дифференциальной диагностики с нейрофиброматозом I типа (болезнь Реклингхаузена). В отличие от цилиндромы опухолевые образования при нейрофиброматозе (кожные и подкожные нейрофибромы) имеют цвет нормальной кожи, розовато-сиреневый или коричневый, чаще всего бывают мягкой эластичной консистенции. Над подкожными нейрофибромами имеется грыжевое выпячивание, легко поддающееся вдавливанию при пальпации [9].

Представляем клинический случай множественной цилиндромы волосистой части головы.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Больной М., 27 лет, обратился в лечебно-диагностическое отделение кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на множественные образования волосистой части головы без субъективных ощущений.

Анамнез заболевания. Считает себя больным около 9 лет, когда впервые заметил появление небольшого узелка на коже волосистой части головы. Наблюдался по месту жительства с диагнозом множественной цилиндромы волосистой части головы, где проводилась периодическая электрокоагуляция новообразований с временным положительным эффектом.

Сопутствующая патология. Код по МКБ-10: F71 Умственная отсталость умеренная.

Употребление алкоголя, курение отрицает, аллергические реакции отрицает. Наследственность не отягощена.

Результаты обследования

Объективно. На момент осмотра процесс локализуется на коже волосистой части головы. Поражение кожи носит хронический подостровоспалительный характер. Высыпания представлены множеством мономорфных узелков и узлов размером от 5 мм до 5 см, полушаровидной формы с гладкой поверхностью, округлых очертаний, чётко отграниченных от окружающей кожи. Цвет образований от бледно-розового до красноватого, консистенция плотная. Субъективные ощущения отсутствуют (**рис. 1**).

Дерматоскопическое исследование: неоваскуляризация, ветвящиеся сосуды. Картина, характерная для диагноза множественной цилиндромы кожи головы (**рис. 2**).



Рис. 1. Больной М., 27 лет. Клинико-морфологическая картина множественной цилиндромы: *а* — на коже волосистой части головы узел плотной консистенции размером 5 см, полушаровидной формы, с гладкой поверхностью и чёткими границами, бледно-розового цвета; на поверхности видны ветвящиеся сосуды; *б, в* — на коже волосистой части головы множество мноморфных узелков и узлов размером от 5 мм до 3 см, плотной консистенции, полушаровидной формы, с гладкой поверхностью, чёткими границами, от бледно-розового до красноватого цвета.

Fig. 1. Patient M., 27 years old. The clinical and morphological presentations of multiple cylindroma: *a* — on the skin of the scalp, a node of dense consistency with a size of 5 cm, hemispherical shape, with a smooth surface and clear boundaries, pale pink; branching vessels are visible on the surface; *б, в* — on the skin of the scalp, many monomorphic nodules and nodes ranging in size from 5 mm to 3 cm, dense consistency, hemispherical shape, with a smooth surface, clear boundaries, ranging in color from pale pink to reddish.

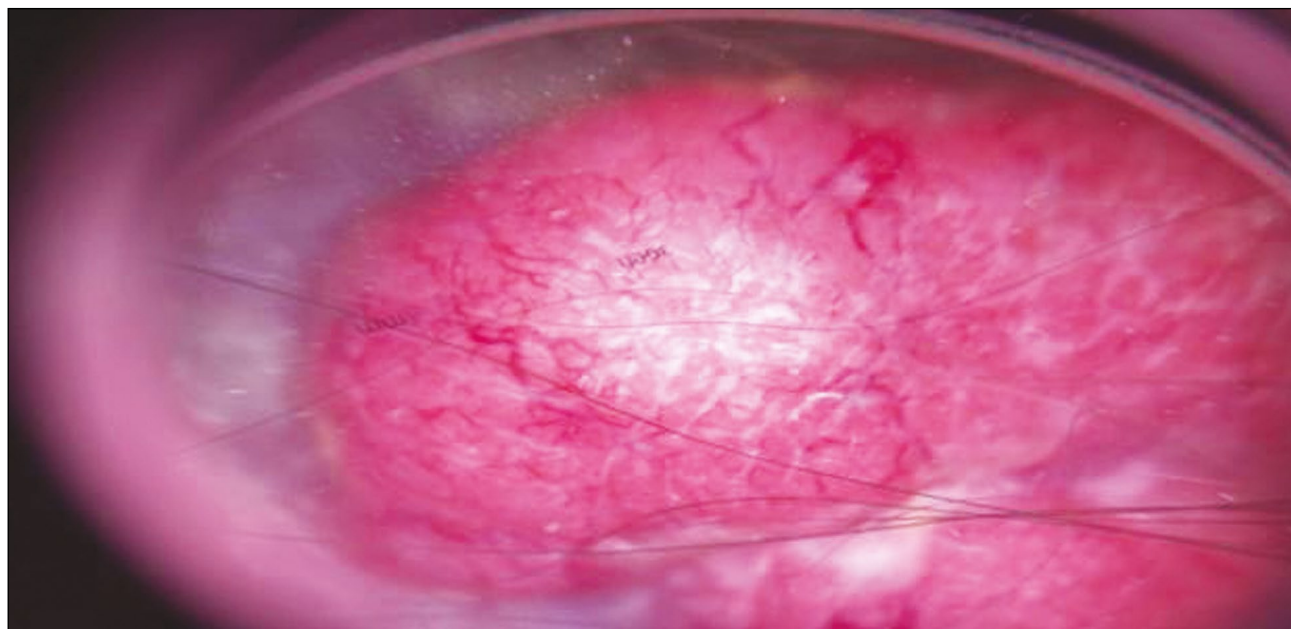


Рис. 2. Больной М., 27 лет. Дерматоскопическая картина: неоваскуляризация, ветвящиеся сосуды. Картина, характерная для диагноза множественной цилиндромы кожи головы.

Fig. 2. Patient M., 27 years old. Dermatoscopic features: neoangiogenesis, branching vessels. The dermoscopic pattern is typical for the diagnosis of multiple scalp cylindroma.

Гистологическое исследование: опухоль локализована в дерме и подкожной жировой клетчатке, состоит из комплексов, имеющих вид долек различного размера, овальной или цилиндрической формы, чётко ограниченных друг от друга, окружённых толстыми эозинофильными гиалиноподобными отложениями и фиброзной тканью.

Диагноз. На основании жалоб, клинической картины и проведённых исследований был выставлен диагноз: «Множественная цилиндрома кожи головы».

Для определения тактики лечения необходимо привлечение смежных специалистов, так как объём поражения не позволяет проводить лечение в условиях клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова.

Пациент направлен на консультацию к хирургу для обсуждения объёма операционного вмешательства. Запланирована консультация клинического генетика.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведённый клинический случай представляет интерес в связи с несколькими аспектами.

По данным литературы, множественная цилиндрома имеет генетическую основу. Однако в описанном случае генетическая наследственность не выявлена из-за отсутствия генетического тестирования и отсутствия семейного анамнеза цилиндромы. В связи с выявленной у пациента умственной отсталостью можно предположить наличие генетического дефекта, однако невозможно точно сказать о наличии генетической основы заболевания.

Клинические проявления заболевания у пациента соответствуют литературным данным: начало заболевания в подростковом периоде, локализация на волосистой части головы, поражение хронического подостровоспалительного характера, склонное к рецидивированию. Высыпания представлены множеством мономорфных узелков и узлов размером от 5 мм до 5 см, полушаровидной формы с гладкой поверхностью, округлых очертаний, чётко отграниченных от окружающей кожи. Цвет образований от бледно-розового до красного, консистенция плотная. Субъективные ощущения отсутствуют.

Цилиндрома — медленно растущая доброкачественная опухоль. «Тюрбанная опухоль» может достигать огромных размеров и приводить к обезображивающему дефекту.

Для постановки диагноза используются следующие критерии:

- манифестация в подростковом возрасте;
- наличие единичных или множественных опухолей у родственников;
- гистологически верифицированные цилиндромы, трихоэпителиомы, спираденомы;

- мутация в гене *CYLD* на хромосоме 16q12-q13;
- образования опухолей сальных и паращитовидных желёз.

При синдроме Брука–Шпиглера, а также множественных цилиндрах возможна малигнизация опухолей. Признаками озлокачивания являются быстрый рост, изъязвление, красно-фиолетовая окраска, иногда болезненность. Для исключения злокачественности цилиндромы используют магнитно-резонансную и компьютерную томографию. При этом разрушение костной ткани на снимках является признаком злокачественной трансформации очага.

Метастазирование цилиндромы происходит крайне редко и осуществляется в лимфатические узлы шеи, подмышечные и лимфатические узлы средостения.

Для лечения применяют деструктивные методы: хирургию по Мосу, лазерную абляцию, электрокоагуляцию и радиоволновую деструкцию. При неоперабельных опухолях возможно назначения лучевой терапии. Однако основным методом лечения по-прежнему остаётся широкое иссечение опухоли в связи с её частым рецидивированием с последующей пластикой свободным лоскутом.

Таким образом, все пациенты с синдромом Брука или множественными цилиндрами должны регулярно проходить обследование у онкодерматолога; выполнять магнитно-резонансную и компьютерную томографию для исключения трансформации в цилиндрокарциному.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из нашего опыта, ранняя диагностика и своевременное удаление новых образований при рецидивировании являются ключевыми моментами в ведении пациентов с диагнозом множественной цилиндромы. Это позволяет избежать обширного хирургического вмешательства и достичь эффекта при минимальной травматизации. Все пациенты с установленным диагнозом должны регулярно проходить профилактический осмотр у онкодерматолога для исключения малигнизации образований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Вклад авторов. *Е.Ю. Вертеева* — получение, анализ и интерпретация результатов, внесение существенных правок с целью повышения научной ценности статьи; *К.С. Теплякова* — концепция и дизайн исследования, написание рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным

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

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

ADDITIONAL INFO

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuklani R.M., Glavin F.L., Bhattacharyya I. Malignant cylindroma of the scalp arising in a setting of multiple cylindromatosis: a case report // *Head Neck Pathol.* 2009. Vol. 3, N 4. P. 315–319. doi: 10.1007/s12105-009-0138-x
2. Chauhan D.S., Guruprasad Y. Dermal cylindroma of the scalp // *Natl J Maxillofac Surg.* 2012. Vol. 3, N 1. P. 59–61. doi: 10.4103/0975-5950.102163
3. Munger B.L., Graham J.H., Helwig E.B. Ultrastructure and histochemical characteristics of dermal eccrine cylindroma (turban tumor) // *J Invest Dermatol.* 1962. Vol. 39. P. 577–595.
4. Tunggal L., Ravau J., Pesch M., et al. Defective laminin 5 processing in cylindroma cells // *Am J Pathol.* 2002. Vol. 160, N 2. P. 459–468. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64865-1
5. Massoumi R., Podda M., Fässler R., Paus R. Cylindroma as tumor of hair follicle origin // *J Invest Dermatol.* 2006. Vol. 126, N 5. P. 1182–1184. doi: 10.1038/sj.jid.5700218

REFERENCES

1. Kuklani RM, Glavin FL, Bhattacharyya I. Malignant cylindroma of the scalp arising in a setting of multiple cylindromatosis: a case report. *Head Neck Pathol.* 2009;3(4):315–319. doi: 10.1007/s12105-009-0138-x
2. Chauhan DS, Guruprasad Y. Dermal cylindroma of the scalp. *Natl J Maxillofac Surg.* 2012;3(1):59–61. doi: 10.4103/0975-5950.102163
3. Munger BL, Graham JH, Helwig EB. Ultrastructure and histochemical characteristics of dermal eccrine cylindroma (turban tumor). *J Invest Dermatol.* 1962;39:577–595.
4. Tunggal L, Ravau J, Pesch M, et al. Defective laminin 5 processing in cylindroma cells. *Am J Pathol.* 2002;160(2):459–468. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64865-1
5. Massoumi R, Podda M, Fässler R, Paus R. Cylindroma as tumor of hair follicle origin. *J Invest Dermatol.* 2006;126(5):1182–1184. doi: 10.1038/sj.jid.5700218

ОБ АВТОРАХ

***Вертиева Екатерина Юрьевна**, к.м.н.;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская,
д. 4, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1088-2911>;
eLibrary SPIN: 3712-8453;
e-mail: ivertieva@gmail.com

Теплякова Ксения Сергеевна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0428-5627>;
eLibrary SPIN: 5983-9344;
e-mail: hvpvea@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку

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

Author contribution. E.Y. Vertieva — obtaining, analyzing and interpreting the results, editing to increase the scientific value of the article. K.S. Teplyakova — the concept the design of the study, drafting the manuscript. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, the final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Patients permission. The patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form.

6. Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., et al., editors. Gene Reviews [Интернет]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>. Дата обращения: 15.11.2021.
7. Schwarz D., Drebber U., Ortmann M., Anagiotos A. Benign cylindroma: a rare differential diagnosis of external ear canal tumour // *BMJ Case Rep.* 2016. Vol. 2016. P. bcr2015212035. doi: 10.1136/bcr-2015-212035
8. Gupta R., Jain R., Sood S., Mohan H. Dermal cylindroma presenting as mass lesion in superomedial orbit // *Indian J Ophthalmol.* 2003. Vol. 51, N 3. P. 257–259.
9. Miraglia E., Moliterni E., Iacovino C., et al. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1 // *Clin Ter.* 2020. Vol. 171, N 5. P. e371–e377. doi: 10.7417/CT.2020.2242

6. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>. Accessed: 15.11.2021.
7. Schwarz D, Drebber U, Ortmann M, Anagiotos A. Benign cylindroma: a rare differential diagnosis of external ear canal tumour. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2015212035. doi: 10.1136/bcr-2015-212035
8. Gupta R, Jain R, Sood S, Mohan H. Dermal cylindroma presenting as mass lesion in superomedial orbit. *Indian J Ophthalmol.* 2003;51(3):257–259.
9. Miraglia E, Moliterni E, Iacovino C, et al. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1. *Clin Ter.* 2020;171(5):e371–e377. doi: 10.7417/CT.2020.2242

AUTHORS INFO

*** Ekaterina Yu. Vertieva**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 4, building 1st. Bolshaya Pirogovskaya,
119435, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1088-2911>;
eLibrary SPIN: 3712-8453;
e-mail: ivertieva@gmail.com

Kseniya S. Teplyakova, Graduate Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0428-5627>;
eLibrary SPIN: 5983-9344;
e-mail: hvpvea@gmail.com

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv77251>

Оригинальное исследование

Взаимосвязь себорейного дерматита с поражением кожи лица с метаболическим синдромом и сахарным диабетом

К.Ю. Молодых, Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В последние десятилетия интерес к роли метаболического синдрома и его влиянию на дерматологическую патологию неуклонно возрастает. Одним из патогенетических компонентов метаболического синдрома является воспаление, и многие провоспалительные факторы играют решающую роль в развитии этого заболевания. Однако взаимосвязь метаболического синдрома и поражения кожи лица при себорейном дерматите не до конца изучена.

Цель — выявление возможной ассоциации себорейного дерматита с вовлечением кожи лица с метаболическим синдромом и сахарным диабетом.

Материал и методы. В исследование включены 45 пациентов с себорейным дерматитом, которые распределены на 3 группы (пациенты с себорейным дерматитом; пациенты с себорейным дерматитом и метаболическим синдромом; пациенты с себорейным дерматитом, метаболическим синдромом и сахарным диабетом). Степень тяжести заболевания определялась площадью поражения и индексом тяжести себорейного дерматита (SEDASI). Метаболический синдром диагностировался на основе критериев NCEP ATP III.

Результаты. При оценке тяжести себорейного дерматита лица и волосистой части головы лёгкая степень выявлена у всех (100%) пациентов 1-й группы. Во 2-й группе в 7 (46,7%) случаях отмечалось среднетяжёлое поражение, в 8 (53,3%) — тяжёлое, в 3-й группе — в 10 (82%) и 5 (18%) случаях соответственно. Выявлена положительная корреляционная связь между индексами метаболического синдрома и тяжестью себорейного дерматита с поражением кожи лица. Показана достоверная корреляционная связь между уровнем триглицеридов и числом анатомических зон, вовлечённых в процесс ($r=0,74$; $p<0,01$). У пациентов 2-й и 3-й групп установлена прямая зависимость между низким уровнем липопротеидов высокой плотности, высоким уровнем липопротеидов низкой плотности и тяжестью себорейного дерматита лица ($r=0,379$; $p=0,076$), ($r=0,321$, $p=0,037$).

Заключение. Тяжесть течения и распространение себорейного дерматита на лице может служить диагностическим маркером метаболического синдрома и сахарного диабета. Повышение концентрации липопротеидов низкой плотности и триглицеридов при уменьшении уровня липопротеидов высокой плотности и инсулинорезистентности ассоциированы с тяжёлым течением СД лица и играют значимую роль в патогенезе заболевания.

Ключевые слова: себорейный дерматит; метаболический синдром; абдоминальное ожирение; гипергликемия.

Для цитирования:

Молодых К.Ю., Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Дмитриева А.Г. Взаимосвязь себорейного дерматита с поражением кожи лица с метаболическим синдромом и сахарным диабетом // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 4. С. 335–345. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv77251>

Рукопись получена: 02.08.2021

Рукопись одобрена: 15.11.2021

Опубликована: 15.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv77251>

Original study

The interrelation of seborrheic dermatitis with facial skin lesions with metabolic syndrome and diabetes mellitus

Kristina Yu. Molodykh, Elena R. Araviiskaia, Evgeny V. Sokolovskiy

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: In recent decades, interest in the role of metabolic syndrome and its impact on dermatological pathology has been steadily increasing. One of the pathogenetic components of the metabolic syndrome is inflammation, and many pro-inflammatory factors play a crucial role in the development of this disease. However, the interrelation between the metabolic syndrome and facial skin lesions in seborrheic dermatitis remains not fully understood.

AIMS: To identify a possible association of seborrheic dermatitis with the involvement of the skin of the face with metabolic syndrome and diabetes mellitus.

MATERIAL AND METHODS: The study included 45 patients with seborrheic dermatitis, divided into 3 groups (patients with seborrheic dermatitis, patients with seborrheic dermatitis and metabolic syndrome, and patients with seborrheic dermatitis, metabolic syndrome and diabetes mellitus). The severity of the disease was determined by the lesion area and the seborrheic dermatitis severity index (SEDASI). The metabolic syndrome was diagnosed based on the NCEP ATP III criteria.

RESULTS: When assessing the severity of seborrheic dermatitis of the face and scalp, it was found that in group 1, a mild degree was observed in all (100%) patients. In group 2, 7 (46.7%) patients had moderate lesion and 8 (53.3%) patients had severe lesion. In group 3, a moderate degree of the disease was observed in 10 (82%) patients and severe in 5 (18%) patients. A positive correlation was found between the indices of metabolic syndrome and the severity of seborrheic dermatitis with facial skin lesions. A significant correlation was shown between the level of triglycerides and the number of anatomical zones involved in the process ($r=0.74$; $p<0.01$). In patients of groups 2 and 3, a direct interrelation was established between low levels of HDL, high levels of LDL and the severity of SD of the face ($r=0.379$; $p=0.76$), ($r=0.321$, $p=0.037$).

CONCLUSION: The severity of the course and spread of seborrheic dermatitis on the face can serve as a diagnostic marker of metabolic syndrome and diabetes mellitus. An increase in the level of LDL and triglycerides, a decrease in the level of HDL, and insulin resistance are associated with a severe course of seborrheic dermatitis in a person, playing a significant role in the pathogenesis of the disease.

Keywords: seborrheic dermatitis; metabolic syndrome; abdominal obesity; hyperglycemia.

For citation:

Molodykh KYu, Araviiskaia ER, Sokolovskiy EV, Dmitrieva AG. The interrelation of seborrheic dermatitis with facial skin lesions with metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(4): 335–345. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv77251>

Received: 02.08.2021

Accepted: 15.11.2021

Published: 15.12.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Себорейный дерматит (СД) — хронический воспалительный дерматоз, возникающий в результате активизации сапрофитной флоры [1]. Этиологическим фактором этого заболевания считают липофильные дрожжеподобные грибы рода *Malassezia*: при СД выявляют их активное размножение в устьях сально-волосных фолликулов. Имеются данные, указывающие в ряде случаев на роль золотистого стафилококка [2].

Отмечают высокую распространённость лёгких форм этого заболевания в популяции, достигающую 15–30%. В фокусе клиницистов всегда находились пациенты с торпидным течением, склонностью к рецидивам, выраженным воспалительным компонентом высыпаний и распространённостью процесса. Накоплены сведения о предрасполагающих экзогенных и эндогенных факторах, способствующих персистенции этого заболевания. Выделяют различные нейрогенные стимулы, включающие стресс, органические и функциональные поражения нервной системы (болезнь Паркинсона, параличи черепных нервов, полиомиелит, синингомиелия, вегетативные нарушения). Выявлена взаимосвязь СД с приёмом психотропных препаратов, в частности галоперидола, аминазина, солей лития, антидепрессантов, а также применением псоралена, интерферонов и др.

Особое внимание у пациентов с СД уделяют иммунным нарушениям (вирус иммунодефицита человека / синдром приобретённого иммунодефицита, ВИЧ/СПИД; atopический дерматит; тяжёлые соматические заболевания; гепатиты В и С; хронические интоксикации) и эндокринным дисфункциям (состояние менопаузы, гиперандрогения, гиперкортицизм, сахарный диабет и патология щитовидной железы) [3, 4]. В работах последних лет показана высокая частота СД у больных эпилепсией и алкоголизмом, акне и розацеа, а также при депрессии и нарушении пищевого поведения [3]. В целом отмечается тенденция в исследованиях последних лет к выявлению новых факторов, обуславливающих тяжесть течения СД. В частности, показана ассоциация заболевания с сахарным диабетом и ожирением [5]. Недавно было отмечено, что метаболический синдром может быть важной коморбидностью у пациентов с СД [6].

Метаболический синдром представляет собой совокупность патогенетически связанных между собой метаболических, гемодинамических и гормональных нарушений, ускоряющих развитие и прогрессирование атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, в частности абдоминальное ожирение, гипергликемию, гипертриглицеридемию, гипертензию и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [7]. Это заболевание рассматривают как фактор риска сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца [6].

Одним из патогенетических компонентов метаболического синдрома является воспаление [8]. Имеются указания на взаимосвязь метаболического синдрома и ряда хронических воспалительных дерматозов, таких как псориаз, atopический дерматит, акне, розацеа [9].

Имеются единичные указания, что при воспалительном типе СД волосистой части головы с высокой частотой регистрируют метаболический синдром [6]. В исследовании В. İmatoğlu и соавт. [6] продемонстрировано, что СД был ассоциирован с низкими показателями ЛПВП с указанием на метаболический синдром у близких родственников. В оценке тяжести себорейного дерматита авторы ориентировались в основном на поражение волосистой части головы. Вместе с тем поражение кожи лица является значимым признаком тяжести СД, существенно влияющим на качество жизни пациента. В частности, показано, что эта локализация типична для пациентов с ВИЧ/СПИД и характеризуется не только тяжестью, но и резистентностью к терапии [10]. В ряде публикаций предприняты попытки объяснения выраженности поражения кожи лица при СД. Так, S. Rahimi и соавт. [11] показали, что низкий уровень витамина D ассоциирован с островоспалительными проявлениями и экзематизацией с преимущественным поражением области лба, щёк, носогубного треугольника. Установлено, что СД на лице протекает тяжелее при наличии сопутствующих акне [12]. Имеются сообщения, что индуцированное клещами рода *Demodex* воспаление также может способствовать активности СД в области лица. Y. Karıncaoglu и соавт. [13] продемонстрировали достоверные различия в количестве *Demodex* в очагах поражения и на неизменённой коже у больных СД в сравнении со здоровыми. Однако к настоящему моменту сведений, определяющих взаимосвязь и влияние коморбидностей при СД на тяжесть, течение и распространённость поражения на лице, недостаточно.

Цель исследования — выявление возможной ассоциации тяжести течения СД и площади поражения на лице у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Было проведено открытое сравнительное контролируемое исследование среди 45 пациентов в возрасте 32–67 лет с СД лица.

Условия проведения

Исследование проводилось на кафедре дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Российская Федерация) в период с сентября 2020 г. по май 2021 г.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты в возрасте 32–67 лет с метаболическим синдромом, сахарным диабетом и наличием признаков СД в области кожи лица.

Критерии не включения: беременные, ВИЧ-инфицированные, а также лица, получающие психотропные препараты и имеющие сопутствующие неврологические заболевания.

Методы регистрации исходов

Под нашим наблюдением находились пациенты с СД с вовлечением кожи лица. СД диагностировали на основании типичных клинических проявлений: мелкие воспалительные шелушащиеся фолликулярные папулы, эритематозно-сквамозные высыпания, малассезия-фолликулиты в себорейных зонах. Тяжесть заболевания оценивали с помощью индекса площади и тяжести себорейного дерматита SEDASI (Seborrheic Dermatitis Area and Severity Index) [14], основанного на оценке четырёх участков лица, каждый из которых составляет 25% общей площади лицевой поверхности: нос (включая носогубные складки), лоб (включая область бровей и верхние веки, левая и правая щека (включая нижнее веко, ухо и подбородок) [14]. Для каждой области лица учитывалось по 4 характеристики (каждая из них оценивалась в баллах): распространённость поражения, наличие очагов высыпаний, степень эритемы, степень шелушения (**табл. 1**). Согласно подсчёту, количество баллов 1–14 соответствовало лёгкой степени тяжести заболевания, 15–29 — средней, 30–44 — тяжёлой, свыше 45 — очень тяжёлой [14].

Метаболический синдром диагностировали на основании критериев третьего отчёта Группы экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III), разработанных в 2001 г. [15]. Указанные критерии включали абдоминальное ожирение (окружность талии больше 102 см у мужчин и больше 88 см у женщин), гипертриглицеридемию (триглицериды ≥ 150 мг/дл), низкий уровень ЛПВП (< 40 мг/дл для у мужчин и < 50 мг/дл для у женщин), гипертензию (артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт.ст.), гипергликемию (уровень глюкозы в крови натощак ≥ 110 мг/дл) [14].

Все пробы венозной крови брали для исследования в 9 ч утра после 12 ч голодания. Диагноз сахарного диабета устанавливали согласно рекомендациям по клинической практике Международного общества по проблемам детского и подросткового диабета (Clinical Practice Consensus Guidelines ISPAD). Критерии включали симптомы сахарного диабета: полиурию/ноктурию, энурез, полидипсию, потерю массы тела, сухость слизистых и кожи, полифагию, а также глюкозу плазмы ≥ 11 ммоль/л, глюкозу плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, двухчасовую постпрандиальную глюкозу ≥ 11 ммоль/л, гликированный гемоглобин $> 6,5\%$.

Таблица 1. Оценка тяжести заболевания с помощью индекса площади и тяжести себорейного дерматита (SEDASI)

Table 1. Assessment of the severity of the disease using the index of the area and severity of seborrheic dermatitis (SEDASI)

Оцениваемый показатель	Балл
<i>Распространённость очагов СД от поверхности кожи лица, %:</i>	
видимые очаги отсутствуют	0
1–9	1
10–29	2
30–49	3
50–69	4
70–89	5
90–100	6
<i>Наличие и размер элементов сыпи:</i>	
нет очагов	0
несколько небольших рассеянных (дискретных) очагов	1
многочисленные и/или сгруппированные высыпания	2
большие и/или слившиеся (сливные) бляшки	3
<i>Выраженность эритемы:</i>	
нет эритемы	0
розовая	1
розово-красная	2
интенсивно-красная	3
<i>Выраженность шелушения:</i>	
нет шелушения	0
мелкие чешуйки	1
более крупные чешуйки средних размеров	2
крупные толстые чешуйки	3

Степень ожирения оценивали в соответствии с индексом массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{Масса тела (кг)} / \text{Рост}^2 (\text{м}).$$

Нормальные показатели ИМТ составляли 18,5–24,9, избыточным считали вес при ИМТ 25–29,9, ожирение 1-й степени диагностировали при 30–34,9, ожирение 2-й степени — при 35–39,9, ожирение 3-й степени — при 40 и выше.

Этическая экспертиза

Работа одобрена локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования “ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова” Минздрава России, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.)

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от критериев метаболического синдрома и сахарного диабета
Table 2. Comparative characteristics of patients depending on the criteria for metabolic syndrome and diabetes mellitus

Показатель	Группа			$p_{1, 2}$	$p_{1, 3}$	$p_{2, 3}$
	1	2	3			
ИМТ, кг/м ²	21,2 (20,7;21,7)	31,5 (30,7;31,8)	31,5 (30,5;32,2)	<0,001	<0,001	0,66
ОТ, см	78,0 (75,0;82,5)	112,0 (105,0;117,5)	110,0 (104,5;112,5)	<0,001	<0,001	0,49
ТГ, мг/дл	132,0 (117,5;138,0)	161,0 (154,5;166,0)	158,0 (153,5;166,0)	<0,001	<0,001	0,49
ЛПВП, мг/дл	15,8 (3,6)	36,2 (3,9)	36,7 (5,4)	0,44	0,65	0,76
ЛПНП, мг/дл	23,1 (8,5)	86,2 (95,0)	89,0 (97,0)	<0,001	<0,001	0,037
Глюкоза, мг/дл	87,0 (75,0;89,0)	121,0 (112,0;123,0)	115,0 (111,0;121,5)	<0,001	<0,001	0,60
САД, мм рт.ст.	125,0 (120,0;127,0)	143,0 (142,5;147,0)	137,0 (135,0;145,0)	<0,001	<0,001	0,16
ДАД, мм рт.ст.	65,0 (60,0;67,5)	85,0 (85,0;85,0)	87,0 (85,0;88,0)	<0,001	<0,001	0,23
НОМА-IR	1,0 (1,0;2,0)	5,0 (4,0;6,0)	5,0 (4,0;6,0)	<0,001	<0,001	0,62
СРБ	3,3 (1,0)	18,5 (7,8)	14,0 (7,5)	<0,001	<0,001	0,12

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ТГ — триглицериды; ЛПВП/ЛПНП — липопротеиды высокой/низкой плотности; САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; СРБ — С-реактивный белок.

Note. ИМТ — body mass index; ОТ — waist circumference; ТГ — triglycerides; ЛПВП/ЛПНП — high/low density lipoproteins; САД/ДАД — systolic/diastolic blood pressure; НОМА-IR — insulin resistance index; СРБ — C-reactive protein.

Статистический анализ

Описательная статистика по качественным данным приведена в виде n (%), по количественным — в виде M (SD) в случае нормального распределения и Me (Q1; Q3) в случае негауссовского распределения. Так, если в одной из групп распределение не было гауссовским, то для всех групп единообразно использовали представление Me (Q1; Q3). Нормальность распределений проверялась критерием Шапиро–Уилка. Статистическая проверка гипотез для качественных значений проводилась при помощи точного критерия Фишера. Для количественных значений при сравнении разных групп применяли критерий Стьюдента. Так, если хотя бы одна величина была негауссовской, использовали критерий Манна–Уитни. При проверке гипотез достаточным условием отклонения нулевой гипотезы являлось p -значение <0,05 с учётом поправки на множественные сравнения по методу Холма–Бонферрони (табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Под нашим наблюдением находилось 45 пациентов (27 мужчин и 18 женщин) с СД с вовлечением кожи лица в возрасте от 32 до 67 лет. Длительность заболевания — 3–12 лет.

Всех участников исследования разделили на 3 группы: в 1-ю ($n=15$; 10 мужчин, 5 женщин) включили пациентов в возрасте 32–67 (медиана 40) лет с СД с поражением кожи лица без признаков метаболического синдрома; во 2-ю ($n=15$; 9 мужчин, 6 женщин) — пациентов в возрасте 34–67 (медиана 46) лет с СД лица и метаболическим синдромом; 3-ю группу ($n=15$; 8 мужчин, 7 женщин) составили пациенты в возрасте 36–67 (медиана 55,5) лет с проявлениями метаболического синдрома и сахарным диабетом 2-го типа.

У пациентов 1-й группы средняя продолжительность заболевания составила $5,63 \pm 3,8$ года, а частота обострений СД — до 2 раз в год. Наследственный анамнез по метаболическому синдрому не был отягощён. На волосистой части головы отмечались очаги мелкопластинчатого шелушения, а на коже лица, преимущественно в области надбровий и переносицы, обнаруживались эритематозно-сквамозные элементы бледно-розового цвета со слегка желтоватым оттенком, а также незначительное мелкопластинчатое шелушение в области кожи бровей. Четверо пациентов отмечали чувство стягивания кожи, зуд в области волосистой части головы и лица, который усиливался после умывания. Среднее значение индекса SEDASI составило $6,82 \pm 2,53$.

У пациентов 2-й группы средняя продолжительность заболевания составила $7,3 \pm 5,6$ года, а частота обострений — до 5–6 раз в год. Наследственный анамнез по метаболическому синдрому был отягощён у 9 (53%) пациентов (у 6 женщин и 3 мужчин). Кожный процесс

на волосистой части головы характеризовался воспалительным типом СД: обнаруживались эритематозно-сквамозные очаги ярко-розового цвета, покрытые крупными жирными беловато-жёлтыми чешуйками, по краю роста волос на коже лба отмечалась так называемая себорейная корона в виде сгруппированных ярко-розовых шелушащихся папул или эритематозно-сквамозных очагов. У 14 пациентов выявлялись признаки поражения наружного слухового прохода в виде эритемы и наложения чешуек. На коже лица процесс характеризовался сгруппированными шелушащимися фолликулярными папулами ярко-розового цвета, сливающимися местами в бляшки, покрытыми крупными желтоватыми чешуйками и чешуйко-корками. У 2 пациентов отмечалась картина чешуйчатого блефарита. У 10 пациентов присутствовали эритематозно-сквамозные элементы и фолликулярные папулы на коже груди, у 7 — стойкая центрофациальная эритема и телеангиэктазии. Кроме того, в 3 случаях при осмотре выявлены очаги гиперпигментации с участками слегка вегетирующей поверхности в области подмышечных впадин и задней поверхности шеи, что клинически соответствовало чёрному акантозу, симптоматической форме; в 10 случаях — мелкие коричневатого или телесного цвета папулы на ножке в крупных складках кожи, клинически соответствующие акрохордонам. Среднее значение SEDASI составило $16,81 \pm 2,72$.

У пациентов 3-й группы средняя продолжительность заболевания составила $11,8 \pm 8,8$ года, а частота обострений СД — до 8–10 раз в год. Наследственный анамнез по метаболическому синдрому был отягощён у 15 (99%) пациентов (7 женщин, 7 мужчин). На коже волосистой части головы обнаруживались обширные эритематозно-сквамозные очаги и бляшки ярко-розового цвета, покрытые крупными жирными беловато-жёлтыми чешуйками и чешуйко-корками, по краю роста волос были сгруппированы ярко-розовые шелушащиеся папулы и эритематозно-сквамозные очаги. У всех пациентов выявлялись эритематозно-сквамозные высыпания в области наружного слухового прохода и за ушными раковинами, сочетающиеся в этой локализации с поверхностными трещинами. На коже лица процесс характеризовался сгруппированными шелушащимися фолликулярными папулами и бляшками ярко-розового цвета с крупными желтоватыми чешуйками и чешуйко-корками. У 4 пациентов выявлялась картина чешуйчатого блефарита. У 5 мужчин в области роста усов и на подбородке наблюдались поверхностные фолликулярные пустулы (малассезия-фолликулиты) на эритематозном фоне. У 5 пациентов отмечены очаги мокнутия на груди и трещины в области заушных складок. Всех больных беспокоил зуд в области поражённых участков. Кроме того, у 3 пациентов на коже нижних или верхних век были отмечены жёлтые плоские, слегка возвышающиеся папулы и бляшки, что клинически соответствовало ксантелазме, у 10 пациентов — акрохордоны в области

подмышечных впадин. Среднее значение SEDASI составило $36,63 \pm 10,58$.

Оценка тяжести СД лица и волосистой части головы показала лёгкую степень у всех (100%) пациентов 1-й группы. Во 2-й группе среднетяжёлая степень заболевания наблюдалась у 7 (46,7%) пациентов, тяжёлая — у 8 (53,3%); в 3-й группе — у 10 (82%) и 5 (18%) соответственно. Тяжесть заболевания СД лица сопровождалась увеличением количества других зон, вовлечённых в патологический процесс (рис. 1, 2).

Основные результаты исследования

При статистическом анализе была выявлена положительная корреляционная связь между индексами метаболического синдрома и тяжестью СД (индекс SEDASI). Наблюдались достоверные различия между группами пациентов по параметрам метаболического синдрома, включая ИМТ, абдоминальное ожирение, триглицериды, артериальную гипертензию и уровень глюкозы в крови натощак (см. табл. 2).

При лёгком течении заболевания (группа 1) средний показатель ИМТ составил 21,2. При среднетяжёлом и тяжёлом течении (группы 2 и 3) отмечалось значительное превышение значений ($31,5$ в обеих группах соответственно). Ожирение I степени диагностировано у 14 (93,3%) человек 2-й группы и у 15 (100%) — 3-й; ожирение II степени — у 1 (6,7%) пациента группы 2. Корреляционный анализ показал прямую связь между ИМТ и тяжестью течения СД как волосистой части головы, так и лица. Показатели окружности талии превышали значения нормы у всех пациентов 2-й и 3-й групп со среднетяжёлым и тяжёлым течением СД.

Показатели артериального давления у лиц 1-й группы были в норме. Повышение артериального давления отмечалось у 13 (86,7%) человек 2-й группы и у 12 (80%) — в 3-й. Установлена также прямая корреляционная связь между артериальной гипертензией и тяжестью СД ($r=0,47$; $p=0,002$). У пациентов с повышенной вероятностью развития артериальной гипертензии СД на лице характеризовался островоспалительными и распространёнными высыпаниями.

Что касается биохимических параметров, то у большинства пациентов с диагнозом метаболического синдрома регистрировались высокие значения триглицеридов. Выявлена достоверная прямая корреляционная связь между повышением уровня триглицеридов и количества зон поражения на коже лица, вовлечённых в процесс ($r=0,74$; $p<0,01$). Так, в 1-й группе, где поражение отмечалось только на коже лба, по краю роста волос и на волосистой части головы, гипертриглицеридемия наблюдалась только у 1 (6,7%) человека; во 2-й группе, где поражение кожи захватывало дополнительно Т-зону лица — у всех (100%) пациентов; в 3-й группе, где в процесс вовлекались ещё область щёк и кожа туловища, — у 14 (93,3%) больных, и только у 1 (6,7%) пациента показатель триглицеридов был в норме.

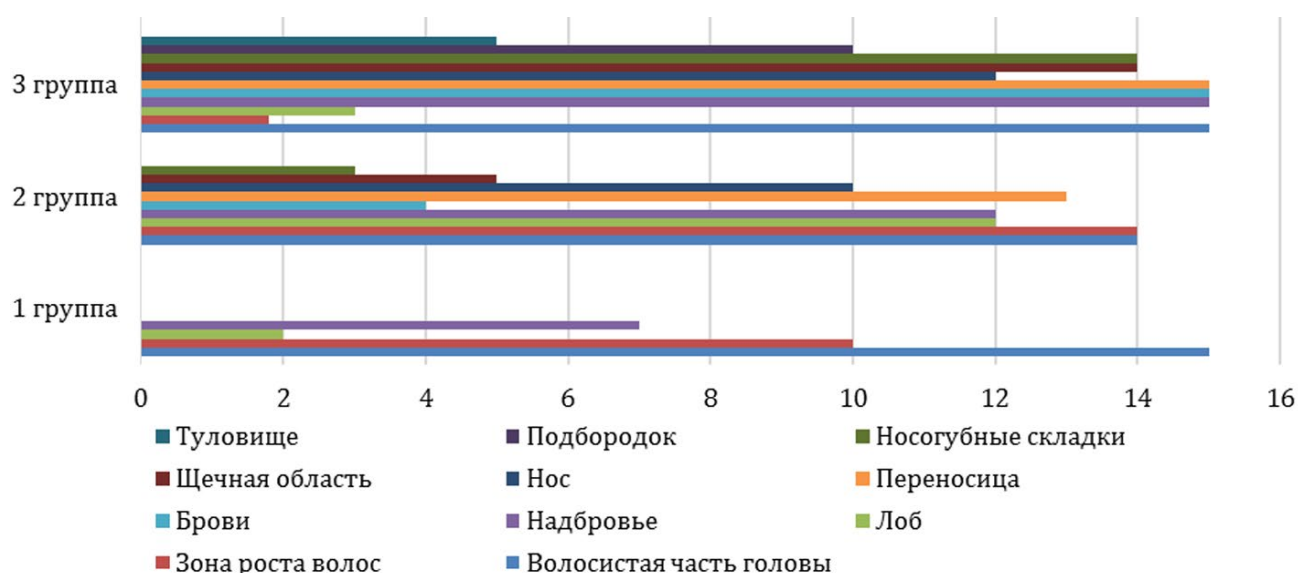


Рис. 1. Характеристика клинической картины себорейного дерматита лица у пациентов, *n*.

Fig. 1. Characteristics of the clinical picture of seborrheic dermatitis of the face in patients, *n*.

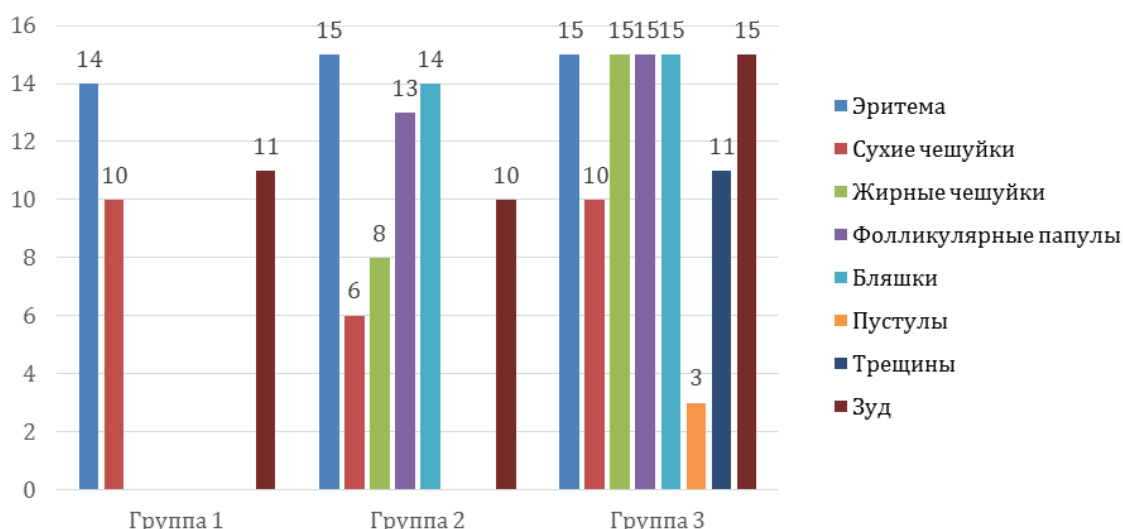


Рис. 2. Характеристика поражения кожи лица при себорейном дерматите в зависимости от локализации.

Fig. 2. Characteristics of facial skin lesions in seborrheic dermatitis, depending on the location.

Установлена прямая корреляционная зависимость между низким уровнем ЛПВП, высоким уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и тяжестью течения СД лица ($r=0,379$, $p=0,76$; $r=0,321$, $p=0,037$). В 1-й группе существенных изменений со стороны ЛПВП не выявлено. Низкий уровень ЛПВП встречался во 2-й и 3-й группах. Снижение этого показателя наблюдалось во 2-й группе у 9 (60%), в 3-й группе — у 8 (53,3%). Как видно из представленных данных, с увеличением индекса метаболического синдрома и индекса SEDASI происходило снижение показателей ЛПВП и повышение уровня ЛПНП.

Кроме того, у пациентов 2-й и 3-й групп обнаружена выраженная инсулинорезистентность, которая характеризовалась значительным повышением концентрации базального уровня инсулина и индекса HOMA-IR.

Выявлена достоверная прямая корреляционная связь между уровнем индекса HOMA-IR и тяжестью течения заболевания ($r=0,34$, $p<0,62$). Статистический анализ уровня индекса HOMA-IR у пациентов показал среднее значение в 1-й группе 1,0, во 2-й и 3-й группе — 5,0. Было выявлено, что риск развития СД выше при повышении уровня инсулинорезистентности. Нами показана также положительная корреляция между тяжестью СД и уровнем С-реактивного белка (СРБ) ($r=0,323$, $p=0,12$), который был превышен у всех пациентов 2-й и 3-й групп.

Анализ ассоциации биохимических показателей и тяжести течения СД лица, показал, что существует взаимосвязь между метаболическим синдромом, сахарным диабетом и активностью СД на лице. Площадь и тяжесть поражения лица были связаны со снижением

ЛПВП, гипертриглицеридемией и инсулинорезистентностью. Многофакторный анализ особенностей течения СД подтвердил с высокой степенью достоверности различие групп с индексом SEDASI до 14 баллов с группами 30–44 и свыше 45 баллов по клиническим показателям. Анализ ассоциации биохимических показателей и тяжести течения СД лица, показал, что существует взаимосвязь между метаболическим синдромом, сахарным диабетом и активностью СД на лице. Площадь и тяжесть поражения лица у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом была значительно выше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Связь метаболического синдрома, сахарного диабета и различных дерматозов является в настоящее время областью активных исследований в дерматологии. Выявлены ассоциации метаболического синдрома и псориаза, атопического дерматита, акне, розацеа и других заболеваний [16]. В частности, продемонстрирована способность макрофагов в жировой ткани у больных псориазом продуцировать провоспалительные цитокины, играющие роль в патогенезе псориаза: TNF-D (фактор некроза опухоли D), интерлейкины (IL) 1, 6, 17 и интерферон- γ [17]. Полагают также, что указанные цитокины и лептин, уровень которого коррелирует с тяжестью псориаза, накапливаются при метаболическом синдроме и могут оказывать аутокринное и паракринное действие на кожу лица [17–19]. Имеются данные о повышении синтеза адипоцитами гормона инсулинорезистентности — резистина — у больных псориазом и взаимосвязи его уровней как с ожирением, так и тяжестью течения самого дерматоза [17, 19]. Была также показана ассоциация провоспалительного медиатора адипокина с ожирением при псориазе [19]. Важно подчеркнуть необходимость проведения аналогичных исследований при СД, как существенно расширяющих представления о его патогенезе.

Существенную роль в патогенезе СД играет нарушение барьерных свойств кожи. У пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом выявлены изменения функции кератиноцитов, связанные с влиянием инсулина на их пролиферацию, дифференцировку и миграцию, что приводит к нарушению эпидермального барьера [7]. Кроме того, у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом было установлено, что высокое значение pH поверхности кожи и высокая концентрация глюкозы в эпидермисе создают оптимальную среду для жизнедеятельности микроорганизмов. Данные нарушения могут способствовать дисбиозу кожи и развитию воспаления [2]. Представляется важным продолжить исследования в этом направлении.

Нами продемонстрирована взаимосвязь тяжести СД лица с метаболическим синдромом и сахарным диабетом на клиническом и лабораторном уровнях. Было обнаружено, что у пациентов с СД лица, у которых регистрировались случаи метаболического синдрома и сахарного диабета в семье, наблюдалось более тяжёлое течение СД с вовлечением большего количества зон поражения на коже лица по сравнению с больными без отягощённой наследственности по метаболическому синдрому и сахарному диабету. Таким образом, подчёркивается важность целенаправленного выяснения анамнеза у больных СД. В единичных исследованиях было показано, что с увеличением числа критериев метаболического синдрома и сахарного диабета нарастает тяжесть кожных проявлений СД [19]. При этом у пациентов с поражением кожи лица отмечено повышение частоты развития артериальной гипертензии, инсулинорезистентности и абдоминального ожирения, а также изменение таких лабораторных показателей, как ЛПНП, ЛПВП, триглицериды. Ориентируясь на эти данные, можно предположить наличие причинно-следственной связи между СД лица, метаболическим синдромом и сахарным диабетом, а также о влиянии коморбидностей на активность, выраженность и тяжесть кожных проявлений на лице при СД.

В нашем исследовании было показано, что при среднетяжёлом и тяжёлом течении СД лица отмечалось значительное превышение значений показателя ИМТ, а также артериального давления, что может свидетельствовать о высоком риске развития артериальной гипертензии и о влиянии сахарного диабета на тяжесть СД. Известно, что метаболический синдром связан с удвоенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и пятикратным увеличением риска диабета 2-го типа. Весьма вероятно также, что абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность могут играть центральную роль в развитии метаболического синдрома [19].

Установлено, что существует корреляция между уровнями ЛПВП и ЛПНП в плазме и тяжестью СД лица [6]: чем ниже уровень ЛПВП и выше уровень ЛПНП, тем тяжелее протекало заболевание у пациентов под нашим наблюдением. Это может быть связано со снижением регулирующего воздействия низких уровней ЛПВП в плазме на воспаление [6]. Кроме того, СРБ является одним из ранних медиаторов воспаления, в том числе при таком заболевании, как псориаз [17]. В нашем исследовании было показано, что тяжесть СД лица также достоверно коррелирует с уровнем СРБ. Можно предполагать, что СРБ при СД отражает выраженность иммунновоспалительного процесса и может служить показателем активности заболевания и тяжести течения кожного процесса.

У пациентов, находившихся под нашим наблюдением, обнаруживались, помимо СД лица разной тяжести,

иные проявления: чёрный акантоз, акрохордоны. Имеются данные о взаимосвязи чёрного акантоза, метаболического синдрома и сахарного диабета. Так, A. Teslime и соавт. [20] продемонстрировали, что среди женщин с избыточной массой тела и ожирением частота метаболического синдрома была значительно выше у пациенток с чёрным акантозом (60%). Исследование с участием 123 пациентов в Индии показало, что чёрный акантоз лица связан с нарушением толерантности к глюкозе, повышенным соотношением окружности талии к окружности бёдер (WHR) и повышенным ИМТ. Авторы предполагают, что чёрный акантоз лица может быть потенциальным клиническим маркером метаболического синдрома [20]. Показано также, что чёрный акантоз при сахарном диабете вызван гиперинсулинемией, которая способствует синтезу инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (IGF-1), что приводит к акантозу в эпидермисе [21]. В литературе накоплены также сведения о взаимосвязи акрохордонов с сахарным диабетом и инсулинорезистентностью. A. Rasi и соавт. [22] продемонстрировали положительную корреляцию между количеством акрохордонов и СД и нарушением толерантности к глюкозе. Современные знания позволяют утверждать, что существует положительная корреляция между распространённостью акрохордонов и значением ИМТ. Рядом исследователей было показано, что акрохордоны были наиболее частыми поражениями кожи у взрослых пациентов с ожирением (53,3%) [23]. В нашем исследовании распространённость акрохордонов была также отмечена в группах больных СД с поражением кожи лица, метаболическим синдромом и сахарным диабетом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациенты с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, значительной давностью заболевания, а также с вовлечением в процесс трёх и более зон поражения на коже лица, являются группой риска по возникновению среднетяжёлого и тяжёлого течения СД лица. Тяжесть и распространённость поражения кожи на лице выше у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Одновременно с этим на основании клинико-лабораторных данных можно предположить причинную роль метаболического синдрома и сахарного диабета в развитии СД лица. Полученные результаты показывают, что тяжесть СД лица зависит от наличия компонентов метаболического синдрома и сахарного диабета.

Следовательно, наличие тяжёлого течения СД с локализацией на лице может служить диагностическим маркером у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Учитывая такие критерии, как избыточная масса тела, гипертриглицеридемия,

повышение уровня ЛПНП, снижение уровня ЛПВП, артериальная гипертензия и инсулинорезистентность, для этой категории больных необходимо проведение консультации эндокринолога и обследования, направленного на разрешение активности метаболического синдрома и сахарного диабета. Нарушение лабораторных результатов при метаболическом синдроме и сахарном диабете может являться важным показателем активности и распространения СД на лице, которое происходит в результате формирования инсулинорезистентности.

Согласно результатам представленных наблюдений, на сегодняшний день существует возможность значительно улучшить качество жизни пациентов. На основании накопленных данных, изучение тяжести СД лица поможет в ранней диагностике коморбидных состояний с последующей разработкой новых подходов к лечению СД с поражением кожи лица.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование проведено за счёт бюджетных средств организации.

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

Вклад авторов. К.Ю. Молодых — дизайн статьи, оценка степени тяжести дерматоза, анализ и интерпретация результатов, статистический анализ результатов, написание статьи, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию. Е.Р. Аравийская — концепция и дизайн статьи, анализ литературного материала, написание статьи, прочтение и одобрение рукописи. Е.В. Соколовский — анализ литературных данных, написание статьи, прочтение и одобрение рукописи. 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 carried out at the expense of the organization's budgetary funds.

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

Author contribution. K.Yu. Molodykh — article design, assessment of the severity of dermatosis, analysis and interpretation of results, statistical analysis of results, writing of the article, approval of the manuscript and sending the manuscript for publication. E.R. Araviiskaia — the concept and design of the article, the analysis of literary material, the writing of the article, the reading and approval of the manuscript. E.V. Sokolovskiy — analysis of literary data, writing an article, reading and approving a manuscript. 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. Руководство по дерматокосметологии / под ред. Е.Р. Аравийской и Е.В. Соколовского. Санкт-Петербург: Фолиант, 2008. С. 261–265.
2. Tamer F., Yuksel M.E., Sarifakioglu E., Karabag Y. Staphylococcus aureus is the most common bacterial agent of the skin flora of patients with seborrheic dermatitis // *Dermatol Pract Concept*. 2018. Vol. 8, N 2. P. 80–84. doi: 10.5826/dpc.0802a04
3. Laurence M., Benito-León J., Calon F., Malassezia and Parkinson's disease // *Front Neurol*. 2019. Vol. 10. P. 758. doi: 10.3389/fneur.2019.00758
4. Moreno-Coutiño G., Sánchez-Cárdenas C., Bello-Hernández Y., et al. Isolation of Malassezia spp. In HIV-positive patients with and without seborrheic dermatitis // *An Bras Dermatol*. 2019. Vol. 94, N 5. P. 527–531. doi: 10.1016/j.abd.2019.09.012
5. Dessinioti C., Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk-factors and treatments: facts and controversies // *Clin Dermatol*. 2013. Vol. 31, N 4. P. 343–351. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.001
6. İmamoğlu B., Hayta S., Güner R., et al. Metabolic syndrome may be an important comorbidity in patients with seborrheic dermatitis // *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2016. Vol. 1, N 1. P. e158–e161. doi: 10.5114/amsad.2016.65075
7. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome // *Clin Dermatol*. 2018. Vol. 36, N 1. P. 14–20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004
8. Попов К.А. Особенности биохимических показателей крови при сочетанном течении сахарного диабета 2 типа с дерматологическими заболеваниями // *Национальное здоровье*. 2017. № 1-2. С. 112–118.
9. Karabay E., Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis // *An Bras Dermatol*. 2020. Vol. 95, N 2. P. 187–193. doi: 10.1016/j.abd.2019.08.023
10. Borda L.J., Wikramanayake T.C. seborrheic dermatitis and dandruff: a comprehensive review // *J Clin Invest Dermatol*. 2015. Vol. 3, N 2. P. 10.13188/2373-1044.1000019. doi: 10.13188/2373-1044.1000019
11. Rahimi S., Nemati N., Shafaei-Tonekaboni S.S. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in patients with seborrheic dermatitis: a case-control study // *Dermatol Res Pract*. 2021. Vol. 2021. P. 6623271. doi: 10.1155/2021/6623271
12. Шеной Ч., Шеной М.М., Пао Г.К. Нарушение липидного обмена при дерматозах // *Дерматология. Национальный сервер дерматологии*. 2016. Режим доступа: <https://www.dermatology.ru/ru/translation/narushenie-lipidnogo-obmena-pri-dermatozakh>. Дата обращения: 15.11.2021.
13. Karıncaoglu Y., Tepe B., Kalayci B., et al. Is demodex folliculorum an aetiological factor in seborrheic dermatitis? // *Clin Exp Dermatol*. 2009. Vol. 34, N 8. P. e516–e520. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03343.x
14. Micali G., Lacarrubba L., Dall'Oglio F., et al. A new proposed severity score for seborrheic dermatitis of the face: Seborrheic Dermatitis Area and Severity Index (SEDASI) // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017. Vol. 76, N 6. P. AB18.
15. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // *Circulation*. 2002. Vol. 25, N 106. P. 3143–3421.
16. Hu Y., Zhu Y., Lian N., et al. Metabolic syndrome and skin diseases // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019. Vol. 10. P. 788. doi: 10.3389/fendo.2019.00788
17. Gelfand J.M., Yeung H. Metabolic syndrome in patients with psoriatic disease // *J Rheumatol. Suppl*. 2012. Vol. 89. P. 24–28. doi: 10.3899/jrheum.120237
18. Furue M., Tsuji G., Chiba T., Kadono T. Cardiovascular and metabolic diseases comorbid with psoriasis: beyond the skin // *Intern Med*. 2017. Vol. 56, N 13. P. 1613–1619. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8209
19. Uczniak S., Gerlicz Z.A., Kozłowska M., Kaszuba A. Presence of selected metabolic syndrome components in patients with psoriasis vulgaris // *Postepy Dermatol Alergol*. 2016. Vol. 33, N 2. P. 114–119. doi: 10.5114/ada.2016.59153
20. Teslime A., Serap B.Ş., Osman Z.Ş. Relation of acanthosis nigricans to metabolic syndrome in overweight and obese women // *Metab Syndr Relat Disord*. 2014. Vol. 12, N 6. P. 320–323. doi: 10.1089/met.2013.0145
21. Phiske M.M. An approach to acanthosis nigricans // *Indian Dermatol J*. 2014. Vol. 5, N 3. P. 239–249. doi: 10.4103/2229-5178.137765
22. Rasi A., Soltani-Arabshahi R., Shahbazi N. Skin tag as a cutaneous marker for impaired carbohydrate metabolism: a case-control study // *Int J Dermatol*. 2007. Vol. 46, N 11. P. 1155–1159. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03287.x
23. Shenoy C., Shenoy M.M., Krishna S., Pinto M. Skin tags are not merely cosmetic: a study on its association with metabolic syndrome // *Int J Health Allied Sci*. 2016. Vol. 5. P. 50–52. doi: 10.4103/2278-344X.173882

REFERENCES

1. Guide to dermatocosmetology. Ed. by E.R. Araviyskaya, E.V. Sokolovsky. Saint Petersburg: Folio; 2008. P. 261–265. (In Russ).
2. Tamer F, Yuksel ME, Sarifakioglu E, Karabag Y. Staphylococcus aureus is the most common bacterial agent of the skin flora of patients with seborrheic dermatitis. *Dermatol Pract Concept*. 2018;8(2):80–84. doi: 10.5826/dpc.0802a04
3. Laurence M, Benito-León J, Calon F. Malassezia and Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2019;10:758. doi: 10.3389/fneur.2019.00758
4. Moreno-Coutiño G, Sánchez-Cárdenas C, Bello-Hernández Y, et al. Isolation of Malassezia spp. In HIV-positive patients with and without seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2019;94(5):527–531. doi: 10.1016/j.abd.2019.09.012
5. Dessinioti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk-factors and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31(4):343–351. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.001
6. İmamoğlu B, Hayta S, Güner R, et al. Metabolic syndrome may be an important comorbidity in patients with seborrheic

- dermatitis. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2016;1(1):e158–e161. doi: 10.5114/amsad.2016.65075
7. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):14–20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004
8. Popov K.A. Features of biochemical blood parameters in the combined course of type 2 diabetes mellitus with dermatological diseases. *National Health.* 2017;(1–2):112–18.
9. Karabay E, Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2020;95(2):187–193. doi: 10.1016/j.abd.2019.08.023
10. Borda LJ, Wikramanayake TC. seborrheic dermatitis and dandruff: a comprehensive review. *J Clin Investig Dermatol.* 2015;3(2):10.13188/2373-1044.1000019. doi: 10.13188/2373-1044.1000019
11. Rahimi S, Nemati N, Shafaei-Tonekaboni SS. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in patients with seborrheic dermatitis: a case-control study. *Dermatol Res Pract.* 2021;2021:6623271. doi: 10.1155/2021/6623271
12. Shenoy Ch, Shenoy MM, Rao GK. Dyslipidemia in dermatological disorders. *N Am J Med Sci.* 2015;7(10):421–428. doi: 10.4103/1947-2714.168657
13. Karıncaoglu Y, Tepe B, Kalayci B, et al. Is demodex folliculorum an aetiological factor in seborrheic dermatitis? *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(8):e516–e520. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03343.x
14. Micali G, Lacarrubba L, Dall'Oglio F, et al. A new proposed severity score for seborrheic dermatitis of the face: Seborrheic Dermatitis Area and Severity Index (SEDASI). *J Am Academy Dermatolog.* 2017;76(6):AB18.
15. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143–3421.
16. Hu Y, Zhu Y, Lian N, et al. Metabolic syndrome and skin diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:788. doi: 10.3389/fendo.2019.00788
17. Gelfand JM, Yeung H. Metabolic syndrome in patients with psoriatic disease. *J Rheumatol Suppl.* 2012;89:24–28. doi: 10.3899/jrheum.120237
18. Furue M, Tsuji G, Chiba T, Kadono T. Cardiovascular and metabolic diseases comorbid with psoriasis: beyond the skin. *Intern Med.* 2017;56(13):1613–1619. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8209
19. Uczniak S, Gerlicz ZA, Kozłowska M, Kaszuba A. Presence of selected metabolic syndrome components in patients with psoriasis vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33(2):114–119. doi: 10.5114/ada.2016.59153
20. Teslime A, Serap BŞ, Osman ZŞ. Relation of acanthosis nigricans to metabolic syndrome in overweight and obese women. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014;12(6):320–323. doi: 10.1089/met.2013.0145
21. Phiske MM. An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatol J.* 2014;5(3):239–249. doi: 10.4103/2229-5178.137765
22. Rasi A, Soltani-Arabshahi R, Shahbazi N. Skin tag as a cutaneous marker for impaired carbohydrate metabolism: a case-control study. *Int J Dermatol.* 2007;46(11):1155–1159. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03287.x
23. Shenoy C, Shenoy MM, Krishna S, Pinto M. Skin tags are not merely cosmetic: a study on its association with metabolic syndrome. *Int J Health Allied Sci.* 2016;5:50–52. doi: 10.4103/2278-344X.173882

ОБ АВТОРАХ

* **Молодых Кристина Юрьевна**, ассистент;
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6–8
eLibrary SPIN: 9472-9640;
e-mail: molodyhkristina@mail.ru

Аравийская Елена Роальдовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6378-8582>;
eLibrary SPIN: 9094-9688;
e-mail: arelenar@mail.ru

Соколовский Евгений Владиславович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/000-0001-7610-6061>;
eLibrary SPIN: 6807-7137;
e-mail: s40@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку.

AUTHORS INFO

* **Kristina Yu. Molodykh**, MD, Assistant Lecturer;
address: 6/8, Lva Tolstogo street, St. Petersburg, 197089, Russia;
eLibrary SPIN: 9472-9640;
e-mail: molodyhkristina@mail.ru

Elena R. Araviiskaia, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6378-8582>;
eLibrary SPIN: 9094-9688;
e-mail: arelenar@mail.ru

Evgeny V. Sokolovskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/000-0001-7610-6061>;
eLibrary SPIN: 6807-7137;
e-mail: s40@mail.ru

* The author responsible for the correspondence.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv79481>

Оригинальное исследование

Ингибиторы ИЛ-17А в лечении псориаза ногтей

О.Ю. Олисова¹, В.О. Никурадзе¹, М.А. Королева²¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация² Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Псориаз — воспалительное заболевание кожи, значительно ухудшающее качество жизни пациентов. При вульгарном псориазе, наиболее распространённой форме заболевания, поражение ногтей наблюдается более чем в 50% случаев.

Цель — оценка эффективности и переносимости секукинумаба при лечении псориаза ногтей (псориатической ониходистрофии) в реальной клинической практике.

Материал и методы. Исследование проведено на базе клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Сеченовского Университета. Участниками являлись 12 пациентов с диагнозом «псориаз» в возрасте от 29 до 60 лет. У всех пациентов была диагностирована тяжёлая степень, у 2 (16,7%) — псориатическая эритродермия, у 10 (83,3%) — вульгарный псориаз; у всех исследуемых пациентов наблюдалось поражение ногтевых пластин. Всем пациентам проводилось лечение генно-инженерным биологическим препаратом — ингибитором ИЛ-17А секукинумабом в дозе 300 мг подкожно. Курс терапии составил 20 нед. (9 инъекций). Оценка степени тяжести псориаза ногтей и эффективности терапии проводилась с помощью индексов NAPSИ (индекс степени поражения ногтевых пластин), DLQI (дерматологический индекс качества жизни), которые изучали в динамике — до лечения и спустя 20 нед.

Результаты. Индекс NAPSИ до лечения составлял $25,3 \pm 3,4$ балла, а на 20-й нед. снизился до $2,2 \pm 0,7$ балла, что демонстрирует регресс клинических проявлений более чем на 80% от изначального состояния ногтей. Дерматологический индекс качества жизни (DLQI) у исследуемой группы до начала лечения составлял $27,4 \pm 2,1$ балла, что отражало сильное негативное влияние болезни на качество жизни пациентов. После лечения показатель у всех пациентов снизился до $3,1 \pm 0,5$ балла. Побочных эффектов от проводимой терапии не отмечено ни у одного больного.

Заключение. Секукинумаб является высокоэффективным и безопасным препаратом для лечения псориаза ногтей у больных вульгарным псориазом и псориатической эритродермией и способствует улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: псориаз ногтей; ингибитор ИЛ-17А; секукинумаб.

Для цитирования:

Олисова О.Ю., Никурадзе В.О., Королева М.А. Ингибиторы ИЛ-17А в лечении псориаза ногтей // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 4. С. 347–354. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv79481>

Рукопись получена: 03.09.2021

Рукопись одобрена: 08.11.2021

Опубликована: 14.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv79481>

Original study

IL-17A in the treatment of nail psoriasis

Olga Yu. Olisova¹, Victoria O. Nikuradze¹, Maria A. Koroleva²

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

² Central Clinical Hospital of the Management Affair of President Russian Federation, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Psoriasis is an inflammatory skin disease that significantly worsens the quality of the patients' life. With vulgar psoriasis, the most common form of the disease, nail damage is observed in more than 50% of cases.

AIMS: To evaluate the efficacy and tolerability of secukinumab in the treatment of nail psoriasis (psoriatic onychodystrophy) in real clinical practice.

MATERIALS AND METHODS: The study was carried out on the basis of the Clinic for Skin and Venereal Diseases. V.A. Rakhmanov Sechenov University. The participants were 12 patients diagnosed with psoriasis, aged 29 to 60 years. All patients were diagnosed with a severe degree, 2 (16.7%) patients — psoriatic erythroderma, 10 (83.3%) — psoriasis vulgaris, all studied patients had nail plate lesions. All patients were treated with a genetically engineered biological drug — an IL-17A inhibitor secukinumab (Cosentix), 300 mg subcutaneously once a week (5 injections), followed by a maintenance dose of 300 mg once a month. The course of therapy was 20 weeks (9 injections). Assessment of the severity of nail psoriasis and the effectiveness of therapy was carried out using indices: NAPS (index of the degree of damage to the nail plates), DLQI (dermatological index of quality of life), which were studied in dynamics before treatment and after 20 weeks of treatment.

RESULTS: The NAPS index was 25.3 ± 3.4 points before treatment, and at week 20 it decreased to 2.2 ± 0.7 points. These results demonstrate a regression of clinical manifestations by more than 80% from the initial state of the nails. When assessing the dermatological index of quality of life (DLQI), it was found that in the study group of patients before the start of treatment, it was 27.4 ± 2.1 points, which reflected a strong negative effect of psoriasis on the quality of life of patients. After treatment, this indicator was 3.1 ± 0.5 points among all patients. No patient experienced any side effects from the therapy.

CONCLUSIONS: Secukinumab is a highly effective and safe drug for the treatment of nail psoriasis in patients with vulgar psoriasis and psoriatic erythroderma and contributes to improve the quality of the patients' life.

Keywords: nail psoriasis; IL-17A inhibitor; secukinumab.

For citation:

Olisova OYu, Nikuradze VO, Koroleva MA. IL-17A in the treatment of nail psoriasis. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(4):347–354. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv79481>

Received: 03.09.2021

Accepted: 08.11.2021

Published: 14.12.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Псориаз — воспалительное заболевание кожи, сопряжённое с существенным снижением качества жизни больного человека. Пациенты с наиболее распространённой формой заболевания — вульгарным псориазом (85–90%), более чем в 50% случаев, по данным литературы, страдают псориазом ногтей [1], хотя проблема может недооцениваться: так, в обзоре K.M. Klaassen и соавт. [2] сообщается о поражении ногтей у 66,0% из 1459 пациентов с псориазом. Среди пациентов с псориатическим артритом распространённость псориаза ногтей может составлять до 80% [3]. Псориаз ногтей, или псориатическая ониходистрофия, при отсутствии кожных или суставных заболеваний встречается в 5–10% случаев [4]. Псориаз ногтей считается предиктором развития в будущем псориатического поражения суставов [5–7].

Клинические проявления псориаза ногтей зависят от структуры ногтевого аппарата. Признаки псориаза ногтей неспецифичны и могут быть обнаружены при некоторых других заболеваниях ногтевых пластин. Гистологическое исследование поражённых тканей является золотым стандартом диагностики псориаза ногтей. Существуют следующие клинические проявления: точечная коррозия, лейконихия (белые пятна на ногтевой пластине), красные пятна в лунке, поперечные бороздки (линии Бо) и крошение ногтевой пластины. Псориаз ногтевого ложа проявляется осколочными кровоизлияниями в дистальную треть ногтевой пластины, подногтевым гиперкератозом и/или отслоением ногтевой пластины от ногтевого ложа (онихолизис). Псориаз также может поражать околоногтевую область, что приводит к псориатической паронихии. Пациенты с псориазом ногтей жалуются на боль, неспособность хватать мелкие предметы, завязывать шнурки на обуви или застёгивать одежду на пуговицах, а также на снижение поверхностной чувствительности. Боль при псориазе ногтей часто ассоциируется с болью в суставах, поэтому наличие псориаза ногтей может идентифицировать пациентов, которые имеют риск развития инвалидирующего псориатического артрита [8].

Псориаз на видимых участках кожи, таких как лицо, руки, ногтевые пластинки, может оказывать существенное негативное влияние не только на физическое состояние, но и психологические и социальные аспекты качества жизни [9–13].

Оптимальное лечение зависит от многих факторов и включает наружные глюкокортикоиды, в том числе их внутриочаговое введение, а также системные, включая генно-инженерные биологические препараты. Лечение, направленное на улучшение ногтевой пластины, является продолжительным, что связано с её медленным ростом. S. Yaemsiri и соавт. [14] в своём исследовании

среди добровольцев установили, что средняя скорость роста ногтей на руках выше, чем на ногах, — 3,47 против 1,62 мм/мес соответственно. Стоит отметить, что ногти с псориатической ямкой растут быстрее, чем у здоровых добровольцев. M.C. Pasch [15] в своей работе указал рекомендуемый период для оценки клинически значимых результатов лечения псориаза ногтей — 4–6 мес с момента начала терапии.

Лечение псориаза ногтей является трудной задачей с непредсказуемым исходом. Ответ на лечение может быть разнообразным и зависит как от индивидуальных особенностей организма, так и объективных, но важно отметить, что рецидивы случаются часто. К сожалению, не хватает доказательных методов терапии и соответствующих рекомендаций [16].

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности секукинумаба при лечении пациентов с псориазом ногтей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование.

Условия проведения

Исследование проведено на базе клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Сеченовского Университета.

Критерии соответствия

Критерии включения: наличие в анамнезе больных (старше 18 лет) тяжёлого рефрактерного псориаза со слабым ответом на стандартные методы лечения — фототерапию, базисные препараты (метотрексат, ацетритин), апремиласт и др.

Критерии не включения: пациенты с сопутствующим псориатическим артритом.

Описание медицинского вмешательства

Непосредственно перед лечением всем пациентам были проведены рентгенография органов грудной клетки, диаскин-тест и консультация фтизиатра с целью исключения абсолютного противопоказания — туберкулёза, рутинные лабораторные обследования и клинический осмотр смежными специалистами с последующей оценкой состояния внутренних органов. Сопутствующие заболевания были диагностированы у всех пациентов: артериальная гипертензия ($n=2$), глаукома ($n=1$), тонзиллит ($n=1$), хронический гастрит ($n=3$), хронический холецистит ($n=1$), ишемическая болезнь сердца ($n=1$), хронический простатит ($n=1$), гипотиреоз ($n=1$), сахарный диабет ($n=1$), ожирение ($n=1$).

Лечение псориаза проводилось секукинумабом (Козэнтикс, Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария) в дозе 300 мг подкожно 1 раз/нед. в течение месяца (5 инъекций) с последующей поддерживающей дозой 300 мг 1 раз/мес. Курс терапии составил 9 инъекций в течение 20 нед.

Методы регистрации исходов

Для оценки поражения ногтевых пластинок кистей и стоп при псориазе использовали индекс степени поражения ногтевых пластин (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSИ).

Для расчёта NAPSИ каждый ноготь делится на четыре квадранта, каждый из которых оценивается на предмет наличия каких-либо проявлений псориаза в матрице ногтя (точечная коррозия, лейконихия, красные пятна в лунке, крошение ногтевой пластины) и ногтевом ложе (капельное изменение цвета при помощи масляного теста, онихолизис, гиперкератоз, осколочные кровоизлияния). Если какой-либо признак присутствует во всех четырёх квадрантах, ногтю присваивается оценка 4, если нет признаков ни в одном квадранте — 0. Каждому ногтю присваивается матрица ногтя и оценка ногтевого ложа от 0 до 4, которые в сумме дают общую оценку от 0 до 8 для каждого ногтя. Могут быть оценены все ногти, при этом общий балл NAPSИ является суммой баллов: до 80, если учитываются только пальцы рук (10 ногтей); до 160, если учитываются ещё и пальцы ног (20 ногтей). В клинических исследованиях для оценки эффектов лекарственной терапии часто используется только ноготь с самыми выраженными поражениями (целевой NAPSИ). В некоторых исследованиях используют (целевые показатели) NAPSИ-50, NAPSИ-75 и NAPSИ-90, чтобы указать процент пациентов, достигших (целевого) улучшения NAPSИ как минимум на 50, 75 или 90% соответственно [17]. В данном исследовании интерпретация результатов была следующая: до 20 баллов — лёгкая степень патологического процесса, от 20 до 40 — средняя тяжесть, более 40 — тяжёлое течение.

Для оценки степени негативного влияния заболевания на различные аспекты жизни пациента использовали дерматологический индекс качества жизни (Dermatology life Quality Index, DLQI), который актуален в качестве дополнительного критерия оценки тяжести состояния больного и эффективности проводимой терапии [18].

У всех пациентов проведена динамическая оценка NAPSИ и DLQI — до лечения и через 20 нед.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) №33-20 от 25.11.2020.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическую обработку данных выполняли в программах IBM SPSS v23.0 (IBM, USA, 2015). При анализе зависимых выборок был использован критерий Вилкоксона. Статистически значимым признавали уровень ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Под наблюдением находилось 12 пациентов (5 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 29 до 60 лет с диагнозом «псориаз» тяжёлой степени (PASI $34,4 \pm 4,5$), из них у 10 (83,3%) был диагностирован вульгарный псориаз, у 2 (16,7%) — псориагическая эритродермия; у всех пациентов отмечалось поражение ногтевых пластин.

Основные результаты исследования

В результате проведённого лечения наблюдалась выраженная редукция всех оцениваемых индексов — NAPSИ, DLQI. Стоит отметить, что после 7 инъекций секукинумаба (через 12 нед.) у 4 (33,3%) пациентов отмечался видимый регресс клинических проявлений псориагической ониходистрофии (рис. 1).

После 9 инъекций (20-недельный курс секукинумаба) у 11 (91,7%) пациентов отмечалась полная ремиссия заболевания (рис. 2); у 1 пациента сохранялись незначительные изменения ногтевых пластинок больших пальцев стоп со свободного края (рис. 3).

При оценке эффективности терапии ногтей стоп секукинумабом отмечено достоверное снижение индекса NAPSИ: после 20 нед. показатель снизился с $25,3 \pm 3,4$ до $2,2 \pm 0,7$ ($p < 0,05$). Побочных эффектов от проводимой терапии не отмечалось ни в одном случае.

До лечения дерматологический индекс качества жизни (DLQI) у исследуемой группы пациентов составлял $27,4 \pm 2,1$ балла, что отражало сильное негативное влияние псориаза на качество жизни пациентов, после 9 инъекций — $3,1 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) балла.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поражение ногтей является частым проявлением псориаза и оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов. Лечение псориаза ногтей затруднено из-за неэффективного всасывания местных препаратов ногтевым блоком и низкой чувствительности к обычным методам лечения. Современная терапия и понимание патофизиологии псориаза ногтей позволили разработать новый подход к лечению данной группы пациентов с помощью генно-инженерных биологических препаратов [15, 19, 20].



Рис. 1. Пациент А., псориаз ногтей кистей: *а* — до лечения; *б* — через 12 нед. лечения (7 инъекций).

Fig. 1. Patient A., nail psoriasis: *a* — before treatment; *b* — after 12 weeks of treatment (7 injections).



Рис. 2. Пациент Б., псориаз ногтей кистей: *а* — до лечения; *б* — через 20 нед. лечения (9 инъекций).

Fig. 2. Patient B., nail psoriasis: *a* — before treatment; *b* — after 20 weeks of treatment (9 injections).



Рис. 3. Пациентка В., псориаз ногтей стоп: *а* — до лечения; *б* — через 20 нед. лечения (9 инъекций).

Fig. 3. Patient V., psoriasis of the nails of the feet: *a* — before treatment; *b* — after 20 weeks of treatment (9 injections).

Первым эффективным биологическим препаратом в отношении псориаза стал антифактор некроза опухолей альфа. Совсем недавно начали использовать моноклональные антитела против ИЛ-17 и ИЛ-12/23 за счёт подавления различных механизмов псориазической воспалительной реакции. Биологические препараты всех этих классов оказывают выраженный терапевтический эффект при псориазе ногтей.

Секукинумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, которое избирательно нейтрализует провоспалительный цитокин ИЛ-17А, продуцируемый в основном Т-хелперами и естественными клетками-киллерами, тучными клетками и нейтрофилами. Связываясь с циркулирующим и тканевым ИЛ-17А, секукинумаб ингибирует его взаимодействие с рецептором ИЛ-17А, тем самым подавляя последующее высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые способствуют развитию псориаза.

Эффективность секукинумаба при бляшечном псориазе продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях [19, 21]. В нашей работе секукинумаб, применяемый по 300 мг подкожно 1 раз/нед. (5 инъекций) в первый месяц с последующей поддерживающей дозой 300 мг 1 раз/мес в течение 20 нед., был эффективен и хорошо переносился пациентами, имеющими поражение ногтей. Результаты исследования продемонстрировали отсутствие всех клинических проявлений псориазической ониходистрофии у 4 больных псориазом уже на 12-й нед., а на 20-й нед. у 11 из 12 пациентов отмечалась клиническая ремиссия (индекс NAPSI снизился с $25,3 \pm 3,4$ до $2,2 \pm 0,7$; $p < 0,05$).

Необходимо отметить, что на фоне терапии одновременно с регрессом ониходистрофии разрешались высыпания на коже (PASI 90 на 20-й нед. отмечался у всех пациентов). Монотерапия эффективным генно-инженерным биологическим препаратом для нескольких локализаций псориаза представляет новую перспективу в лечении болезни в сравнении с предыдущими подходами, которые часто включали разные препараты для разной локализации. Использование одного препарата может улучшить соблюдение режима и приверженность к лечению.

Известно, что псориаз сопровождается крайне негативным воздействием на психологическое и эмоциональное состояние пациента. Учитывая эффективность лечения и улучшения показателей индекса DLQI

при лечении секукинумабом, наряду с высоким уровнем безопасности лечения можно говорить и о существенном улучшении качества жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генно-инженерный биологический препарат — ингибитор ИЛ-17А секукинумаб, продемонстрировав безопасный профиль и высокую эффективность в лечении псориаза ногтей у больных вульгарным псориазом и псориазической эритродермией, способствовал улучшению качества жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование проведено за счёт бюджетных средств организации.

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

Вклад авторов. О.Ю. Олисова, В.О. Никурадзе — концепция и дизайн исследования; М.А. Королева — сбор и обработка материала; В.О. Никурадзе — статистическая обработка, написание текста; О.Ю. Олисова — редактирование. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Согласие пациентов. Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию своей персональной медицинской информации в обезличенной форме в «Российском журнале кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFO

Funding source. The research was carried out at the expense of the organization's budgetary funds.

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

Author contribution. O.Yu. Olishova, V.O. Nikuradze — study design and conception; M.A. Koroleva — data collection; V.O. Nikuradze — statistics, article writing; O.Yu. Olishova — editing. 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. All the patients voluntarily signed an informed consent to the publication of their personal medical information in depersonalized form in the journal "Russian journal of skin and venereal diseases".

ЛИТЕРАТУРА

- Jiaravuthisan M.M., Sasseville D., Vender R.B., et al. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy // *J Am Acad Dermatol*. 2007. Vol. 57, N 1. P. 1–27. doi: 10.1016/j.jaad.2005.07.073
- Klaassen K.M., van de Kerkhof P.C., Pasch M.C. Nail psoriasis: a questionnaire-based survey // *Br J Dermatol*. 2013. Vol. 169, N 2. P. 314–319. doi: 10.1111/bjd.12354
- Williamson L., Dalbeth N., Dockerty J.L., et al. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis—clinically important, potentially treatable and often overlooked // *Rheumatology (Oxford)*. 2004. Vol. 43, N 6. P. 790–794. doi: 10.1093/rheumatology/keh198
- Salomon J., Szepletowski J.C., Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study // *J Cutan Med Surg*. 2003. Vol. 7, N 4. P. 317–321. doi: 10.1007/s10227-002-0143-0

5. Maejima H., Taniguchi T., Watarai A., Katsuoka K. Evaluation of nail disease in psoriatic arthritis by using a modified nail psoriasis severity score index // *Int J Dermatol*. 2010. Vol. 49, N 8. P. 901–906. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04452.x
6. Langenbruch A., Radtke M.A., Krensels M., et al. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis // *Br J Dermatol*. 2014. Vol. 171, N 5. P. 1123–1128. doi: 10.1111/bjd.13272
7. Сускова В.С., Пинсон И.Я., Олисова О.Ю. Иммунопатогенез псориаза // *Клиническая дерматология и венерология*. 2006. Т. 4, № 1. С. 68–70.
8. Dawber R. Fingernail growth in normal and psoriatic subjects // *Br J Dermatol*. 1970. Vol. 82, N 5. P. 454–457. doi: 10.1111/j.1365-2133.1970.tb02205.x
9. Heydendaal V.M., de Borgie C.A., Spuls P.I., et al. The burden of psoriasis is not determined by disease severity only // *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004. Vol. 9, N 2. P. 131–135. doi: 10.1111/j.1087-0024.2004.09115.x
10. Fortune D.G., Main C.J., O'Sullivan T.M., Griffiths C.E. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress // *Br J Dermatol*. 1997. Vol. 137, N 5. P. 755–760.
11. Rapp S.R., Feldman S.R., Exum M.L., et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases // *J Am Acad Dermatol*. 1999. Vol. 41, N 3, Pt 1. P. 401–407. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70112-x
12. Krueger G., Koo J., Lebwohl M., et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey // *Arch Dermatol*. 2001. Vol. 137, N 3. P. 280–284.
13. Touw C.R., Hakkaart-Van Roijen L., Verboom P., et al. Quality of life and clinical outcome in psoriasis patients using intermittent cyclosporin // *Br J Dermatol*. 2001. Vol. 144, N 5. P. 967–972. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04183.x
14. Yaemsiri S., Hou N., Slining M.M., He K. Grow thrate of human fingernails and toenails in healthy American young adults // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010. Vol. 24, N 4. P. 420–423. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03426.x
15. Pasch M.C. Nail psoriasis: a review of treatment options // *Drugs*. 2016. Vol. 76, N 6. P. 675–705. doi: 10.1007/s40265-016-0564-5
16. Luger T.A., Barker J., Lambert J., et al. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009. Vol. 23, N 8. P. 896–904. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03211.x
17. De Vries A.C., Bogaards N.A., Hooft L., et al. Interventions for nail psoriasis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Vol. 1. P. CD007633. doi: 10.1002/14651858.CD007633.pub2
18. Klaassen K.M., van de Kerkhof P.C., Bastiaens M.T., et al. Scoring nail psoriasis // *J Am Acad Dermatol*. 2014. Vol. 70, N 6. P. 1061–1066. doi: 10.1016/j.jaad.2014.02.010
19. Singh K., Argáez C. Cyclosporine for moderate to severe plaque psoriasis in adults: a review of clinical effectiveness and safety. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018.
20. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза // *РМЖ*. 2015. Vol. 23, N 9. P. 483–484.
21. Langley R.G., Saurat J.H., Reich K. Recommendations for the treatment of nail psoriasis in patients with moderate to severe psoriasis: a dermatology expert group consensus // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012. Vol. 26, N 3. P. 373–381. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04349.x

REFERENCES

1. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, et al. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(1):1–27. doi: 10.1016/j.jaad.2005.07.073
2. Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Pasch MC. Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):314–319. doi: 10.1111/bjd.12354
3. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, et al. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis —clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(6):790–794. doi: 10.1093/rheumatology/keh198
4. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg*. 2003;7(4):317–321. doi: 10.1007/s10227-002-0143-0
5. Maejima H, Taniguchi T, Watarai A, Katsuoka K. Evaluation of nail disease in psoriatic arthritis by using a modified nail psoriasis severity score index. *Int J Dermatol*. 2010;49(8):901–906. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04452.x
6. Langenbruch A, Radtke MA, Krensels M, et al. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1123–1128. doi: 10.1111/bjd.13272
7. Suskova VS, Pinson IYa, Olishova OY. Immunopathological mechanisms of psoriasis. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2006;4(1):68–70. (In Russ).
8. Dawber R. Fingernail growth in normal and psoriatic subjects. *Br J Dermatol*. 1970;82(5):454–457. doi: 10.1111/j.1365-2133.1970.tb02205.x
9. Heydendaal VM, de Borgie CA, Spuls PI, et al. The burden of psoriasis is not determined by disease severity only. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9(2):131–135. doi: 10.1111/j.1087-0024.2004.09115.x
10. Fortune DG, Main CJ, O'Sullivan TM, Griffiths CE. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *Br J Dermatol*. 1997;137(5):755–760.
11. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(3 Pt 1):401–407. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70112-x
12. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol*. 2001;137(3):280–284.
13. Touw CR, Hakkaart-Van Roijen L, Verboom P, et al. Quality of life and clinical outcome in psoriasis patients using intermittent cyclosporin. *Br J Dermatol*. 2001;144(5):967–969. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04183.x
14. Yaemsiri S, Hou N, Slining MM, He K. Grow thrate of human fingernails and toenails in healthy American young adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(4):420–423. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03426.x

15. Pasch MC. Nail psoriasis: a review of treatment options. *Drugs*. 2016;76(6):675–705. doi: 10.1007/s40265-016-0564-5
16. Luger TA, Barker J, Lambert J, et al. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(8):896–904. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03211.x
17. De Vries AC, Bogaards NA, Hooft L, et al. Interventions for nail psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD007633. doi: 10.1002/14651858.CD007633.pub2
18. Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Bastiaens MT, et al. Scoring nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1061–1066. doi: 10.1016/j.jaad.2014.02.010
19. Singh K, Argáez C. Cyclosporine for moderate to severe plaque psoriasis in adults: a review of clinical effectiveness and safety. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018.
20. Olisova OYu, Teplyuk NP, Pinegin VB. Modern methods of psoriasis treatment. *Russian Journal of Medicine*. 2015;(9):483–486. (In Russ).
21. Langley RG, Saurat JH, Reich K. Recommendations for the treatment of nail psoriasis in patients with moderate to severe psoriasis: a dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(3):373–381. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04349.x

ОБ АВТОРАХ

* **Никурадзе Виктория Олеговна**, аспирант;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубетская, д. 8;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4674-8327>;
e-mail: victorianikuradze@gmail.com

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

Королева Мария Александровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7635-6260>

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

* **Victoria O. Nikuradze**, Graduate Student;
address: 8 Trubetskaya st., Moscow 119991, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4674-8327>;
e-mail: victorianikuradze@gmail.com

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

Maria A. Koroleva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7635-6260>

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv77778>

Научный обзор

Взаимосвязь между уровнем витамина D в крови и некоторыми болезнями кожи

Е.А. Морозова, Е.В. Курдюкова

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

АННОТАЦИЯ

Жизненно важный для здоровья костей витамин D, а также его дефицит, считающийся болезнью прошлого, вновь набирает обороты в своей актуальности и необходимости. Благодаря современным исследованиям роль витамина D изучена детально и выходит далеко за рамки представлений о регуляции минерального состава костей. Небольшое количество активного витамина в форме холекальциферола организм получает с пищей животного происхождения, в форме эргокальциферола и превитамина D — с пищей растительного происхождения. Другой способ получения витамина D — воздействие солнечного излучения. Как недостаточный, так и избыточный уровень витамина D имеет неблагоприятные последствия для организма. Постоянный уровень в крови выше 200 нг/мл считается токсичным и проявляется анорексией, потерей веса, полиурией и сердечной аритмией. Токсичность витамина D увеличивает риск образования камней в почках, кальцификации кровеносных сосудов и тканей, а также осложнений, связанных с этими изменениями.

Растущий интерес к роли витамина D в возникновении и развитии некоторых кожных заболеваний привёл к публикации ряда исследований о взаимосвязи между уровнем этого витамина и заболеваниями кожи. Несомненно, важным остаётся полное представление о синтезе витамина D, основных источниках его получения организмом, показателях нормального содержания уровня витамина в крови, а также факторов, способных влиять на их динамику. Особое значение в работах придаётся роли витамина D в патогенезе таких дерматозов, как красная волчанка, ихтиоз, atopический дерматит, гнойный (суппуративный) гидраденит, вульгарные акне, гнездная алопеция, андрогенетическая алопеция, меланома и немеланомный рак кожи. Кроме того, рассматривается роль витамина D в качестве адъювантной терапии у пациентов, длительно принимающих кортикостероиды.

В статье представлен обзор наиболее актуальной информации о взаимосвязи между витамином D и некоторыми дерматозами, обсуждаются вопросы необходимости оценки индивидуального уровня витамина D и его коррекции у пациентов с дерматозами.

Ключевые слова: витамин D; псориаз; atopический дерматит; ихтиоз; акне; суппуративный гидраденит; витилиго; очаговая алопеция; меланома; рак кожи.

Для цитирования:

Морозова Е.А., Курдюкова Е.В. Взаимосвязь между уровнем витамина D в крови и некоторыми болезнями кожи // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 4. С. 355–365. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv77778>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv77778>

Review article

Relationship between the level of vitamin D in blood flow and skin dermatosis

Elena A. Morozova, Ekaterina V. Kurdyukova

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

ABSTRACT

Vitamin D is vital for bone health and its deficiency deemed as a disease of the past has re-emerged as an important health concern. Thanks to modern research, the role of vitamin D has been studied in detail and goes far beyond the concepts of regulating the mineral composition of bones. A small amount of active vitamin in the form of cholecalciferol is obtained by the body with food of animal origin, in the form of ergocalciferol and previtamin D — with food of plant origin. Another way to get vitamin D is exposure to solar radiation. Both insufficient and excessive levels of vitamin D have adverse effects on the body. A constant blood level above 200 ng/ml is considered toxic and is manifested by anorexia, weight loss, polyuria and cardiac arrhythmia. Vitamin D toxicity increases the risk of kidney stones, calcification of blood vessels and tissues, as well as complications associated with these changes.

The growing interest in the role played by vitamin D in skin disease has given rise to the publication of many studies of the relationship between this vitamin and cutaneous dermatoses. Undoubtedly, a complete understanding of the synthesis of vitamin D, the main sources of its production by the body, indicators of the normal content of vitamin D levels in the blood, as well as factors that can influence their changes, are important. Of particular interest are the latest discoveries about the role of vitamin D in skin diseases such as lupus erythematosus, ichthyosis, atopic dermatitis, hidradenitis suppurativa, acne, alopecia areata, androgenetic alopecia, melanoma, and nonmelanoma skin cancer.

Also of interest is the importance of vitamin D as adjuvant therapy in patients on long-term treatment with corticosteroids. In this review, we provide an overview of the most important and most recent information regarding the relationship between vitamin D and skin disease and discuss the importance of assessing individual vitamin D status and correcting deficiencies.

Keywords: vitamin D; psoriasis; atopic dermatitis; ichthyosis; acne; hidrosadenitis suppurativa; vitiligo; alopecia areata; melanoma; skin cancer.

For citation:

Morozova EA, Kurdyukova EV. Relationship between the level of vitamin D in blood flow and skin dermatosis. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(4):355–365. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv77778>

Received: 10.08.2021

Accepted: 08.11.2021

Published: 14.12.2021

ВИТАМИН D: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Первое упоминание о витамине D датировано семнадцатым веком, когда английскими врачами У.М. Уистлером (1645) и Ф. Глиссоном (1650) с небольшой разницей во времени был описан рахит — состояние, вызванное дефицитом витамина D. И только спустя два столетия была обоснована важность воздействия солнечного света в качестве профилактики и лечения рахита.

Благодаря современным исследованиям роль витамина D изучена детально и выходит далеко за рамки представлений о регуляции минерального состава костей. В результате исследований было установлено, что более 1/3 респондентов не знали о роли витамина D в организме, а уровень витамина D был недостаточными у 40% протестированных респондентов [1].

Организм получает витамин D двумя основными способами: небольшое количество активного витамина в форме холекальциферола — с пищей животного происхождения (табл. 1), в форме эргокальциферола и превитамина D — с пищей растительного происхождения [2]. Другой способ получения витамина D — воздействие солнечного излучения. Фотоны в ультрафиолетовых лучах класса В фотоизомеризуют 7-дегидрохолестерин в эпидермисе в прехолекальциферол, который за счёт опосредованной нагреванием реакции быстро превращается в холекальциферол, или витамин D₃. Обе молекулы гидроксилируются в печени до кальцифедиола (25-гидроксивитамин D; [25 (OH) D]), который позже в почках проходит ту же реакцию под действием фермента 25 (OH) D-1-гидроксилазы до кальцитриола — активного метаболита, выполняющего ряд различных функций путём связывания со своими клеточными рецепторами. Уровни паратиреоидного гормона, кальция и фосфора — это лишь некоторые из факторов, которые играют роль в регуляции этого процесса, помимо трансформирующего фактора роста бета [3].

Суточные потребности в витамине D во многом зависят от возраста. По данным Института медицины США (Institute of Medicine, IOM), суточная потребность составляет 400 МЕ в первый год жизни, 600 МЕ в возрасте от 12 мес до 70 лет и 800 МЕ для людей старше 70 лет [4]. Общество эндокринологов (Society for Endocrinology) рекомендует от 400 до 1000 МЕ/день в первый год жизни и от 600 до 1000 МЕ/день в дальнейшем.

В 2009 г. уровень 25 (OH) D в крови был признан лучшим маркером уровня витамина D [5]. При этом существуют разные мнения о желаемых уровнях витамина D в организме человека. Так, IOM за нижнюю границу нормы, указывающую на здоровый и достаточный уровень витамина D, принимает 20 нг/мл, в то время как Американское эндокринное общество (Endocrine Society) определяет уровень ниже 20 нг/мл как дефицит, а уровень от 20 до 30 нг/мл как недостаточный и считает,

Таблица 1. Продукты, богатые витамином D

Table 1. Foods rich in vitamin D

Продукты	МЕ на порцию
Жир печени трески (5 мл)	1360
Лосось (100 г)	360
Скумбрия (100 г)	345
Сардины в масле (100 г)	500
Тунец в масле (100 г)	238
Обогащённое молоко (250 мл)	115–124
Обогащённый апельсиновый сок (250 мл)	100
Обогащённый йогурт (1,5 л)	80
Маргарин (5 мл)	60
Злаки обогащённые (250 мл)	40
Яйцо (1 шт.)	25
Сыр (28 г)	6–12

что значения именно выше 30 нг/мл (75 ммоль/л) необходимы для поддержания здоровья человека [6].

В настоящее время подавляющее большинство населения в мире имеет дефицит витамина D, в связи с чем мировое медицинское сообщество заявляет о пандемии дефицита витамина D. Так, от 35 до 70% европейцев имеют уровень 25 (OH) D в диапазоне 20–25 нг/мл, который авторы считают недостаточным [6]. Для сравнения, в Австралии и Новой Зеландии лишь 6–9% населения страдают низким содержанием 25 (OH) D (<20 нг/мл). Публикация данных результатов поможет обосновать необходимость рутинного скрининга здоровых людей на дефицит витамина D, который пока ещё не поддерживается IOM [7].

Как недостаточный, так и избыточный уровень витамина D имеет неблагоприятные последствия для организма. Постоянный уровень в крови выше 200 нг/мл считается токсичным и проявляется анорексией, потерей веса, полиурией и сердечной аритмией. Токсичность витамина D увеличивает риск образования камней в почках, кальцификации кровеносных сосудов и тканей, а также осложнений, связанных с этими изменениями. Токсичность может развиваться при суточном потреблении витамина D выше 10 000 МЕ, что приводит к повышению уровня 25 (OH) D до 200–240 нг/мл.

В ходе ряда исследований выявлено, что определённые категории людей более восприимчивы к развитию дефицита витамина D, который определяется как уровень ниже установленного минимума 20 нг/мл. К факторам риска относят ожирение, курение, высокий фототип кожи (≥IV), недостаточное пребывание на солнце, пожилой возраст [8]. С возрастом кожа производит меньше

предшественника 7-дегидрохолестерола в эпидермисе, всасывание в кишечнике витамина D снижается из-за уменьшения количества рецепторов витамина D (vitamin D receptor, VDR) в энтероцитах, наблюдается понижение способности организма гидроксилировать витамин D в печени и почках. Некоторые клинические состояния, такие как остеопороз, хроническое заболевание почек, печёночная недостаточность, воспалительное заболевание кишечника, гиперпаратиреоз, гипертиреоз, гипогонадизм и целиакия, предрасполагают к недостаточному уровню витамина D. Ещё одним фактором риска является длительное лечение определёнными лекарствами, включая противосудорожные, антиретровирусные, рифампицин, гормональные, назначаемые при раке груди и простаты, и прежде всего кортикостероиды. Беременность также может привести к снижению уровня 25 (ОН) D.

В 2016 г. были описаны основные функции витамина D в организме человека [9]. В более поздней статье обсуждалась взаимосвязь между витамином D и развитием болезней кожи [10]. Было показано, что витамин D обладает антипролиферативными свойствами, включая ингибирование ангиогенеза и метастатической способности некоторых опухолей, и участвует в репарации ДНК. Также была обнаружена связь между некоторыми мутациями в гене *VDR* и возникновением онкологических процессов. В метаболической системе витамин D играет важную роль в гомеостазе глюкозы и липидов. Он также обладает иммуномодулирующим действием, регулируя дифференцировку Т-хелперных (Th) 1/9/17 клеток и индуцируя образование антимикробных пептидов, в частности молекул кателицидина, что играет важную роль в дерматологии. Кроме того, витамин D участвует в гомеостазе глюкозы, способствуя секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы, которые экспрессируют альфа-1-гидроксилазу посредством стимуляции клеток при помощи высокоаффинного VDR-рецептора [11]. Более того, он снижает периферическую резистентность к инсулину за счёт активации гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом в печени, мышцах и жировой ткани. Принимая во внимание эту взаимосвязь, было выявлено, что витамин D может быть защитным фактором при развитии сахарного диабета 2-го типа. В случае липидного обмена витамин D способствует более высокому уровню кальция в сыворотке крови, тем самым уменьшая выработку триглицеридов в печени [12].

В 2010 г. в систематическом обзоре о взаимосвязи между кровяным давлением и уровнем витамина D в крови был сформулирован вывод о том, что именно дефицит витамина D (<20 нг/мл) связан с повышенным риском развития артериальной гипертензии [13]. Другие исследования показали, что добавление витамина D в пищевой рацион улучшает кровяное давление у пациентов с артериальной гипертензией [14]. Более того, недавние исследования показали, что витамин D

стимулирует высвобождение оксида азота, тем самым снижая окислительный стресс [15].

В недавнем исследовании обсуждалась возможная роль витамина D в снижении риска развития и степени тяжести течения COVID-19 и других острых респираторных инфекций [16]. Кроме того, была определена корреляция уровней витамина D со случаями COVID-19 и смертностью в 20 европейских странах по состоянию на 20 мая 2020 г. Между средним уровнем витамина D и случаями COVID-19 наблюдалась значимая отрицательная корреляция ($p=0,033$) на миллион населения европейских стран. Однако корреляция витамина D со смертностью от COVID-19 в этих странах не была значительной [17]. Продемонстрирована также роль витамина D в снижении риска острых вирусных инфекций дыхательных путей и пневмонии. Он регулирует экспрессию специфических эндогенных антимикробных пептидов в иммунных клетках, модулирует иммунный ответ и течение аутоиммунных процессов. Эти действия свидетельствуют о потенциальной роли витамина D в модулировании иммунного ответа на различные инфекционные заболевания [18].

Таким образом, очевидно, что витамин D играет важную роль не только в метаболизме костей, но и других систем организма, а именно участвует в патогенезе и лечении широкого спектра кожных заболеваний.

РОЛЬ ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ: СТЕПЕНИ РЕКОМЕНДАЦИЙ И УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ*

Псориаз

Впервые предположение о роли витамина D в возникновении псориаза было высказано G. Krafka в 1936 г. [19]. Изначально пероральный приём витамина D не использовался для лечения псориаза из-за высокого риска развития гиперкальциемии. Разработка аналогов витамина D для местного применения, таких как кальцитриол и такальцитол (1,24-дигидроксивитамин D3), смогла решить данную проблему. Корреляция между показателями площади псориаза, индекса тяжести (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) и уровнями 25 (ОН) D в сыворотке крови стала свидетельством того, что пациенты с более низким уровнем витамина D имели более высокие показатели PASI [20]. По результатам дальнейших исследований было выявлено,

* Методические рекомендации по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций. 2017. Режим доступа: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/05/MR-po-shkalam_v1.pdf. Дата обращения: 15.10.2021.

что пациенты с псориазом и индексом массы тела выше 27, а также сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром) с большей вероятностью имели недостаточный уровень 25 (ОН) D [21]. Именно поэтому при наличии у пациента сопутствующих заболеваний, связанных с псориазом, врачам необходимо рекомендовать диеты, обеспечивающие организм необходимым количеством витамина D. А использование самого витамина D при псориазе в настоящее время является рекомендацией степени В с уровнем доказательности IIa*.

Атопический дерматит (АтД)

АтД — хроническое и рецидивирующее воспалительное заболевание, изначально характеризующееся зудом и экзематозными поражениями. АтД поражает до 20% детей и около 7,2% взрослого населения [22]. Особый интерес к влиянию уровня витамина D на развитие данного заболевания вызвала публикация мета-анализа и систематического обзора 11 статей, 7 наблюдательных исследований и 4 клинических испытаний [23]. По сравнению со здоровым контролем, пациенты с АтД имели более низкий уровень витамина D, особенно дети. Пероральный приём витамина D связывают со снижением индекса SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis — шкала оценки степени тяжести АтД), площади поражения и индекса тяжести у педиатрических пациентов и считают возможным адъювантное лечение у пациентов с его дефицитом (уровни ниже 20 нг/мл). В нескольких исследованиях сообщается, что у детей витамин D также снижает колонизацию *Staphylococcus aureus*, обостряющего течение АтД [24]. У детей использование витамина D является рекомендацией степени В с уровнем доказательности IIa*. Однако до сих пор ведутся споры о том, полезны ли добавки витамина D для взрослых, так как в отдельных исследованиях [25] утверждалось, что добавление витамина D взрослым пациентам с недостаточным уровнем не привело к какому-либо значительному улучшению клинических проявлений.

Ихтиоз

Основываясь на данных многочисленных исследований, у детей с врождённым ихтиозом наблюдаются низкий уровень 25 (ОН) D и высокий уровень паратиреоидного гормона [26]. Добавление витамина D 60 000 МЕ в виде перорального холекальциферола в течение 10 дней с последующим поддерживающим режимом от 400 до 600 МЕ/сут обеспечило быстрый ответ с заметным улучшением дерматологических симптомов к 5-му дню в виде положительной динамики как распространённости, так и тяжести течения заболевания. У 6 из 7 обследованных детей уровень 25 (ОН) D в сыворотке был ниже 4 нг/мл. Данные результаты открывают интересные возможности в лечении врождённого ихтиоза, проведении дополнительных исследований в данной области.

Опубликованы также результаты, полученные при местном применении кальцитриола у пациентов с врождённым ихтиозом (синдром Нетертона, ламеллярный, буллёзный ихтиоз Сименса и эпидермолитический ихтиоз Брока). Шелушение и эритема уменьшились при всех формах болезни, кроме буллёзной. При ихтиозах без преобладания гиперпролиферации эпидермиса и ретенционного гиперкератоза, как при X-связанном или вульгарном и приобретённом ихтиозе, местное применение аналогов витамина D пока не доказано [21]. Несмотря на опубликованные результаты, использование добавок витамина D у пациентов с ихтиозом является рекомендацией степени С с уровнем доказательности IIIa*.

Акне

Интерес к роли витамина D в лечении акне впервые возник в 1938 г. [27]. Сравнительное исследование сывороточных уровней 25 (ОН) D у подростков с акне и без них было опубликовано S.K. Lim и соавт. в 2016 г. [28]. У пациентов с акне уровень витамина D был ниже, чем у пациентов со здоровой кожей, и наблюдалась обратная зависимость между уровнем витамина D, тяжестью и количеством воспалительных элементов. После 2 мес приёма витамина D количество воспалительных поражений уменьшилось, но изменений в невоспалительных элементах не наблюдалось. Роль витамина D при акне можно объяснить влиянием витамина на снижение синтеза интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-8 и металлопротеиназы 945, а также на снижение экспрессии ИЛ-17 вследствие действия на Th17-клетки. Имеются также источники, в которых описано влияние витамина D на сальные железы и усиление липогенеза при его недостаточном уровне в крови — процессе, который способствует увеличению воспалительных элементов [29]. Авторы недавнего исследования сообщили, что уровень 25 (ОН) D был выше после лечения, чем изначально у пациентов, получавших пероральный изотретиноин, и пришли к выводу, что роль витамина D в воспалительном патогенезе акне важна для развития поражений [30]. Использование витамина D при акне в настоящее время является рекомендацией степени В с уровнем доказательности IIb*.

Суппуративный (гнойный) гидраденит

Суппуративный (гнойный) гидраденит — хроническое воспалительное заболевание кожи, которое оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов. Опубликовано несколько исследований о взаимосвязи между уровнем витамина D и суппуративным гидраденитом [31]. В этих исследованиях у пациентов были более низкие уровни витамина D, чем в контрольных группах, и наблюдалась обратная корреляция между уровнями витамина D и тяжестью заболевания. После 6 мес приёма витамина D воспалительные элементы уменьшились у 79% пациентов (из 14 пролеченных), однако, как и в случае акне, в невоспалительных

элементах не наблюдалось значительных изменений. По мнению авторов другого исследования [32], эндокринологические и метаболические изменения, связанные с суппуративным гидраденитом, делают витамин D терапевтической мишенью из-за его связи с метаболическим синдромом. Использование витамина D при суппуративном гидрадените на сегодняшний день является рекомендацией степени В с уровнем доказательности III*. Однако проведение дополнительных исследований остаётся всё также актуальным.

Витилиго

На сегодняшний день более чем в 300 исследованиях прослеживается связь витамина D с возникновением витилиго [33]. Так, более низкий уровень витамина D в сыворотке наблюдался у 50 пациентов с витилиго по сравнению со здоровыми участниками контрольной группы. Несмотря на существующие результаты лечения аналогами витамина D как отдельно, так и в сочетании с другими методами, клинические испытания, демонстрирующие эффективность добавок витамина D у этих пациентов, не проводились [34]. При анализе по подгруппам можно заметить, что в группе пациентов с витилиго самые низкие уровни витамина D были связаны с мужским полом, более молодым возрастом и отсутствием лечения ультрафиолетовыми лучами [35]. В настоящее время применение витамина D у пациентов с витилиго является рекомендацией степени В с уровнем доказательности IIa*.

Системная красная волчанка

Несколько исследований показали более высокую распространённость дефицита витамина D у пациентов с системной красной волчанкой, чем у здорового населения [36]. Так, M. Elo и соавт. [37], изучая взаимосвязь между уровнями витамина D и степенью тяжести системной красной волчанки, сообщили, что 71,4% пациентов имели уровень витамина D ниже 30 нг/мл. Авторы наблюдали также связь между более низким уровнем витамина D и более низкими показателями индекса активности системной красной волчанки. Однако добавление 400–1000 МЕ витамина D в день не помогло повысить его уровень выше 30 нг/мл. В сравнительном исследовании с плацебо 60 пациентов с системной красной волчанкой, которые получали добавку витамина D, показали значительное повышение уровня 25 (ОН) D в сыворотке крови, но это не было связано с каким-либо влиянием на активность заболевания. Некоторые авторы отстаивают полезность добавок витамина D для этих пациентов на основе защитного сердечно-сосудистого эффекта и возможного улучшения системных симптомов и когнитивного развития [38]. Авторы обзорной статьи [39] говорят о пользе витамина D при системной красной волчанке за счёт его иммуномодулирующего действия. На сегодняшний день

использование витамина D у пациентов с системной красной волчанкой является рекомендацией степени В с уровнем доказательности IIa*.

Очаговая алопеция

Роль витамина D в развитии очаговой алопеции изучалась в нескольких исследованиях. В одних источниках, где проанализированы данные когорты из 55 929 женщин, не обнаружено связи между приёмом витамина D и случаями возникновения очаговой алопеции [40]. Однако другие исследования показали, что уровни витамина D, как правило, ниже у пациентов с очаговой алопецией, чем у здоровых людей, и даже ниже у пациентов с универсальной алопецией по сравнению с другими формами [41]. Уровни витамина D существенно не различаются в зависимости от возраста, пола, продолжительности заболевания, рецидива, семейного анамнеза. Тем не менее у пациентов с очаговой алопецией обнаружено меньшее количество рецепторов витамина D в крови и тканях, чем в группе здоровых людей. В то время как местные аналоги витамина D могут использоваться для лечения очаговой алопеции, исследований, демонстрирующих эффективность пероральных добавок с витамином D в этих условиях, не проводилось [42]. В настоящее время применение витамина D у пациентов с очаговой алопецией является рекомендацией степени В с уровнем доказательности IIb*.

Меланома

Роль витамина D при меланоме изучалась в ряде исследований. Одни идентифицировали определённые гаплотипы однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена рецептора витамина D, связанные с увеличением выживаемости пациентов с меланомой при фотоэкспозиции сайтов (rs1544410/BsmI и rs731236/TaqI) [43]. Последующие исследования сообщили об обратной корреляции между толщиной по Бреслоу и уровнями витамина D и о возможной взаимосвязи между низким уровнем витамина D в сыворотке крови и изъязвлением у пациентов с меланомой [44]. Фактически худший прогноз наблюдался у пациентов с низким уровнем витамина D, диагностированной меланомой, а также в случаях, когда на фоне приёма добавок пациент не достиг уровней выше 20 нг/мл. Однако в недавнем исследовании 3578 пациентов не было обнаружено значительной взаимосвязи между выживаемостью меланомы, определяемой толщиной Бреслоу, количеством митозов, изъязвлений и SNP, уровнем витамина D [45]. Такие дебаты лежат в основе проведения новых исследований для определения возможного преимущества рекомендации приёма добавок витамина D [46]. Использование витамина D у пациентов с меланомой на данный момент является рекомендацией степени В с уровнем доказательности IIb*.

Таблица 2. Дозировки добавок витамина D в соответствии с уровнями 25 (ОН) D в сыворотке крови, указанными в сводке характеристик продукта**Table 2.** Dosages of vitamin D supplements in accordance with serum levels of 25 (ОН) D indicated in the summary of product characteristics

Содержание витамина D	Лечение	
Дефицит (10–19 нг/мл)	Холекальциферол по 25 000 МЕ еженедельно в течение 8 нед., затем каждые 15 дней в течение следующих 8 нед. с последующим поддерживающим режимом 25 000 МЕ каждые 2–4 нед.	Кальцифедиол по 16 000 МЕ еженедельно в течение 10 нед., затем ежемесячно
Тяжёлая недостаточность (<10 нг/мл)	Холекальциферол по 25 000 МЕ 2 раза/нед. в течение 6 нед., затем по 25 000 МЕ еженедельно в течение 4 нед. с последующей поддерживающей дозой 25 000 МЕ каждые 2–4 нед. в зависимости от уровней в сыворотке	Шоковая терапия кальцифедиолом по 3 мг (180 000 МЕ) в разовой дозе с последующим приёмом 16 000 МЕ ежемесячно в зависимости от уровней в сыворотке (с периодом нагрузки 2 мес)

ВИТАМИН D И СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Регулярное употребление системных кортикостероидов вызывает осложнения, в том числе остеопороз, что обусловлено остеолитической активностью, связанной с апоптозом остеобластов и остеоцитов при длительном лечении. Общий относительный риск переломов вследствие лечения кортикостероидами составляет 1,33. Необходимо учитывать сопутствующие факторы риска у каждого пациента, такие как пожилой возраст, семейный анамнез переломов или остеопороза, ранняя менопауза, курение и низкий индекс массы тела, определяемый денситометрией костей [47].

Полезность добавок витамина D во время длительного лечения пероральными кортикостероидами подтверждается результатами ряда исследований. Так, в метаанализе 11 клинических испытаний, в которых участвовали люди старше 65 лет (в основном женщины), было показано, что добавление 800 МЕ холекальциферола в день снижает риск перелома шейки бедра на 30%, а риск невертебрального перелома — на 30% [48], независимо от того, принимали ли пациенты добавки кальция, которые участвуют в формировании и поддержании нормального состояния костей и зубов. В нескольких исследованиях [49, 50] оценивалось, что лечение антирезорбтивными агентами, такими как ризедронат или алендронат, в сочетании с добавкой холекальциферола в течение 13 мес было связано с увеличением минеральной плотности костей по данным денситометрии. В **табл. 2** представлены рекомендуемые дозировки в соответствии с уровнями витамина D в сыворотке крови [51].

В **табл. 3** обобщены заболевания, при которых следует измерять уровень витамина D в сыворотке крови, а также рассматривать вопрос о добавлении витамина D в зависимости от результатов и с учётом уровня научных данных в каждом случае [52]. Людям, которые подвержены более высокому риску дефицита витамина D, стоит рассмотреть возможность

Таблица 3. Заболевания, при которых следует измерять уровень витамина D в сыворотке крови, а также рассматривать вопрос о добавлении витамина D в рацион [53]**Table 3.** Diseases in which the level of vitamin D in the blood serum should be measured, as well as the question of adding vitamin D to the diet should be considered [53]

Кожное заболевание	Уровень рекомендации	Уровень доказательности
Псориаз	B	IIa
Атопический дерматит	B	IIa
Ихтиоз	C	IIIa
Акне	B	IIb
Суппуративный гидраденит	B	III
Витилиго	B	IIa
Системная красная волчанка	B	IIb
Гнездная алопеция	B	IIa
Меланома	B	IIb

приёма добавок витамина D для поддержания циркулирующего 25 (ОН) D на оптимальном уровне (75–125 нмоль/л).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе написания данной работы были изучены 53 статьи и 61 исследование. Было выявлено, что витамин D выполняет множество функций на клеточном уровне во многих органах и тканях. Этот витамин имеет фундаментальное значение в дерматологии не только потому, что синтезируется в коже, но и из-за его многочисленных действий, которые отражаются в различных заболеваниях. Однако стоит продолжать не только дальнейшие исследования, устанавливающие оптимальный уровень 25 (ОН) D в сыворотке крови и оценивающие влияние добавок витамина D на течение дерматозов, но и проводить скрининг населения на содержание уровня витамина D и коррекцию поддерживающей терапии, а также вести просветительскую работу среди населения.

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.

Вклад авторов. *Е.А. Морозова* — обзор литературы, подготовка и написание текста; *Е.В. Курдюкова* — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста. 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. *E.A. Morozova* — review of literature, preparation and writing of the text; *E.V. Kurdyukova* — review of literature, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text. 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

- Charpy J. A propos du traitement du lupus tuberculeux; une question de priorité // *Ann Dermatol Syphiligr.* 1945. Vol. 5. P. 317.
- Navarro-Triviño F.J., Arias-Santiago S., Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the skin: a review for dermatologists // *Actas Dermosifiliográficas (English Edition)*. 2019. Vol. 110, N 4. P. 262–272. doi: 10.1016/j.ad.2018.08.006
- Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., et al. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): National Academy Press, 2011. doi: 10.17226/13050
- Seamans K., Cashman K. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: A systematic review // *Am J Clin Nutr.* 2009. Vol. 89, N 6. P. 1997s–2000s. doi: 10.3945/ajcn.2009.27230D
- Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. Vol. 96, N 7. P. 1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385
- Spiro A., Buttriss J.L. Vitamin D: an overview of vitamin D status and intake in Europe // *Nutr Bull.* 2014. Vol. 39, N 4. P. 322–350. doi: 10.1111/nbu.12108
- Олисова О.Ю., Владимирова Е.В., Бабушкин А.М. Кожа и солнце // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2012. № 6. С. 57–63.
- Kechichian E., Ezzedine K. Vitamin D and the skin: An update for dermatologists // *Am J Clin Dermatol.* 2018. Vol. 19, N 2. P. 223–235. doi: 10.1007/s40257-017-0323-8
- Bikle D. Extraskeletal actions of vitamin D // *Ann N Y Acad.* 2016. Vol. 1376, N 1. P. 29–52. doi: 10.1111/nyas.13219
- Song Y., Wang L., Pittas A.G., et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective studies // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36, N 5. P. 1422–1428. doi: 10.2337/dc12-0962
- Inomata S., Kadowaki S., Yamatani T., et al. Effect of 1 alpha (OH)-vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus // *Bone Miner.* 1986. Vol. 1, N 3. P. 187–192.
- Zittermann A., Frisch S., Berthold H.K., et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers // *Am J Clin Nutr.* 2009. Vol. 89, N 5. P. 1321–1327. doi: 10.3945/ajcn.2008.27004
- Zittermann A., Pilz S. Vitamin D and cardiovascular disease: an update // *Anticancer Res.* 2019. Vol. 39, N 9. P. 4627–4635. doi: 10.21873/anticancer.13643
- Hammami M.M., Yusuf A. Differential effects of vitamin D2 and D3 supplements on 25-hydroxyvitamin D level are dose, sex, and time dependent: a randomized controlled trial // *BMC Endocr Disord.* 2017. Vol. 17. P. 12. doi: 10.1186/s12902-017-0163-9
- Orgaz-Molina J., Buendía-Eisman A., Arrabal-Polo M.A., et al. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: A case-control study // *J Am Acad Dermatol.* 2012. Vol. 67, N 5. P. 931–938. doi: 10.1016/j.jaad.2012.01.040
- Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 4. P. 988. doi: 10.3390/nu12040988
- Hastie C.E., Mackay D.F., Ho F., et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank Diabet Metab Syndr // *Clin Res Rev.* 2020. Vol. 14, N 4. P. 561–565. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.050
- Bergler-Czop B., Brzezińska-Wcislo L. Serum vitamin D level — the effect on the clinical course of psoriasis // *Postepy Dermatol Alergol.* 2016. Vol. 33, N 6. P. 445–449. doi: 10.5114/ada.2016.63883
- Krafka G. Augusta. A simple treatment for psoriasis // *J Lab Clin Med.* 1936. Vol. 21. P. 1147–1148.
- Silverberg J.I. Public health burden and epidemiology of atopic dermatitis // *Dermatol Clin.* 2017. Vol. 35, N 3. P. 283–289. doi: 10.1016/j.det.2017.02.002
- Haec I.M., Hamdy N.A., Timmer-de Mik L., et al. Low bone mineral density in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis // *Br J Dermatol.* 2009. Vol. 161, N 6. P. 1248–1254. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09327.x
- Sethuraman G., Marwaha R.K., Challa A., et al. Vitamin D: a new promising therapy for congenital ichthyosis // *Pediatrics.* 2016. Vol. 137, N 6. P. 1313. doi: 10.1542/peds.2015-1313

23. Noh S., Park C.O., Bae J.M., et al. Lower vitamin D status is closely correlated with eczema of the head and neck // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133. P. 1767.e6–1770.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.038
24. Cheon B.R., Shin J.E., Kim Y.J., et al. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and interleukin-31 levels, and the severity of atopic dermatitis in children // *Korean J Pediatr*. 2015. Vol. 58. P. 96–101. doi: 10.3345/kjp.2015.58.3.96
25. Okano M. Assessment of the clinical effect of topical tacalcitol on ichthyoses with retentive hyperkeratosis // *Dermatology*. 2001. Vol. 202, N 2. P. 116–118. doi: 10.1159/000051609
26. Zouboulis C.C., Seltmann H., Abdel-Naser M.B., et al. Effects of extracellular calcium and 1.25 dihydroxyvitamin D3 on sebaceous gland cells in vitro and in vivo // *Acta Derm Venereol*. 2017. Vol. 97, N 3. P. 313–320. doi: 10.2340/00015555-2525
27. Maynard M.T. Vitamin D in acne: a comparison with X-ray treatment // *Cal West Med*. 1938. Vol. 49, N 2. P. 127–132.
28. Lim S.K., Ha J.M., Lee Y., et al. Comparison of vitamin D levels in patients with and without acne: a case-control study combined with a randomized controlled trial // *PloS One*. 2016. Vol. 11, N 8. P. e0161162. doi: 10.1371/journal.pone.0161162
29. El-Hamd M.A., El Taieb M.A., Ibrahim H.M., Aly S.S. Vitamin D levels in acne vulgaris patients treated with oral isotretinoin // *J Cosmet Dermatol*. 2018. Vol. 18, N 1. P. 16–20. doi: 10.1111/jocd.12503
30. Karagiannidis I., Nikolakis G., Sabat R., Zouboulis C.C. Hidradenitis suppurativa/Acne inversa: an endocrine skin disorder? // *Rev Endocr Metab Disord*. 2016. Vol. 17, N 3. P. 335–341. doi: 10.1007/s11154-016-9366-z
31. Guillet A., Brocard A., Bach Ngohou K., et al. Verneuil's disease, innate immunity and vitamin D: a pilot study // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015. Vol. 29, N 7. P. 1347–1353. doi: 10.1111/jdv.12857
32. Karagün E., Ergin C., Baysak S., et al. The role of serum vitamin D levels in vitiligo // *Postepy Dermatol Alergol*. 2016. Vol. 33, N 4. P. 300–302. doi: 10.5114/pdia.2016.59507
33. Parsad D., Saini R., Verma N. Combination of PUVAsoL and topical calcipotriol in vitiligo // *Dermatology*. 1998. Vol. 197, N 2. P. 167–170. doi: 10.1159/000017991
34. Khurram H., AlGhamdi K.M. The relationship between the serum level of vitamin D and vitiligo: a controlled study on 300 subjects // *J Cutan Med Surg*. 2016. Vol. 20, N 2. P. 139–145. doi: 10.1177/1203475415610071
35. Monticelo O.A., Teixeira T., Chies J.A., et al. Vitamin D and polymorphisms of VDR gene in patients with systemic lupus erythematosus // *Clin Rheumatol*. 2012. Vol. 31, N 10. P. 1411–1421. doi: 10.1007/s10067-012-2021-5
36. Dall'Ara F., Cutolo M., Andreoli L., et al. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: a review of immunological and clinical aspects // *Clin Exp Rheumatol*. 2018. Vol. 36, N 1. P. 153–162.
37. Eloi M., Horvath D.V., Ortega J.C., et al. 25-hydroxyvitamin D serum concentration, not free and bioavailable vitamin D, is associated with disease activity in systemic lupus erythematosus patients // *PloS One*. 2017. Vol. 12, N 1. P. e0170323. doi: 10.1371/journal.pone.0170323
38. Hassanlilou T., Khalili L., Ghavamzadeh S., et al. Role of vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus incidence and aggravation // *Auto Immun Highlights*. 2017. Vol. 9, N 1. P. 1–24. doi: 10.1007/s13317-017-0101-x
39. Schweintzger N.A., Gruber-Wackernagel A., Shirsath N., et al. Influence of the season on vitamin D levels and regulatory T cells in patients with polymorphic light eruption // *Photochem Photobiol Sci*. 2016. Vol. 15, N 3. P. 440–446. doi: 10.1039/c5pp00398a
40. Gruber-Wackernagel A., Bambach I., Legat F.J., et al. Randomized double-blinded placebo-controlled intra-individual trial on topical treatment with a 1.25-dihydroxyvitamin D3 analogue in polymorphic light eruption // *Br J Dermatol*. 2011. Vol. 165, N 1. P. 152–163. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10333.x
41. Kim D.H., Lee J.W., Kim I.S., et al. Successful treatment of alopecia areata with topical calcipotriol // *Ann Dermatol*. 2012. Vol. 24, N 3. P. 341–344. doi: 10.5021/ad.2012.24.3.341
42. Orlow I., Shi Y., Kanetsky P.A., et al.; GEM Study Group. The interaction between vitamin D receptor polymorphisms and sun exposure around time of diagnosis influences melanoma survival // *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018. Vol. 31, N 2. P. 287–296. doi: 10.1111/pcmr.12653
43. Newton-Bishop J.A., Davies J.R., Latheef F., et al. 25-hydroxyvitamin D2/D3 levels and factors associated with systemic inflammation and melanoma survival in the Leeds Melanoma Cohort // *Int J Cancer*. 2015. Vol. 136, N 12. P. 2890–2899. doi: 10.1002/ijc.29334
44. Luo L., Orlow I., Kanetsky P.A., et al.; GEM Study Group. No prognostic value added by vitamin D pathway SNPs to current prognostic system for melanoma survival // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N 3. P. e0174234. doi: 10.1371/journal.pone.0174234
45. Paolino G., Moliterni E., Corsetti P., et al. Vitamin D and melanoma: state of the art and possible therapeutic uses // *Ital Dermatol Venerol*. 2017. Vol. 154, N 1. P. 64–71. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05801-1
46. Priemel M., von Demarus C., Klatte T.O., et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients // *J Bone Miner Res*. 2010. Vol. 25, N 2. P. 305–312. doi: 10.1359/jbmr.090728
47. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Orav E.J., et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention // *N Engl J Med*. 2012. Vol. 367, N 1. P. 40–49. doi: 10.1056/NEJMoa1109617
48. Adami S., Giannini S., Bianchi G., et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis // *Osteoporos Int*. 2009. Vol. 20, N 2. P. 239–244. doi: 10.1007/s00198-008-0650-y
49. Cosman F., Dawson-Hughes B., Wan X., Kregg J.H. Changes in vitamin D metabolites during teriparatide treatment // *Bone*. 2012. Vol. 50, N 6. P. 1368–1371.
50. Cauley J.A., Greendale G.A., Ruppert K., et al. Serum 25 hydroxyvitamin D, bone mineral density and fracture risk across the menopause // *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. Vol. 100, N 5. P. 2046–2054.
51. Bikle D.D. Do sunscreens block vitamin D production? A critical review by an international panel of experts // *Br J Dermatol*. 2019. Vol. 181, N 5. P. 884. doi: 10.1111/bjd.18126
52. De Grujil F.R., Webb A.R., Rhodes L.E. Everyday sunscreen use may compromise vitamin D in temperate climes // *Br J Dermatol*. 2020. Vol. 182, N 5. P. 1312–1313. doi: 10.1111/bjd.18811
53. Kannan S., Lim H.W. Photoprotection and vitamin D: a review // *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2014. Vol. 30. P. 137–145.

REFERENCES

- Charpy J. A propos du traitement du lupus tuberculeux; une question de priorité. *Ann Dermatol Syphiligr.* 1945;5:317.
- Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the skin: a review for dermatologists. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2019;110(4):262–272. doi: 10.1016/j.ad.2018.08.006
- Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): National Academy Press; 2011. doi: 10.17226/13050
- Seamans K, Cashman K. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):1997s–2000s. doi: 10.3945/ajcn.2009.27230D
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385
- Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* 2014;39(4):322–350. doi: 10.1111/mbu.12108
- Olisova OY, Vladimirova EV, Babushkin AM. The skin and the sun. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2012;6:57–63. (In Russ).
- Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the skin: an update for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(2):223–235. doi: 10.1007/s40257-017-0323-8
- Bikle D. Extraskelatal actions of vitamin D. *Ann N Y Acad.* 2016;1376(1):29–52. doi: 10.1111/nyas.13219
- Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1422–1428. doi: 10.2337/dc12-0962
- Inomata S, Kadowaki S, Yamatani T, et al. Effect of 1 alpha (OH)-vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus. *Bone Miner.* 1986;1(3):187–192.
- Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1321–1327. doi: 10.3945/ajcn.2008.27004
- Zittermann A, Pilz S. Vitamin D and cardiovascular disease: an update. *Anticancer Res.* 2019;39(9):4627–4635. doi: 10.21873/anticancer.13643
- Hammami MM, Yusuf A. Differential effects of vitamin D2 and D3 supplements on 25-hydroxyvitamin D level are dose, sex, and time dependent: a randomized controlled trial. *BMC Endocr Disord.* 2017;17:12. doi: 10.1186/s12902-017-0163-9
- Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, et al. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):931–938. doi: 10.1016/j.jaad.2012.01.040
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988
- Hastie CE, Mackay DF, Ho F, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank Diabet Metab Syndr. *Clin Res Rev.* 2020;14(4):561–565. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.050
- Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Serum vitamin D level — the effect on the clinical course of psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33(6):445–449. doi: 10.5114/ada.2016.63883
- Krafka G, Augusta. A simple treatment for psoriasis. *J Lab Clin Med.* 1936;21:1147–1148.
- Silverberg JL. Public health burden and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017;35(3):283–289. doi: 10.1016/j.det.2017.02.002
- Haeck IM, Hamdy NA, Timmer-de Mik L, et al. Low bone mineral density in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2009;161(6):1248–1254. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09327.x
- Sethuraman G, Marwaha RK, Challa A, et al. Vitamin D: a new promising therapy for congenital ichthyosis. *Pediatrics.* 2016;137(6):1313. doi: 10.1542/peds.2015-1313
- Noh S, Park CO, Bae JM, et al. Lower vitamin D status is closely correlated with eczema of the head and neck. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1767.e6–1770.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.038
- Cheon BR, Shin JE, Kim YJ, et al. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and interleukin-31 levels, and the severity of atopic dermatitis in children. *Korean J Pediatr.* 2015;58:96–101. doi: 10.3345/kjp.2015.58.3.96
- Okano M. Assessment of the clinical effect of topical tacalcitol on ichthyoses with retentive hyperkeratosis. *Dermatology.* 2001;202(2):116–118. doi: 10.1159/000051609
- Zouboulis CC, Seltmann H, Abdel-Naser MB, et al. Effects of extracellular calcium and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on sebaceous gland cells in vitro and in vivo. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(3):313–320. doi: 10.2340/00015555-2525
- Maynard MT. Vitamin D in acne: a comparison with X-ray treatment. *Cal West Med.* 1938;49(2):127–132.
- Lim SK, Ha JM, Lee Y, et al. Comparison of vitamin D levels in patients with and without acne: a case-control study combined with a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161162. doi: 10.1371/journal.pone.0161162
- El-Hamd MA, El Taieb MA, Ibrahim HM, Aly SS. Vitamin D levels in acne vulgaris patients treated with oral isotretinoin. *J Cosmet Dermatol.* 2018;18(1):16–20. doi: 10.1111/jocd.12503
- Karagiannis I, Nikolakis G, Sabat R, Zouboulis CC. Hidradenitis suppurativa/Acne inversa: an endocrine skin disorder? *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(3):335–341. doi: 10.1007/s11154-016-9366-z
- Guillet A, Brocard A, Bach Ngohou K, et al. Verneuil's disease, innate immunity and vitamin D: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(7):1347–1353. doi: 10.1111/jdv.12857
- Karagün E, Ergin C, Baysak S, et al. The role of serum vitamin D levels in vitiligo. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33(4):300–302. doi: 10.5114/pdia.2016.59507
- Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVA and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology.* 1998;197(2):167–170. doi: 10.1159/000017991
- Khurram H, AlGhamdi KM. The relationship between the serum level of vitamin D and vitiligo: a controlled study on 300 subjects. *J Cutan Med Surg.* 2016;20(2):139–145. doi: 10.1177/1203475415610071
- Monticeli OA, Teixeira T, Chies JA, et al. Vitamin D and polymorphisms of VDR gene in patients with systemic lu-

- pus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2012;31(10):1411–1421. doi: 10.1007/s10067-012-2021-5
36. Dall'Ara F, Cutolo M, Andreoli L, et al. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: a review of immunological and clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(1):153–162.
37. Eloi M, Horvath DV, Ortega JC, et al. 25-hydroxyvitamin D serum concentration, not free and bioavailable vitamin D, is associated with disease activity in systemic lupus erythematosus patients. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170323. doi: 10.1371/journal.pone.0170323
38. Hassanalilou T, Khalili L, Ghavamzadeh S, et al. Role of vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus incidence and aggravation. *Auto Immun Highlights*. 2017;9(1):1–24. doi: 10.1007/s13317-017-0101-x
39. Schweintzger NA, Gruber-Wackernagel A, Shirsath N, et al. Influence of the season on vitamin D levels and regulatory T cells in patients with polymorphic light eruption. *Photochem Photobiol Sci*. 2016;15(3):440–446. doi: 10.1039/c5pp00398a
40. Gruber-Wackernagel A, Bambach I, Legat FJ, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled intra-individual trial on topical treatment with a 1.25-dihydroxyvitamin D3 analogue in polymorphic light eruption. *Br J Dermatol*. 2011;165(1):152–163. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10333.x
41. Kim DH, Lee JW, Kim IS, et al. Successful treatment of alopecia areata with topical calcipotriol. *Ann Dermatol*. 2012;24(3):341–344. doi: 10.5021/ad.2012.24.3.341
42. Orlow I, Shi Y, Kanetsky PA, et al.; GEM Study Group. The interaction between vitamin D receptor polymorphisms and sun exposure around time of diagnosis influences melanoma survival. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018;31(2):287–296. doi: 10.1111/pcmr.12653
43. Newton-Bishop JA, Davies JR, Latheef F, et al. 25-hydroxyvitamin D2/D3 levels and factors associated with systemic inflammation and melanoma survival in the Leeds Melanoma Cohort. *Int J Cancer*. 2015;136(12):2890–2899. doi: 10.1002/ijc.29334
44. Luo L, Orlow I, Kanetsky PA, et al.; GEM Study Group. No prognostic value added by vitamin D pathway SNPs to current prognostic system for melanoma survival. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174234. doi: 10.1371/journal.pone.0174234
45. Paolino G, Moliterni E, Corsetti P, et al. Vitamin D and melanoma: state of the art and possible therapeutic uses. *Ital Dermatol Venerol*. 2017;154(1):64–71. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05801-1
46. Priemel M, von Demarus C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res*. 2010;25(2):305–312. doi: 10.1359/jbmr.090728
47. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012;367(1):40–49. doi: 10.1056/NEJMoa1109617
48. Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009;20(2):239–244. doi: 10.1007/s00198-008-0650-y
49. Cosman F, Dawson-Hughes B, Wan X, Kregge JH. Changes in vitamin D metabolites during teriparatide treatment. *Bone*. 2012;50(6):1368–1371.
50. Cauley JA, Greendale GA, Ruppert K, et al. Serum 25 hydroxyvitamin D, bone mineral density and fracture risk across the menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):2046–2054.
51. Bikle DD. Do sunscreens block vitamin D production? A critical review by an international panel of experts. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):884. doi: 10.1111/bjd.18126
52. De Grujil FR, Webb AR, Rhodes LE. Everyday sunscreen use may compromise vitamin D in temperate climates. *Br J Dermatol*. 2020;182(5):1312–1313. doi: 10.1111/bjd.18811
53. Kannan S, Lim HW. Photoprotection and vitamin D: a review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2014;30:137–145.

ОБ АВТОРАХ

* **Морозова Елена Александровна**, к.м.н., ассистент;
адрес: Россия, 119435, Москва,
ул. Большая Пироговская, д. 4, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5826-5018>;
eLibrary SPIN: 4437-3800;
e-mail: doc.elene@mail.ru

Курдюкова Екатерина Витальевна, студент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7723-8701>;
eLibrary SPIN: 9506-0978;
e-mail: katrin_45_34@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

* **Elena A. Morozova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer;
address: 4, building 1 st. Bolshaya Pirogovskaya,
119435, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5826-5018>;
eLibrary SPIN: 4437-3800;
e-mail: doc.elene@mail.ru

Ekaterina V. Kurdyukova, Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7723-8701>;
eLibrary SPIN: 9506-0978;
e-mail: katrin_45_34@mail.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv87993>

Научный обзор

Современные представления о патогенезе и лечении эритематозно-телеангиэктатического субтипа розацеа

Е.С. Снарская¹, Т.С. Русина^{1, 2}¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация² Центральный институт дерматокосметологии, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Розацеа представляет собой достаточно сложную, многофакторную, хроническую, устойчивую к терапевтическим мероприятиям патологию, которая характеризуется сложным этиопатогенезом. Учитывая основные и дополнительные признаки заболевания, описаны 4 субтипа розацеа: эритематозно-телеангиэктатический, папулопустулярный, ринофима и офтальморозацеа.

Клинические проявления эритематозно-телеангиэктатического субтипа розацеа снижают качество жизни человека, что проявляется нарушениями психоэмоциональной сферы разной степени выраженности. На формирование такого субтипа розацеа оказывают влияние две группы факторов — эндогенные (внутренние) и экзогенные (внешние).

Обязательные направления ведения больных розацеа в целом включают «триаду лечения»: обеспечение надлежащего ухода за кожей, санитарно-просветительная работа, комплекс лечебных мероприятий.

Лекарственную терапию розацеа делят на наружную (местную) и системную. Основное лечение при эритематозно-телеангиэктатическом субтипе заключается в устранении сосудистого компонента и уменьшении выраженности преходящей и стойкой эритемы.

Среди физиотерапевтических методик наиболее перспективными на сегодняшний момент считаются лазерная терапия и система интенсивного импульсного света (intense pulsed light, IPL). Эффективность лазерной медицины в дерматологии обусловлена способностью селективного поглощения лазера хромофорами сосочкового слоя дермы. Механизм действия IPL-терапии связан с абсорбцией фотонов эндогенными или экзогенными хромофорами, которые располагаются в разных слоях кожи, и передаче им энергии, способной локально повышать температуру и вызывать деструкцию образований-мишеней.

Обзор литературы по патогенезу, триггерным факторам, классификации и современному лечению эритематозно-телеангиэктатического субтипа розацеа основан на анализе соответствующих данной тематике 44 статей, представленных в информационных системах eLibrary, PubMed, NCBI, Embase. Описаны исследования, демонстрирующие убедительную эффективность лечения больных с помощью лазеров и системы IPL.

Ключевые слова: розацеа; эритема; телеангиэктазии; широкополосное импульсное световое излучение; IPL-терапия; 0,5%-ный гель бримонидина тартрат.

Для цитирования:

Снарская Е.С., Русина Т.С. Современные представления о патогенезе и лечении эритематозно-телеангиэктатического субтипа розацеа // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 4. С. 367–374. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv87993>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv87993>

Review article

Modern concepts of erythematotelangiectatic rosacea pathogenesis and treatment

Elena S. Snarskaya¹, Tatiana S. Rusina^{1, 2}¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation² Central Institute of Dermatocosmetology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Rosacea is a multifactorial chronic pathology characterized by a complex etiopathogenesis. Rosacea is represented by 4 subtypes: erythematotelangiectatic, papulopustular, rhinophyma and ophthalmic rosacea.

Clinical manifestations of erythematotelangiectatic rosacea reduce the quality of human life, which is manifested by disorders of the psychoemotional sphere of varying severity. The erythematotelangiectatic subtype is influenced by two groups of trigger factors — internal and external.

Mandatory areas of patients management with rosacea in general include the “triad of treatment”: providing proper skin care, health education, a set of therapeutic measures.

Rosacea drug therapy is divided into local and systemic. The main treatment for erythematotelangiectatic rosacea is to eliminate the vascular component and reduce the severity of transient and persistent erythema.

Among the physiotherapeutic methods, the most promising today are considered to be laser therapy and an intense pulsed light system (IPL). The effectiveness of laser medicine in dermatology is due to the ability to selectively build up the laser of the chromophoric layer of the dermis. The mechanism of action of IPL-therapy is associated with the absorption of photons by internal or external chromophores, which are located in different layers of the skin, which can locally increase the temperature and cause destructed target formations.

A review of the literature on pathogenesis, trigger factors, classification and modern treatment of erythematotelangiectatic rosacea is based on an analysis of articles on the relevant topic 44 presented in information systems electronic library, PubMed, NCBI, Embase. Studies are described demonstrating the convincing effectiveness of the treatment of patients with lasers and the IPL system.

Keywords: skin; rosacea; teleangiectasia; topical therapy; broadband pulse light; IPL-therapy; brimonidine; 0.5% brimonidine gel tartrate.

For citation:

Snarskaya ES, Rusina TS. Modern concepts of erythematotelangiectatic rosacea pathogenesis and treatment. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(4):367–374. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv87993>

Received: 14.10.2021

Accepted: 08.11.2021

Published: 14.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Розацеа представляет собой достаточно сложную, многофакторную, хроническую, устойчивую к терапевтическим мероприятиям патологию, которая характеризуется сложным этиопатогенезом [1].

Этиологические аспекты розацеа не до конца изучены, при этом в литературных источниках высказывается множество предположений о причинах заболевания, и в первую очередь — развитие изменений в иммунной системе [2].

Заболеваемость розацеа в разных странах неодинакова, что может быть обусловлено географическим расположением государств [2]. В европейских странах значение данного показателя варьирует от 1,5 до 10%. В США патология выявляется у 20 млн человек [3], в Великобритании составляет 1,65 случая на 1000. В Российской Федерации распространённость розацеа колеблется в пределах 5%, но в последнее время регистрируется тенденция увеличения числа пациентов [4, 5].

Самый высокий риск возникновения розацеа выявлен у людей с I и II фототипом кожи [6, 7]. Оценка распространённости розацеа в светлокотных популяциях колеблется от 2 до 22% [6, 8–13]. Недавнее проспективное исследование из Германии сообщает об общей распространённости розацеа 12%, где на долю эритематозно-телеангиэктатического субтипа приходится 9%, а папулопустулярного — 3%. Показатели распространённости окулярного поражения розацеа варьируют от менее чем 10 до 50% [14]. Гендерной особенностью данной патологии является её преобладание среди лиц женского пола старше 30 лет [1, 12].

Классификация клинических проявлений розацеа в ряде источников различна. Так, в 2002 году Национальный общественный комитет розацеа США (National Rosacea Society, NRS) разработал систему классификации, чтобы помочь стандартизировать диагностику заболевания среди клиницистов и исследователей [15]. С учётом основных и дополнительных признаков были описаны 4 субтипа розацеа:

- 1) эритематозно-телеангиэктатический;
- 2) папулопустулярный;
- 3) ринофима;
- 4) офтальморозацеа.

Остановимся более подробно на эритематозно-телеангиэктатическом субтипе розацеа (ЭТСР).

ЭРИТЕМАТОЗНО-ТЕЛЕАНГИЭКТАТИЧЕСКИЙ СУБТИП РОЗАЦЕА

Общие сведения

У пациентов с ЭТСР эритема располагается центрально в области лица, носа и щёк [16, 17]. При данном субтипе длительность существования эритемы составляет свыше

10 мин. Пациенты с ЭТСР отмечают пониженный порог чувствительности к различным раздражающим агентам.

Наружные средства нередко вызывают обострение заболевания. Больные предъявляют жалобы на выраженный зуд при применении косметических средств, фотозащитных препаратов и медикаментов.

В некоторых случаях отмечаются отёк центральной части лица, ощущение жжения и сухости лица, шелушение. Эритема — основной симптом при ЭТСР. При этом она может присутствовать у любого пациента с розацеа вне зависимости от преобладающего субтипа [18].

J.Q. del Rosso и соавт. [19] выделяют три основные формы эритемы — транзиторную (приливы), постоянную/стойкую и околоочаговую. Транзиторная эритема наблюдается с частотой в среднем 5,5 раза/нед. и средней продолжительностью 1,1 ч. Пациенты с розацеа называют эритему «наиболее беспокоящим симптомом» [20].

Развитие ЭТСР обусловлено острой вазодилатацией и воспалением. Появление стойкой эритемы лица обусловлено хронически расширенной сосудистой сетью.

Причиной стойкого хронического отёка являются экстравазация жидкости и развитие периваскулярного воспаления [15, 18, 19, 21, 22].

Патогенез

ЭТСР представляет патологию фациальной локализации, что оказывает выраженное отрицательное влияние на качество жизни человека и требует детального рассмотрения патогенетических механизмов, приводящих к его развитию.

Клинические проявления розацеа способствуют снижению качества жизни, которое проявляется разной степени выраженности нарушениями психоэмоциональной сферы (эмоциональная лабильность, повышенная плаксивость, раздражительность, неуверенность в себе и т.д.), а также развитием депрессивно-тревожных расстройств [19, 20].

Главная роль в развитии дерматоза отводится изменениям сосудистой стенки с увеличением её проницаемости и иммунной реактивности кожи. Развитию воспалительной реакции способствует повышение продукции и высвобождение различных цитокинов, среди которых первостепенное значение уделяют фактору некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкинам (IL) 1 и 6. Многие зарубежные исследователи отводят большое значение повышению активности эпидермальной сериновой протеазы, вызывающей осаждение кателицидных пептидов в коже [24]. Воздействие пептидов на стенку сосудов сопровождается инфильтрацией лейкоцитами, стимуляцией ангиогенеза и экстравазацией незначительного количества плазмы в процессе вазодилатации. Совокупность указанных патологических процессов способствует формированию воспалительного процесса [25].

Основными симптомами сосудистых реакций вследствие повышения количества эритроцитов в экссудативной жидкости являются покраснение и отёк. При хронизации процесса воспаления происходит повреждение лимфатических сосудов, что приводит к образованию лимфатического отёка [26] и, соответственно, нарушению целостности кровеносных сосудов, провоцирующему расширение сосудистой сети и образование телеангиэктазий [7, 27, 28].

Триггерные факторы

Существуют две группы факторов (внешние и внутренние), способные оказывать влияние на формирование ЭТСП, в частности:

эндогенные:

- патологические изменения иммунной системы;
- нейроэндокринные расстройства периодов беременности, предменструального, перименопаузы;
- повышение продукции брадикинина вследствие активации кинин-калликреиновой системы;
- дисбаланс клеточного (увеличение количества CD3 и CD4 и снижение CD8) и гуморального (появление антинуклеарных антител, развитие аутоиммунных реакций) иммунитета;
- микроорганизмы, в том числе *Demodex folliculorum* (40–95%);
- изменение функций сально-волосного аппарата;
- заболевания желудочно-кишечного тракта вследствие инфицирования *Helicobacter pylori*;

экзогенные:

- факторы внешней среды (перепады температуры, длительное пребывание на солнце и др.);
- активная физическая нагрузка;
- косметологические процедуры;
- длительное местное применение глюкокортикоидов;
- нарушения в диете [29].

Современные методы лечения

Проблеме лечения ЭТСП уделяется достаточно большое внимание в отечественной и зарубежной литературе, однако до настоящего времени существует ряд нерешённых вопросов. Прежде всего они связаны с невозможностью осуществления контроля за периодами обострений и создания условий для обеспечения стойкой ремиссии [3, 30].

Лекарственную терапию розацеа делят на наружную (местную), системную и комплексную [31]. Согласно данным NRS, обязательные направления ведения больных розацеа включают триаду лечения: обеспечение надлежащего ухода за кожей, санитарно-просветительскую работу с пациентами, комплекс лечебных мероприятий.

Клинические рекомендации по терапии розацеа*, опубликованные Российским обществом дерматовенерологов и косметологов в 2020 году, включают

следующие **группы препаратов системного применения** для лечения ЭТСП:

- антибактериальные (тетрациклины, макролиды) [32];
- ретиноиды для системной терапии (изотретиноин) [13, 33];
- белладонны алкалоиды + фенобарбитал + эрготамин по 1 таблетке перорально 2 раза/сут в течение 4 нед. лицам в возрасте старше 40 лет, с частыми обострениями заболевания или у которых базовый кровоток в области розацеа и непоражённой кожи лица изначально выше нормальных показателей [34];
- ксантинола никотинат в дозе 300 мг перорально 2 раза/сут в течение 4 нед. лицам моложе 40 лет [34].

Наружная (местная) терапия розацеа вызывает немало противоречий у врачей-исследователей [24]. Вместе с тем ряд авторов допускает вероятность краткосрочного назначения топических стероидов с целью предотвращения острого воспалительного процесса [35].

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрены три препарата для лечения розацеа, предназначенные для устранения эритемы, папул, пустул, в частности препараты на основе:

- 0,5% бримонидина тартрата;
- 0,75% метронидазола и 1% метронидазола;
- 1% ивермектина;
- 10% сульфацида натрия и 5% серы;
- 15% азелаиновой кислоты [36].

Бримонидина тартрат представляет группу высокоселективного агониста α_2 -адренорецепторов, обладающего сильным сосудосуживающим эффектом, проявляющимся вазоконстрикцией мелких резистивных артерий и венул. Данное лекарственное средство выпускается в виде геля (0,07%; 0,18%; 0,5%). В составе лечебных мероприятий, проводимых при эритеме розацеа, согласно результатам рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, выполненных в США и Канаде в 2011 году, рекомендовано использование 0,5% геля бримонидина [37]. У пациентов, страдающих умеренной или выраженной эритемой, эффективность препарата 0,5% геля бримонидина тартрата, наносимого на лицо с частотой 1 раз в день, наблюдалась на протяжении 12 ч в 1; 15 и 29-й дни лечения, при этом улучшение наступало уже через 30 мин после применения [37].

Согласно исследованию Y. Chen и соавт. [38], отмечена роль 0,5% геля бримонидина как препарата, который может быть использован в течение года в терапии больных с эритемой средней и тяжёлой степени выраженности.

В контролируемом рандомизированном исследовании 2013 года [19] применялся 0,5% гель бримонидина тартрат с хорошим терапевтическим эффектом,

проявлявшемся в быстром (уже через 30 мин) выраженном уменьшении эритемы и хорошем профиле безопасности. Бримонидина тартрат гель 0,5% был достоверно более эффективен в течение 12 ч после однократного нанесения, чем основа для уменьшения эритемы лица ($p < 0,001$), и эффект сохранялся в течение 12 мес при ежедневном применении [19].

В апреле 2016 года 0,5% гель бримонидина тартрат (Мирвазо Дерм, Лаборатория Галдерма, Франция) был зарегистрирован в России.

Лазерная медицина является одной из наиболее перспективных в плане развития областей практической медицины XX века, применение которой наблюдается практически во всех сферах медицины. Эффективность данной методики в дерматологии обусловлена способностью селективного поглощения лазера хромофорами (меланин, гемоглобин, оксигемоглобин, вода) сосочкового слоя дермы [39].

IPL-терапия (intense pulsed light) представляет собой новую методику лечения ЭТСП, механизм действия которой связан с абсорбцией фотонов эндогенными или экзогенными хромофорами, которые располагаются в разных слоях кожи, и передаче им энергии, способной вызывать повышение температуры локально и деструкцию образований-мишеней. Определяющими факторами для подбора светового спектра с помощью специальных оптических фильтров является тип кожи и вид патологии [23, 40].

В состав IPL-системы входят широкополосные лампы-вспышки. Они соединяются с конденсаторами, которые испускают полихроматический некогерентный свет (длина волны от 500 до 1300 нм) [40]. Все больные ЭТСП отмечали положительную динамику уже после первой процедуры фотокоагуляции, а именно снижение отёчности, гиперемии и количества телеангиэктазий. Через 2–3 сеанса кожа приобретала здоровый цвет, исчезали явления купероза [41].

В ретроспективное исследование L. Gao и соавт. [42] были включены 416 пациентов с ЭТСП (2012–2015 гг.) с целью сравнения эффективности импульсного лазера на красителе (PDL) и системы интенсивного импульсного света (IPL) для лечения телеангиэктазии лица. Пациенты получали один из пяти курсов лечения: PDL 595 нм (9–12 Дж/см²); MaxG (500–670 и 870–1200 нм, 30–46 Дж/см²); IPL (560–1200 нм, 18–24 Дж/см²); M22 560 (560–1200 нм, 15–18 Дж/см²); M22 590 (590–1200 нм, 15–20 Дж/см²). Каждое лечение состояло из двух сеансов с 6-недельными интервалами. Оценку по улучшению состояния кожи в процентах в виде коагуляции телеангиэктазии лица после окончательного лечения оценивали два разных врача, при этом обнаружено, что почти все пациенты имели заметные улучшения [42].

Отечественные исследователи [43] в своих работах изучали *эффективность комбинированного*

применения импульсной лазеротерапии (лазерная насадка Nd:YAG, длина волны 1064 нм) и ультразвуковой терапии в лечении розацеа. Лучший результат выполненного лечения был зафиксирован среди пациентов, страдающих лёгкой и среднетяжёлой степенью заболевания [43].

В исследовании P. Parageorgiou и соавт. [44] после четырёх процедур IPL у пациентов с ЭТСП эритема уменьшилась на 39% на щеках ($p < 0,001$) и 22% на подбородке ($p < 0,001$). Результаты визуальной аналоговой шкалы свидетельствовали об уменьшении на 3,5 балла из 10; уменьшении степени выраженности эритемы на 46%, а телеангиэктазии — на 55% ($p < 0,001$). Период времени сохранения эффекта — 6 мес [44].

По данным A.M. Kenneth и соавт. [45], использование IPL-терапии (аппарат M22, Lumenis) у 518 пациентов с телеангиэктазиями на лице достоверно снижало их количество или способствовало их полному исчезновению. В результате проведённого лечения (курс 1–9 процедур) у 87,64% пациентов отмечалось сокращение телеангиэктазий на 75–100%, при этом у 4 пациентов с розацеа использование фильтра 515 нм привело к достоверному снижению кровотока на 30%, уменьшению площади телеангиэктазий на 29% и интенсивности эритемы на 21%. Результаты не связаны с размером поражения, возрастом, типом кожи пациентов, однако коррелируют с опытом специалиста [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день ЭТСП остаётся актуальной проблемой, составляя около 5% всех дерматологических диагнозов. ЭТСП поражает людей в возрасте от 30 до 50 лет со светлым типом кожи. Выделяют несколько стадий заболевания и ряд клинических вариантов. Терапия розацеа включает обширный спектр препаратов системного действия (макролиды, антибактериальные средства тетрациклинового ряда, изотретиноин, метронидазол и др.) и наружной терапии (бримонидина тартрат, азелаиновая кислота, топический метронидазол, ивермектин, пимекролимус, топические ретиноиды и др.), при этом отмечено, что местные и наружные средства терапии могут вызывать различные нежелательные эффекты.

Системы IPL и лазеры убедительно продемонстрировали эффективность в лечении больных розацеа, в том числе с ЭТСП. При ЭТСП основное лечение направлено на устранение сосудистого компонента и уменьшение выраженности преходящей и стойкой эритемы. Именно поэтому для лечения розацеа, сочетающей в себе проявления нескольких подтипов заболевания, в настоящее время актуальным является комплексное использование фототехнологий, позволяющих воздействовать на различные звенья патогенеза и клинические симптомы.

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.

Вклад авторов. *Е.С. Снарская, Т.С. Русина* — обзор литературы, подготовка и написание текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

ЛИТЕРАТУРА

1. Rainer B.M., Fischer A.H., Luz Felipe da Silva D., et al. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity-dependent manner: results of a case-control study // *J Am Acad Dermatol*. 2015. Vol. 73, N 4. P. 604–608. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.009
2. Weinkle A.P., Doktor V., Emer J. Update on the management of rosacea // *Plast Surg Nurs*. 2015. Vol. 35, N 4. P. 184–202. doi: 10.1097/PSN.0000000000000111
3. Chen W., Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification // *Br J Dermatol*. 2014. Vol. 170, N 6. P. 1219–1225. doi: 10.1111/bjd.12850
4. Самоделкина К.А., Короткий Н.Г., Маяцкая Т.В. Современные концепции этиологии и патогенеза розацеа // *Клиническая дерматология и венерология*. 2012. Т. 10, № 3. С. 4–8.
5. Хамаганова И.В., Иконникова Н.А., Галкина О.А. Трихопол в комплексной терапии розацеа // *Con med. Приложение. Дерматология*. 2005. С. 22–25.
6. Abram K., Silm H., Maaros H.I., Oona M. Risk factors associated with rosacea // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010. Vol. 24, N 5. P. 565–571. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03472.x
7. Rice W.G., Weiss S.J. Regulation of proteolysis at the neutrophil-substrate interface by secretory leukoprotease inhibitor // *Science*. 1990. Vol. 249, N 4965. P. 178–181. doi: 10.1126/science.2371565
8. Berg M., Liden S. An epidemiological study of rosacea // *Acta Derm Venereol*. 1989. Vol. 69, N 5. P. 419–423.
9. Chang A.L., Raber I., Xu J. et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study // *J Invest Dermatol*. 2015. Vol. 135, N 6. P. 1548–1555. doi: 10.1038/jid.2015.53
10. Chosidow O., Cribier B. Epidemiology of rosacea: updated data // *Ann Dermatol Venereol*. 2011. Vol. 138, Suppl 3. P. 179–183. doi: 10.1016/S0151-9638(11)70087-4
11. Michel J.L., Cabibel F. Frequency, severity and treatment of ocular rosacea during cutaneous rosacea // *Ann Dermatol Venereol*. 2003. Vol. 130, N 1, Pt 1. P. 20–24.
12. Spoenclin J., Voegel J.J., Jick S.S., Meier C.R. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. // *Br J Dermatol*. 2012. Vol. 167, N 3. P. 598–605. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11037.x
13. Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Смирнова Е.А. Современная наружная терапия среднетяжелых форм розацеа // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016. Т. 19, № 6. С. 328–334.
14. Ramelet A.A. Rosacea: a reaction pattern associated with ocular lesions and migraine? // *Arch Dermatol*. 1994. Vol. 130, N 11. P. 1448. doi: 10.1001/archderm.1994.01690110118022

ADDITIONAL INFO

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

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

Author contribution. *E.S. Snarskaya, T.S. Rusina* — review of literature, preparation and writing of the text. 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.

15. Wilkin J., Dahl M., Detmar M., et al. Standard classification of rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea // *J Am Acad Dermatol*. 2002. Vol. 46, N 4. P. 584–587. doi: 10.1067/mjd.2002.120625
16. Guzman-Sanchez D.A., Ishiui Y., Patel T., et al. Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea // *J Am Acad Dermatol*. 2007. Vol. 57, N 5. P. 800–805. doi: 10.1016/j.jaad.2007.06.009
17. Sibenge S., Gawkrödger D.J. Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of Demodex folliculorum // *J Am Acad Dermatol*. 1992. Vol. 26, N 4. P. 590–593. doi: 10.1016/0190-9622(92)70086-u
18. Del Rosso J.Q., Baldwin H., Webster G., et al. American Acne & Rosacea Society rosacea medical management guidelines // *J Drugs Dermatol*. 2008. Vol. 7, N 6. P. 531–533.
19. Del Rosso J.Q., Thiboutot D., Gallo R., et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 2: a status report on topical agents // *Cutis*. 2013. Vol. 92, N 6. P. 277–284.
20. Tan J., Berg M. Rosacea: current state of epidemiology // *J Am Acad Dermatol*. 2013. Vol. 69, N 6, Suppl 1. P. 27–35. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.043
21. Crawford G.H., Pelle M.T., James W.D. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification // *J Am Acad Dermatol*. 2004. Vol. 51, N 3. P. 327–341. doi: 10.1016/j.jaad.2004.03.030
22. Del Rosso J.Q., Webster G.F., Jackson M., et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea // *J Am Acad Dermatol*. 2007. Vol. 56, N 5. P. 791–802. doi: 10.1016/j.jaad.2006.11.021
23. Fowler J., Jackson M., Moore A., et al. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies // *J Drugs Dermatol*. 2013. Vol. 12, N 6. P. 650–656.
24. Zouboulis C.C. The skin as an endocrine organ // *Dermatoendocrinol*. 2009. Vol. 1, N 5. P. 250–252. doi: 10.4161/derm.1.5.9499
25. Wilkin J.K. Oral thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea // *J Invest Derm*. 1981. Vol. 76, N 1. P. 15–18. doi: 10.1111/1523-1747.ep12524458
26. West J.B., Mathieu-Costello O. Stress failure of pulmonary capillaries: role in lung and heart disease // *Lancet*. 1992. Vol. 340, N 8822. P. 762–767. doi: 10.1016/0140-6736(92)92301-u

27. Motley R.J., Barton S., Marks R. The significance of telangiectasia in rosacea // *Acne and Related Disorders: An International Symposium*. Wales: Martin Dunitz: Cardiff, 1989. P. 339–344.
28. Олисова О.Ю., Додина М.И., Кушлинский Н.Е. Роль фактора роста сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция // *Клиническая дерматология и венерология*. 2012. Т. 10, № 1. С. 49–55.
29. Дерматовенерология / под ред. Ю.С. Бутова, О.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с.
30. Катханова О.А., Стенин А.В. Комплексная терапия акнеформных дерматозов // *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2014. № 2. С. 1–6.
31. Свищевская Е.В., Матушевская Е.В., Матушевская Ю.И. Актуальные вопросы патогенеза и терапии розацеа // *Клиническая дерматология и венерология*. 2017. Т. 16, № 4. С. 4–12. doi: 10.17116/klinderma20171644-13
32. Zuuren E.J., Graber M.A., Hollis S., et al. Interventions for rosacea // *Cochrane Database Syst Res*. 2005. N 3. CD003262. doi: 10.1002/14651858.CD003262.pub3
33. Borovaya A., Olisova O., Ruzicka T., Sardy M. Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? // *Int J Dermatology*. 2013. Vol. 52, N 9. P. 1040–1052. doi: 10.1111/ijd.12169
34. Панкина Е.С. Нарушения микроциркуляции кожи лица при розацеа и методы их коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2008. 20 с.
35. Elewski B.E., Draelos Z., Dréno B., et al. Rosacea — global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011. Vol. 25, N 2. P. 188–200. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03751.x
36. Draelos Z.D. Cosmetics in acne and rosacea // *Semin Cutan Med Surg*. 2001. Vol. 20, N 3. P. 209–214. doi: 10.1053/sder.2001.27556
37. Babilas P., Schreml S., Szeimies R.M., et al. Intense pulsed light (IPL): a review // *Lasers Surg Med*. 2010. Vol. 42, N 2. P. 93–104. doi: 10.1002/lsm.20877
38. Chen Y., Moore C.D., Zhang J.Y., et al. TRPV4 moves toward center-fold in rosacea pathogenesis // *J Invest Dermatol*. 2017. Vol. 137, N 4. P. 801–804. doi: 10.1016/j.jid.2016.12.013
39. Дорофеева Т.Г., Скомаровский В.С. Технологии на основе световых, радиочастотных и плазменных воздействий в эстетической медицине // *Альманах клинической медицины*. 2008. № 17-2. С. 184–185.
40. Schoenewolf N.L., Barysch M.J., Dummer R. Basics in dermatological laser applications // *Current problems in dermatology*. Editors: Bogdan-Allemann I., Goldberg D.J. Basel: Karger, 2011. P. 42.
41. Ковальчук Л.А., Гончарук В.Ю. Опыт лечения больных розацеа. Инновационные технологии в диагностике и лечении кожных заболеваний и инфекций урогенитального тракта // *Тезисы региональной научно-практической конференции с международным участием*. Гродно, 2012. С. 64–67.
42. Gao L., Gao N., Song W., et al. A retrospective study on efficacy of pulsed dye laser and intense pulsed light for the treatment of facial telangiectasia // *J Drugs Dermatol*. 2017. Vol. 16, N 11. P. 1112–1116.
43. Круглова Л.С., Котенко К.В., Орлова Е.Н. Лазеротерапия и ультразвуковая терапия в лечении больных розацеа // *Вестник новых медицинских технологий*. 2014. № 1. С. 96.
44. Papageorgiou P., Clayton W., Norwood S., et al. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results // *Br J Dermatol*. 2008. Vol. 159, N 3. P. 628–632. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08702.x
45. Kenneth A.M., Sparacio M.R., Voigt A. Objective and quantitative improvement of rosacea-associated erythema after intense pulsed light treatment // *Dermatol Surg*. 2003. Vol. 29, N 6. P. 600–604. doi: 10.1046/j.1524-4725.2003.29141.x

REFERENCES

1. Rainer BM, Fischer AH, Luz Felipe da Silva D, et al. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity-dependent manner: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):604–608. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.009
2. Weinkle AP, Doktor V, Emer J. Update on the management of rosacea. *Plast Surg Nurs*. 2015;35(4):184–202. doi: 10.1097/PSN.0000000000000111
3. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol*. 2014;170(6):1219–1225. doi: 10.1111/bjd.12850
4. Samodelkina KA, Korotkiy NG, Mayatskaya TV. Modern concepts of etiology and pathogenesis of rosacea. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2012;10(3):4–8. (In Russ).
5. Khamaganova IV, Ikonnikova NA, Galkina OA. Trichopol in complex therapy of rosacea. Con med. Application. *Dermatology*. 2005. P. 22–25. (In Russ).
6. Abram K, Silm H, Maarros HI, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(5):565–571. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03472.x
7. Rice WG, Weiss SJ. Regulation of proteolysis at the neutrophil-substrate interface by secretory leukoprotease inhibitor. *Science*. 1990;249(4965):178–181. doi: 10.1126/science.2371565
8. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol*. 1989;69(5):419–423.
9. Chang AL, Raber I, Xu J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol*. 2015;135(6):1548–1555. doi: 10.1038/jid.2015.53
10. Chosidow O, Cribier B. Epidemiology of rosacea: updated data. *Ann Dermatol Venereol*. 2011;138(Suppl 3):179–183. doi: 10.1016/S0151-9638(11)70087-4
11. Michel JL, Cabibel F. Frequency, severity and treatment of ocular rosacea during cutaneous rosacea. *Ann Dermatol Venereol*. 2003;130(1 Pt 1):20–24.
12. Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):598–605. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11037.x
13. Olisova OY, Kochergin NG, Smirnova EA. Modern external therapy of moderate forms of rosacea. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(6):328–334. (In Russ).
14. Ramelet AA. Rosacea: a reaction pattern associated with ocular lesions and migraine? *Arch Dermatol*. 1994;130(11):1448. doi: 10.1001/archderm.1994.01690110118022
15. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(4):584–587. doi: 10.1067/mjd.2002.120625
16. Guzman-Sanchez DA, Ishiui Y, Patel T, et al. Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(5):800–805. doi: 10.1016/j.jaad.2007.06.009

17. Sibenge S, Gawkrödger DJ. Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of *Demodex folliculorum*. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(4):590–593. doi: 10.1016/0190-9622(92)70086-u
18. Del Rosso JQ, Baldwin H, Webster G, et al. American Acne & Rosacea Society rosacea medical management guidelines. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(6):531–533.
19. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 2: a status report on topical agents. *Cutis*. 2013;92(6):277–284.
20. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6 Suppl 1):27–35. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.043
21. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):327–341. doi: 10.1016/j.jaad.2004.03.030
22. Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M, et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(5):791–802. doi: 10.1016/j.jaad.2006.11.021
23. Fowler J, Jackson M, Moore A, et al. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(6):650–656.
24. Zouboulis CC. The skin as an endocrine organ. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(5):250–252. doi: 10.4161/derm.1.5.9499
25. Wilkin JK. Oral thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea. *J Invest Derm*. 1981;76(1):15–18. doi: 10.1111/1523-1747.ep12524458
26. West JB, Mathieu-Costello O. Stress failure of pulmonary capillaries: role in lung and heart disease. *Lancet*. 1992;340(8822):762–767. doi: 10.1016/0140-6736(92)92301-u
27. Motley RJ, Barton S, Marks R. The significance of telangiectasia in rosacea. In: *Acne and Related Disorders: An International Symposium*. Wales: Martin Dunitz: Cardiff; 1989. P. 339–344.
28. Olisova OY, Dodina MI, Kushlinskiy NE. The role of vascular endothelial growth factor in rosacea pathogenesis and its medical correction. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2012;10(1):49–55. (In Russ).
29. *Dermatovenerology*. Ed. by Y.S. Butova, O.K. Skripkina, O.L. Ivanova. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 896 p. (In Russ).
30. Katkhanova OA, Stenin AV. Complex therapy of acneiform dermatoses. *Experimental and Clinical Dermatoscosmetology*. 2014;(2):1–6. (In Russ).
31. Svirshchevskaya EV, Matushevskaya EV, Matushevskaya YI. Actual issues of pathogenesis and therapy of rosacea. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2017;16(4):4–12. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma.20171644-13
32. Zuuren EJ, Graber MA, Hollis S, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Res*. 2005;(3):CD003262. doi: 10.1002/14651858.CD003262.pub3
33. Borovaya A, Olisova O, Ruzicka T, Sardy M. Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? *Int J Dermatology*. 2013;52(9):1040–1052. doi: 10.1111/ijd.12169
34. Pankina ES. Violations of microcirculation of the skin of the face with rosacea and methods of their correction [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2008. 20 p. (In Russ).
35. Elewski BE, Draelos Z, Dréno B, et al. Rosacea — global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(2):188–200. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03751.x
36. Draelos ZD. Cosmetics in acne and rosacea. *Semin Cutan Med Surg*. 2001;20(3):209–214. doi: 10.1053/sder.2001.27556
37. Babilas P, Schreml S, Szeimies RM, et al. Intense pulsed light (IPL): a review. *Lasers Surg Med*. 2010;42(2):93–104. doi: 10.1002/lsm.20877
38. Chen Y, Moore CD, Zhang JY, et al. TRPV4 moves toward center-fold in rosacea pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2017;137(4):801–804. doi: 10.1016/j.jid.2016.12.013
39. Dorofeeva TG, Komarovskiy VS. Technologies based on light, radio frequency and plasma effects in aesthetic medicine. *Almanac of CLinical Medicine*. 2008;(17-2):184–185. (In Russ).
40. Schoenewolf NL, Barysch MJ, Dummer R. Basics in dermatological laser applications. In: *Current problems in dermatology*. Editors: Bogdan-Allemann I, Goldberg DJ. Basel: Karger; 2011. P. 42.
41. Kovalchuk LA, Goncharuk VY. Experience of treatment of patients with rosacea. Innovative technologies in the diagnosis and treatment of skin diseases and infections of the urogenital tract. In: *Abstracts of the regional scientific and practical conference with international participation*. Grodno; 2012. P. 64–67. (In Russ).
42. Gao L, Gao N, Song W, et al. A retrospective study on efficacy of pulsed dye laser and intense pulsed light for the treatment of facial telangiectasia. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(11):1112–1116.
43. Kruglova LS, Kotenko KV, Orlova EN. Laser therapy and ultrasound therapy in the treatment of patients with rosacea. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2014;(1):96. (In Russ).
44. Papageorgiou P, Clayton W, Norwood S, et al. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results. *Br J Dermatol*. 2008;159(3):628–632. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08702.x
45. Kenneth AM, Sparacio MR, Voigt A. Objective and quantitative improvement of rosacea-associated erythema after intense pulsed light treatment. *Dermatol Surg*. 2003;29(6):600–604. doi: 10.1046/j.1524-4725.2003.29141.x

ОБ АВТОРАХ

* **Снарская Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 119992, Москва,
ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;
eLibrary SPIN: 3785-7859;
e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Русина Татьяна Сергеевна, аспирант;
e-mail: rusina@cidk.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

* **Elena S. Snarskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 2, building 2, Bolshaya Pirogovskaya st., Moscow,
119992, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;
eLibrary SPIN: 3785-7859;
e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Tatiana S. Rusina, Graduate Student;
e-mail: rusina@cidk.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv81397>

Научный обзор

Современные подходы к лечению atopического дерматита: обзор литературы

Е.В. Бакуров

Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Стандартные методы лечения atopического дерматита (АтД) — одного из самых распространённых воспалительных заболеваний кожи — ограничены или имеют кратковременный эффект. АтД, представляя собой сложное заболевание, характеризуется многообразием молекулярных механизмов/эндотипов и фенотипов патологического процесса. Эта неоднородность, возможно, определяет недостаточную эффективность терапевтических подходов, которые до сих пор используются в лечении АтД.

С использованием международных баз данных PubMed и eLibrary выполнен информационно-аналитический поиск научных работ, касающихся современных подходов к терапии АтД и опубликованных в период с 2015 по 2021 г.

В качестве иммунологических мишеней при разработке новых терапевтических подходов представлены основные патогенетические механизмы, которые имеют многообещающие перспективы в лечении данного заболевания. В обзоре проанализированы и структурированы современные данные о системных препаратах, таких как дупилумаб, и ряде других биологических препаратов и ингибиторов JAK-киназ, блокирующих внутриклеточную передачу сигналов воспалительных цитокинов, уже внедрённых в клиническую практику или находящихся на разных этапах исследования их эффективности и безопасности. Отдельно выделены новые препараты для топической терапии АтД, к числу которых относятся ингибиторы JAK-киназ, блокаторы 4-фосфодиэстеразы и модуляторы AHR-рецепторов.

Терапия, нацеленная на различные оси цитокинов и другие механизмы, участвующие в патогенезе заболевания, расширит возможности контроля АтД, в том числе его рефрактерных форм. Последние результаты исследований клинико-иммунологической вариабельности АтД и различных эндотипов патологического процесса указывают на то, что в основу контроля данного заболевания должны быть заложены патогенетические подходы, а в их реализацию — принципы индивидуализированной терапии.

Ключевые слова: atopический дерматит; лечение; генно-инженерная биологическая терапия; моноклональные антитела; ингибиторы JAK-киназ; обзор.

Для цитирования:

Бакуров Е.В. Современные подходы к лечению atopического дерматита: обзор литературы // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 4. С. 375–385. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv81397>

Рукопись получена: 29.09.2021

Рукопись одобрена: 17.11.2021

Опубликована: 15.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv81397>

Review article

Current approaches to the treatment of atopic dermatitis: a review of the literature

Evgenii V. Bakurov

Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopatology, Yekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AtD) — one of the most common inflammatory skin diseases often characterized by limited or short-time efficacy of traditional treatment options.

The PubMed and eLibrary databases were searched for full text articles and reviews about novel approaches to the treatment of this skin disorder published between 2015 and 2021.

This review aims to provide an overview of the recent pathogenetic pathways which are considered as main immunologic targets in the development of novel therapeutic strategies and discovering of future opportunities in the treatment of AtD. There are analysed and systematized novel data about systemic medications such as Dupilumab and a number of other monoclonal antibodies and JAK-inhibitors recently implemented in the practice and currently are clinical expertising in the different phases of trials of their efficacy and safety. Novel topical medications are considered separately including JAK-inhibitors, phosphodiesterase 4 inhibitor and aryl hydrocarbon receptor modulator. AtD is a complex disease characterized by different underlying molecular mechanisms/endotypes and phenotypes. This heterogeneity advocates against the traditional “one-size-fits-all” therapeutic approaches still used to manage AtD.

Therapies targeting different cytokine axes and other mechanisms involved in disease pathogenesis will expand our ability of control of AtD including his therapy-refractory cases. Recent research advancements about clinical and immunological disease’s variability and different endotypes indicate that control of this disorder must be based on pathogenetic approaches and therefore on the concept of individualized therapy.

Keywords: atopic dermatitis; treatment; biological treatment; monoclonal antibodies; JAK-inhibitors; review.

For citation:

Bakurov EV. Current approaches to the treatment of atopic dermatitis: a review of the literature. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(4):375–385. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv81397>

Received: 29.09.2021

Accepted: 17.11.2021

Published: 15.12.2021

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Атопический дерматит (АтД) — мультифакториальное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1].

Этиопатогенез АтД до сих пор остаётся предметом изучения. Первоначально АтД рассматривался как аллергическое заболевание кожи, тогда как в настоящее время считается мультифакториальной патологией и интерпретируется в контексте сложного взаимодействия генетической предрасположенности, дисфункции эпидермального барьера и/или липидного состава, дисбаланса вегетативной нервной системы, изменений микробиома кожи, дефектов иммунной системы с аномальной стимуляцией Th2-клеток и гиперпродукцией провоспалительных медиаторов. АтД характеризуется гиперчувствительностью к аллергенам и неспецифическим раздражителям в результате воздействия вредных факторов окружающей среды [2]. Следовательно, аллергия, предположительно, является эпифеноменом нарушения кожной барьерной функции у лиц с атопией. Сенсибилизация аллергеном может быть связана с обострением заболевания и иметь устойчивый характер [3–5].

АтД является стойким рецидивирующим кожным заболеванием не только среди детей, но и у взрослых, и тяжёлые рефрактерные случаи представляют собой сложную проблему как для клиницистов, так и для пациентов. Примерно у 20% больных АтД наблюдаются умеренные и тяжёлые формы патологии, а применяемые варианты лечения имеют ограниченную или кратковременную эффективность [6].

В основе патогенеза АтД доказанным является дисбаланс Th1/Th2-хелперов и связанных с ними цитокинов [7]. АтД иммунологически характеризуется сверхэкспрессией цитокинов Th2-хелперов, включая интерлейкины (IL) 4, 5 и 13; хемокиновых лигандов (CCL) 17, 18 и 22; IL-22, Th22-лимфоцитов [8–10].

IL-4 и IL-13 являются центральными цитокинами в патогенезе АтД [8, 9]. IL-4 и IL-13 могут активировать и способствовать выживанию Th2-клеток, индукции дифференцировки и активации миелоидных и атопических дендритных клеток, активации В-клеток, стимуляции переключения класса иммуноглобулинов Е (IgE) и пополнению пула эозинофилов. Концентрации IL-4 и IL-13 коррелируют с активностью АтД. В результате активации цитокинового синтеза и реализации их

провоспалительного действия возникают многочисленные изменения кожи:

- 1) ингибирование белков терминальной дифференцировки, таких как филаггрин, лорикрин и инволюкрин;
- 2) супрессия антимикробных пептидов;
- 3) индукция эпидермальной гиперплазии;
- 4) подавление синтеза липидов;
- 5) индукция спонгиоза [5].

Кроме цитокинов IL-4 и IL-13, как один из важных в патофизиологии АтД дополнительно определён также IL-31. Считается, что IL-31 играет роль в передаче ощущения зуда в центральную нервную систему, а блокирование активности IL-31 у пациентов с АтД уменьшает его интенсивность [11, 12].

Некоторые исследователи сообщили о возможном участии Th17-клеток в патогенезе АтД и показали преобладающий иммунный Th17-паттерн у азиатских пациентов [13].

В то же время для активации Th17-клеток как ключевых эффекторов воспаления и повреждения тканей необходим IL-23. Кроме того, в экспериментальных моделях на мышах IL-23 вызывает подобное АтД воспаление, а уровень IL-23 в сыворотке положительно коррелирует с тяжестью заболевания у детей с АтД [14]. Другой цитокин — IL-22 — способствует гиперплазии эпидермиса и дисфункции кожного барьера при АтД [2].

По мнению J. Klonowska и соавт. [15], IL-17, IL-19, IL-33 и стромальный лимфопоэтин тимуса (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) как новые и недостаточно изученные цитокины дают дополнительное направление в области изучения патогенеза АтД и поиска среди них потенциальных генетических/молекулярных/биологических маркеров заболевания. Кальцийзависимое высвобождение TSLP кератиноцитами активирует как первичные афферентные нейроны, вызывая устойчивый зуд, так и иммунные клетки, способствуя воспалительным реакциям в коже и дыхательных путях [16].

Недавние успехи в понимании аллергических механизмов воспаления подчеркнули роль IgE в передаче сигналов в тучных клетках. Одной из наиболее важных киназ в сигнальном пути IgE является тирозинкиназа селезёнки (spleen tyrosine kinase, SYK), которая выполняет решающую функцию на ранних этапах сигнального каскада после связывания аллергена с IgE [17].

Янус-киназы (JAK-киназы) — группа молекул, внутриклеточных модуляторов активации провоспалительных цитокинов, состоящая из JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназы-2 (TYK2), которые являются ключевыми компонентами в процессе преобразования и активации иммунных сигналов на этапе транскрипции, где передача рецепторам происходит с помощью цитокинов. JAK-киназы играют основную роль в патогенезе множественных иммунных состояний, в том числе и АтД [18], в частности JAK1 участвует в экспрессии IL-4, IL-5, IL-13 и IL-31, связанных с провоспалительными сигнальными путями АтД [19].

ЦЕЛЕВЫЕ МЕТОДЫ: ИННОВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Новые патогенетические механизмы, участвующие в развитии АД, позволили предложить новые терапевтические подходы, разработанные для контроля воспалительного процесса, путём нейтрализации медиаторов, цитокинов и их рецепторов. Современные данные о патогенетических механизмах развития АД способствовали появлению различных инновационных целевых методов лечения, таких как дупилумаб и другие биологические препараты и «малые молекулы» [7].

Применяемые в лечении других заболеваний некоторые генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), которые представляют собой моноклональные анти-IgE антитела (омализумаб), анти-TNF (инфликсимаб), антиактиваторы Т-клеток (эфализумаб, алефасепт), анти-IL-4/13 (питракинра), анти-IL-5 (меполизумаб) и анти-CD20 (ритуксимаб), показали свою ограниченную эффективность у пациентов с АД [2].

Из большого спектра ГИБП дупилумаб является единственным моноклональным антителом, одобренным в настоящее время для лечения АД средней и тяжёлой степени тяжести у взрослых и детей с 6 лет при неэффективности стандартной терапии. Безопасность и эффективность препарата у детей, подростков и взрослых были сопоставимы [20–22].

Дупилумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (IgG4), которое блокирует передачу сигналов IL-4 и IL-13 путём специфического связывания с IL-4Rα-субъединицей, общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13 [23]. Было показано, что блокирование нижестоящей передачи сигналов IL-4 и IL-13 изменяет транскриптом АД в зависимости от дозы. В результате введения дупилумаба значительно снижается экспрессия генов, участвующих в воспалении 2-го типа (IL13, IL31, CCL17, CCL18 и CCL26), эпидермальной гиперплазии [кератин 16 (K16) и MKi67], дендритных клеток (ICOS, CD11c и CTLA4) и активность TH17/TH22 (IL17A, IL-22 и S100As), одновременно повышается экспрессия генов эпидермального барьера и метаболизма липидов (филаггрин, лорикрин, клаудины и ELOVL3) [24]. По данным D. Thaci и соавт. [25], 82,5% пациентов к 16-й нед. применения дупилумаба в дозе 300 мг еженедельно имели снижение индекса EASI (Eczema Area and Severity Index — *площадь экземы и индекс тяжести*) на 50%, а 60,3 и 36,5% больных достигли EASI 75 и EASI 90 соответственно.

В недавнем клиническом исследовании (фаза II) была проведена оценка эффективности и безопасности дупилумаба среди 40 детей (из них 20 в возрасте

от ≥2 до <6 лет, 20 — от ≥6 мес до <2 лет). Поскольку большинство пациентов использовали сопутствующую терапию топическими глюкокортикостероидами (ГКС), то результаты эффективности свидетельствуют о комплексном воздействии как дупилумаба, так и топических ГКС. Дупилумаб в целом хорошо переносился этой педиатрической группой, а профиль безопасности препарата был аналогичен таковому у взрослых, подростков и детей старше 6 лет [26].

Активно изучается широкий спектр других моноклональных антител, которые могут быть перспективны в блокировании различных воспалительных механизмов, участвующих в патогенезе АД: анти-TSLP (тезепелумаб), анти-IL-31RA (немолизумаб), анти-IL-13 (тралокинумаб и лебрикизумаб), анти-IL-17A (секукинумаб), анти-IL22 (фезакинумаб), анти-IL-12/IL-23p40 (устекинумаб), анти-IL-23p19 (ризанкузумаб), анти-IL-19 и анти-IL-33 [7, 8, 15, 27, 28].

Исследования по применению устекинумаба в лечении АД не принесли убедительных результатов: так, в нескольких отчётах о клинических случаях указывалась эффективность препарата при тяжёлой форме АД, в других работах — умеренный эффект или его отсутствие [29, 30]. Необходимы дальнейшие исследования для определения возможности применения устекинумаба в лечении АД [13].

Все начальные клинические испытания моноклональных антител против IL-13 и IL-31A выглядят многообещающими, хотя данные о долгосрочной безопасности и эффективности пока отсутствуют. Тем не менее эти препараты, вероятно, будут играть важную роль в лечении АД от умеренной до тяжёлой степени тяжести. Начальные клинические испытания тралокинумаба и лебрикизумаба указывают, что эти препараты, вероятно, будут играть значимую роль в лечении рефрактерных форм АД [12].

Исследование E. Guttman-Yassky и соавт. [31] раскрывает новую терапевтическую парадигму для АД, и особенно его тяжёлой формы. Фезакинумаб, который блокирует IL-22, продемонстрировал благоприятный профиль безопасности с контролируемыми побочными эффектами (фаза IIa). Авторы подчеркивают, что фезакинумаб может быть избран как альтернативный анти-TH22/IL-22 путь лечения пациентов с АД, демонстрирующих недостаточный клинический ответ на терапию дупилумабом.

Немолизумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело против IL-31A. T. Ruzicka и соавт. [32] во II фазе исследования отметили значительное клиническое улучшение у взрослых пациентов с рефрактерной формой АД от умеренной до тяжёлой степени по сравнению с группой плацебо. Продолжительность исследования (всего 12 нед.) ограничивает достоверность данных. В другом исследовании

немолизумаба [33] пациенты находились под наблюдением в течение 64 нед. Авторы указывают на высокую эффективность и удовлетворительную переносимость препарата. В группах с разными схемами применения препарата EASI75 достигли 66–74% больных. На следующем этапе необходимы дальнейшие исследования для подтверждения профиля долгосрочной эффективности и безопасности немолизумаба.

Недавно полученные данные об иммунологических эффектах IL-19 и IL-33 указывают на потенциальную роль этих цитокинов в качестве новых мишеней в лечении пациентов с АтД [7, 15, 34].

Тезепелумаб — ещё один потенциальный агент в терапии АтД — представляет собой антитело, направленное против циркулирующего TSLP. По данным последних публикаций, препарат находится в фазе исследования IIa на группе из 113 взрослых с умеренной и тяжёлой формой АтД. Окончательные результаты ещё не опубликованы [35].

В настоящее время изучается терапевтическая ценность ряда так называемых «малых молекул» в лечении средней и тяжёлой форм АтД: анти-JAK 1,2 (барицитиниб), анти-JAK 1 (ABT494, упадацитиниб), анти-NK1R (традипитант, серлопитант) [7].

В то время как АтД в первую очередь связан с Th2-лимфоцитами, клиническая и молекулярная гетерогенность эндотипов АтД подчёркивает потребность в эффективных терапевтических вариантах, нацеленных более чем на одну иммунную ось и безопасных для длительного применения. Ингибиторы JAK, воздействующие на различные комбинации киназ, имеют перекрёстные, но разные механизмы действия и профили безопасности [36]. Ингибирование JAK-киназ представляет собой многообещающий терапевтический путь для снижения активации множества провоспалительных медиаторов, участвующих в патогенезе АтД [37].

Ингибиторы JAK-киназ аброцитиниб, барицитиниб и упадацитиниб в лечении АтД показали многообещающие результаты среди подростков и взрослых. Низкая частота побочных реакций, быстрое купирование кожного зуда и клинических признаков АтД делают эти агенты рациональным дополнением к привычному набору терапевтических возможностей и позволяют справиться с этим тяжёлым состоянием [38–42].

Недавно в показаниях к применению селективного иммунодепрессанта упадацитиниба появились среднетяжёлые и тяжёлые формы АтД [43]. Исследование эффективности и безопасности упадацитиниба проходило в трёх крупномасштабных исследованиях (Measure Up1 и Measure Up2, AD Up, HEADs Up). В Measure Up1 и Measure Up2 [44] участвовали 847 пациентов (подростки 12–17 лет и взрослые в возрасте 18–75 лет) с АтД. Оценка эффективности препарата проводилась

на 16-й нед. исследования: в первой группе пациентов, принимающих упадацитиниб по 15 мг/сут, EASI75 достигли 70% больных, во второй группе с суточной дозой 30 мг — 80%, в группе плацебо — 16%. Результаты этих исследований демонстрируют возможность применения упадацитиниба в качестве монотерапии. Этот новый терапевтический подход может потенциально изменить стандарты лечения пациентов с АтД средней и тяжёлой степени.

В другое исследование (AD Up) [45] был включён 901 пациент по аналогичным клиническим и возрастным критериям, где к суточным дозировкам 15 и 30 мг упадацитиниба каждая группа больных дополнительно применяла топические ГКС. На 16-й нед. доля пациентов, достигших EASI75, в первой группе составила 65%, во второй — 77%, в группе плацебо — 26%. Была показана сопоставимая эффективность монотерапии упадацитинибом и его комбинации с топическими ГКС. Авторы отмечают, что необходимы дальнейшие исследования по целесообразности применения упадацитиниба совместно с топическими ГКС.

В исследовании Heads Up [46] участвовало 692 взрослых пациента со среднетяжёлым и тяжёлым АтД, рандомизированных на 2 группы и получавших в течение 24 нед. упадацитиниб в дозе 30 мг/сут или дупилумаб по 300 мг еженедельно. На 16-й нед. EASI75 был достигнут у 71 и 61,1% пациентов соответственно. Приём упадацитиниба значительно снизил интенсивность зуда уже на первой неделе лечения у 31,4% пациентов, тогда как дупилумаб — только у 8,1%.

Клиническое исследование (фаза III) эффективности монотерапии другим пероральным селективным ингибитором JAK1-киназы (аброцитиниб) включало взрослых пациентов и детей от 12 лет с диагнозом АтД умеренного и тяжёлого течения ($n=391$). На 12-й нед. доля пациентов, достигших EASI75, составила 61 и 44,5% среди принимавших препарат в суточной дозе 200 и 100 мг соответственно, и только 10,4% в группе плацебо [47]. Другое исследование эффективности аброцитиниба в лечении АтД (Jade mono-1, фаза III) на выборке из 387 пациентов также показало высокую эффективность и хорошую переносимость препарата [48].

Перспективный препарат из группы селективных ингибиторов JAK1,2-киназ барицитиниб прошёл оценку эффективности и безопасности на группе взрослых пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением АтД в двух независимых исследованиях III фазы: BREEZE-AD1 ($n=624$) и BREEZE-AD2 ($n=615$). Монотерапия барицитинибом проводилась в суточной дозе 1 мг; 2 мг или 4 мг в течение 16 нед. Препарат показал быстрое снижение интенсивности зуда, уменьшение клинических проявлений и высокий профиль безопасности [49].

Гусацитиниб (ASN002) представляет собой пероральный ингибитор сигнальных путей JAK/SYK-киназы,

нацеленный на несколько осей цитокинов (TN2/TN22/TN17/TN1) и эпидермальную дифференцировку. ASN002 значительно подавлял ключевые воспалительные пути АтД, что приводило к клинической эффективности лечения. ASN002 может быть новым эффективным терапевтическим средством для лечения АтД средней и тяжелой степени [50].

Несмотря на ограниченное применение антагонистов гистаминовых рецепторов в лечении АтД, продолжают исследования и в этом направлении. Рецептор гистамина H4 (H4R), член семейства рецепторов, связанных с G-белком, рассматривается как потенциальная терапевтическая мишень для лечения АтД. Открыто большое количество антагонистов H4R, но ещё не разработаны эффективные агенты, контролирующие как зуд, так и воспаление при АтД. К. Ко и соавт. [51] обнаружили новый класс орально доступных антагонистов H4R, демонстрирующих сильную противозудную и противовоспалительную активность вместе с высокой селективностью. Эта молекула является многообещающим клиническим кандидатом для лечения АтД.

Недавно в США был одобрен местный нестероидный ингибитор фосфодиэстеразы-4 (кризаборол) для лечения лёгкой и средней степени тяжести заболевания [52]. Исследование кризаборола показало его эффективность и хорошую переносимость у пациентов с 3-месячного возраста [53].

Поскольку ингибиторы JAK представляют собой небольшие молекулы, помимо перорального применения они могут быть использованы в виде топической терапии АтД лёгкой и средней степени тяжести [54].

Местное применение ингибитора JAK-киназ тофацитиниба у пациентов с АтД продемонстрировало значительное улучшение показателей EASI на 4-й нед., а уменьшение зуда — уже на 2-й день лечения [55]. Крем руксолинитиб на 4-й нед. терапии показал значительное улучшение по шкале EASI и был сравним с эффектом триамцинолона. Интересно, что значительное уменьшение зуда было отмечено уже через 1 день от начала терапии [54, 56]. Исследование топического применения дельгоцитиниба показало эффективность и высокий профиль безопасности препарата у взрослых пациентов с АтД в сроки до 52 нед. [57].

Топический сердулатиниб — перспективный экспериментальный ингибитор киназ с активностью против JAK и SYK в виде 0,37% геля проходит Ib фазу исследования на группе пациентов с АтД лёгкой и средней степени тяжести [58].

Тапинароф в виде 1% крема представляет собой новую стратегию лечения АтД с использованием модуляторов ариловых углеводородных рецепторов (aryl hydrocarbon receptor, AHR) и ингибиторов JAK. Тапинароф является первым в своём классе низкомолекулярным местным

терапевтическим агентом и находится в стадии клинической разработки для лечения псориаза и АтД [59]. Фармакологический эффект тапинарофа опосредован в первую очередь агонизмом AHR, цитозольного лиганд-активированного рецептора, который влияет на экспрессию цитокинов Th2 и генов кератиноцитов эпидермального барьера [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложный патогенез АтД диктует необходимость индивидуального подхода к лечению заболевания, что позволяет повысить эффективность терапии. Новые научные данные способствуют появлению всё более эффективных избирательных методов лечения АтД, действующих на определённую иммунологическую мишень и блокирующих конкретные иммунновоспалительные механизмы развития заболевания. В то же время дальнейшие исследования и клинические наблюдения должны позволить разделить пациентов на клинико-иммунологические фенотипы в соответствии с релевантностью различным медиаторам и воспалительным клеткам, что позволит сделать терапию больных АтД детей, подростков и взрослых более индивидуализированной. Имеющиеся в арсенале специалистов новые и разрабатываемые таргетные препараты свидетельствуют о вступлении терапии АтД в эру персонализированной медицины.

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.

Вклад автора. 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 declares that they have 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. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I // *J EADV*. 2018. Vol. 32, N 4. P. 657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
2. Montes-Torres A., Llamas-Velasco M., Pérez-Plaza A., et al. Biological treatments in atopic dermatitis // *J Clin Med*. 2015. Vol. 4, N 4. P. 593–613. doi: 10.3390/jcm4040593
3. Kim J.E., Kim J.S., Cho D.N. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder: atopic dermatitis // *Int J Mol Sci*. 2016. Vol. 17, N 8. P. 1234–1237. doi: 10.3390/ijms17081234
4. Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S., et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis // *Sci Transl Med*. 2017. Vol. 9, N 378. P. eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680
5. Rerknimitr P., Otsuka A., Nakashima C., Kabashima K. The etio-pathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement and pruritus // *Inflamm Regen*. 2017. Vol. 37. P. 14–16. doi: 10.1186/s41232-017-0044-7
6. Mortz C.G., Andersen K.E., Dellgren C., et al. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities // *Allergy*. 2015. Vol. 70, N 7. P. 836–845. doi: 10.1111/all.12619
7. Sanchez-Borgez M., Capriles-Hulett A., Ortega-Martell J.A., Zubeldia I.A. New and potential treatments for atopic dermatitis: biologicals and small molecules // *Current Allergy and Asthma Reports*. 2019. Vol. 19, N 3. P. 18. doi: 10.1007/s11882-019-0849-3
8. Brunner P.M., Guttman-Yassky E., Leung D.Y. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139, N 4. P. 65–76. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.011
9. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases // *Expert Rev Clin Immunol*. 2017. Vol. 13, N 5. P. 425–437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443
10. Van de Veen W., Akdis M. The use of biologics for immune modulation in allergic diseases // *J Clin Invest*. 2019. Vol. 129, N 4. P. 1452–1462. doi: 10.1016/j.jci.2018.06.026
11. Bang C.H., Song J.Y., Song Y.M., et al. Production of IL-31 in CD45RO(+)CLA(+)H4R(+) T cells in atopic dermatitis // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 9. P. 1976. doi: 10.3390/jcm10091976
12. Hamann C.R., Thyssen J.P. Monoclonal antibodies against interleukin 13 and interleukin 31RA in development for atopic dermatitis // *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. 78, N 3, Suppl. 1. P. 37–42. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.018
13. Noda S., Suárez-Fariñas M., Ungar B., et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136, N 5. P. 1254–1264. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.015
14. Topal F.A., Zuberbier T., Makris M.P., Hofmann M. The role of IL-17, IL-23 and IL-31, IL-33 in allergic skin diseases // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 20, N 4. P. 367–373. doi: 10.1097/ACI.0000000000000658
15. Klonowska J., Gleń J., Nowicki R.J., Trzeciak M. New cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis—new therapeutic targets // *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19, N 10. P. 3086. doi: 10.3390/ijms19103086
16. Adhikary P.P., Tan Z., Page B.D., Hedtrich S. TSLP as druggable target — a silver-lining for atopic diseases? // *Pharmacol Ther*. 2021. Vol. 217. P. 107648. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107648
17. Shao Y., Zhang S., Zhang Y., Liu Z. Recent advance of spleen tyrosine kinase in diseases and drugs // *Int Immunopharmacol*. 2021. Vol. 90. P. 107168. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107168
18. Nezamololama N., Fieldhouse K., Metzger K., Gooderham M. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib // *Drugs Context*. 2020. Vol. 16, N 9. P. 8–5. doi: 10.7573/dic.2020-8-5
19. Haugh I.M., Watson I.T., Menter M.A. Successful treatment of atopic dermatitis with the JAK1 inhibitor oclacitinib // *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018. Vol. 31, N 4. P. 524–525. doi: 10.1080/08998280.2018.1480246
20. Boguniewicz M. Biologic therapy for atopic dermatitis: moving beyond the practice parameter and guidelines // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. Vol. 6, N 5. P. 1477–1487. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.031
21. Paller A.S., Siegfried E.C., Thaci D., et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial // *J Am Acad Dermatol*. 2020. Vol. 83, N 5. P. 1282–1293. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.054
22. Cork M.J., Thaci D., Eichenfield L.F., et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥6 to <12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study // *Br J Dermatol*. 2021. Vol. 184, N 5. P. 857–870. doi: 10.1111/bjd.19460
23. Melinda J., Gooderham M.D., Hong C. Dupilumab: a review of its use in the treatment of atopic dermatitis // *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. 78, N 3, Suppl. 1. P. 28–36. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.022
24. Guttman-Yassky E., Bissonnette R., Ungar B., et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143, N 1. P. 155–172. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022
25. Thaci D., Simpson E.L., Beck L.A., et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial // *Lancet*. 2016. Vol. 387, N 10013. P. 40–52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00388-8
26. Paller A.S., Siegfried E.C., Simpson E.L., et al. A phase 2, open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6 months to <6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics, safety and efficacy // *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2021. Vol. 35, N 2. P. 464–475. doi: 10.1111/jdv.16928
27. Puar N., Chovatiya R., Paller A.S. New treatments in atopic dermatitis // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021. Vol. 126, N 1. P. 21–31. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.016
28. McKeage K., Duggan S. Risankizumab: first global approval // *Drugs*. 2019. Vol. 79, N 8. P. 893–900. doi: 10.1007/s40265-019-01136-7
29. Samorano L.P., Hanifin J.M., Simpson E.L., Leshem Y.A. Inadequate response to ustekinumab in atopic dermatitis — a report of two patients // *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2016. Vol. 30, N 3. P. 522–523. doi: 10.1111/jdv.12918

30. Wlodek C., Hewitt H., Kennedy C.T. Use of ustekinumab for severe refractory atopic dermatitis in a young teenager // *Clin Exp Dermatol*. 2016. Vol. 41, N 6. P. 625–627. doi: 10.1111/ced.12847
31. Guttman-Yassky E., Brunner P., Neumann A., Khattri S. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial // *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. 78, N 5. P. 872–881. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.016
32. Ruzicka T., Hanifin J.M., Furue M., et al.; XCIMA Study Group. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 376, N 9. P. 826–835. doi: 10.1056/NEJMoa1606490
33. Kabashima K., Furu M., Hanifin J., et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 142, N 4. P. 1121–1130. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.018
34. Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis // *J Dermatol Sci*. 2019. Vol. 96, N 1. P. 2–7. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.08.006
35. Simpson E.L., Parnes J.R., She D., et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized phase 2a clinical trial // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 80, N 4. P. 1013–1021. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.059
36. He H., Guttman-Yassky E. JAK Inhibitors for atopic dermatitis: an update // *Am J Clin Dermatol*. 2019. Vol. 20, N 2. P. 181–192. doi: 10.1007/s40257-018-0413-2
37. Cartron A.M., Nguyen T.N., Roh Y.S., et al. Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis: a promising treatment modality // *Clin Exp Dermatol*. 2021. Vol. 46, N 5. P. 820–824. doi: 10.1111/ced.14567
38. Gooderham M.J., Forman S.B., Bissonnette R., et al. Efficacy and safety of oral Janus kinase 1 inhibitor abrocitinib for patients with atopic dermatitis: a phase 2 randomized clinical trial // *JAMA Dermatol*. 2019. Vol. 155, N 12. P. 1371–1379. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.2855
39. Guttman-Yassky E., Silverberg J.I., Nemoto O., et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 80, N 4. P. 913–921. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.018
40. Guttman-Yassky E., Thaci D., Pangan A.L., et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 145, N 3. P. 877–884. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.025
41. Silverberg J.I., Simpson E.L., Thyssen J.P. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the phase 3 JADE MONO-2 study. Paper presented at: Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD) Virtual Conference; April 5, Chicago, IL, 2020.
42. Simpson E.L., Lacour J.P., Spelman L., et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials // *Br J Dermatol*. 2020. Vol. 183, N 2. P. 242–255. doi: 10.1111/bjd.18898
43. Silverberg J.I., de Bruin-Weller M., Bieber T., et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: week-52 AD Up study results // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. P. S0091-6749(21)01212-4. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036
44. Guttman-Yassky E., Teixeira H.D., Simpson E.L., et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials // *Lancet*. 2021. Vol. 10290, N 397. P. 2151–2168. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2
45. Reich K., Teixeira H.D., de Bruin-Weller M., et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet*. 2021. Vol. 10290, N 397. P. 2169–2181. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4
46. Blauvelt A., Teixeira H.D., Simpson E.L., et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis a randomized clinical trial // *JAMA Dermatol*. 2021. Vol. 157, N 9. P. 1047–1055. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023
47. Silverberg J.I., Simpson E.L., Thyssen J.P., et al. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial // *JAMA Dermatol*. 2020. Vol. 156, N 8. P. 863–873. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1406
48. Simpson E.L., Sinclair R., Forman S., et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet*. 2020. Vol. 10246, N 396. P. 255–266. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30732-7
49. Simpson E.L., Lacour J.P., Spelman L., et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials // *Br J Dermatol*. 2020. Vol. 183, N 2. P. 242–255. doi: 10.1111/bjd.18898
50. Pavel A.B., Song T., Kim H.J., et al. Oral Janus kinase/SYK inhibition (ASN002) suppresses inflammation and improves epidermal barrier markers in patients with atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 144, N 4. P. 1011–1024. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.013
51. Ko K., Kim H.J., Ho P.S., et al. Discovery of a novel highly selective histamine h4 receptor antagonist for the treatment of atopic dermatitis // *J Med Chem*. 2018. Vol. 61, N 7. P. 2949–2961. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01855
52. Woo T.E., Kuzel P. Crisaborole 2% ointment (Eucrisa) for atopic dermatitis // *Skin Therapy Lett*. 2019. Vol. 24, N 2. P. 4–6.
53. Schlessinger J., Shepard J.S., Gower R., et al. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of Crisaborole in infants aged 3 to <24 months with mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IV open-label study (CrisADe CARE 1) // *Am. J Clin Dermatol*. 2020. Vol. 21, N 2. P. 275–284. doi: 10.1007/s40257-020-00510-6
54. Kim B., Nasir A., Papp K. et al. A phase 2, randomized, dose-ranging, vehicle- and active-controlled study to evaluate the safety and efficacy of topical ruxolitinib in adult patients with atopic dermatitis. In: Presented at: The 27th European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) Congress. Paris, 2018.
55. Bissonnette R., Papp K.A., Poulin Y., et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial // *Br J Dermatol*. 2016. Vol. 175, N 5. P. 902–911. doi: 10.1111/bjd.14871
56. Raoof T., Kircik L., Kuligowski M., et al. 12-week efficacy and safety data of ruxolitinib cream in adult patients with atopic dermatitis: results from a phase 2 study. In: Presented at: The 24th World Congress of Dermatology (WCD). Milan, 2019.

57. Nakagawa H., Nemoto O., Igarashi A., et al. Long-term safety and efficacy of delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with atopic dermatitis // *J Dermatol*. 2020. Vol. 47, N 2. P. 114–120. doi: 10.1111/1346-8138.15173

58. Piscitelli S.C., Pavel A.B., McHale K., et al. A Phase 1b, randomized, single-center trial of topical cerdulatinib (DMVT-502) in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2021. Vol. 141, N 7. P. 1847–1851. doi: 10.1016/j.jid.2020.11.031

REFERENCES

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *JEADV*. 2018;32(4):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891

2. Montes-Torres A, Llamas-Velasco M, Pérez-Plaza A, et al. Biological treatments in atopic dermatitis. *J Clin Med*. 2015;4(4):593–613. doi: 10.3390/jcm4040593

3. Kim JE, Kim JS, Cho DN. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder: atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1234–1237. doi: 10.3390/ijms17081234

4. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(378):eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680

5. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, Kabashima K. The etio-pathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement and pruritus. *Inflamm Regen*. 2017;37:14–16. doi: 10.1186/s41232-017-0044-7

6. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, et al. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: Prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015;70(8):836–845. doi: 10.1111/all.12619

7. Sanchez-Borgez M, Capriles-Hulett A, Ortega-Martell JA, Zubeldia IA. New and potential treatments for atopic dermatitis: biologicals and small molecules. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2019;19(3):18. doi: 10.1007/s11882-019-0849-3

8. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):65–76. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.011

9. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NM. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443

10. Van de Veen W, Akdis M. The use of biologics for immune modulation in allergic diseases. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1452–1462. doi: 10.1016/j.jci.2018.06.026

11. Bang CH, Song JY, Song YM, et al. Production of IL-31 in CD45RO(+)CLA(+)H4R(+) T Cells in Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2021;10(9):1976. doi: 10.3390/jcm10091976

12. Hamann CR, Thyssen JP. Monoclonal antibodies against interleukin 13 and interleukin 31RA in development for atopic dermatitis. *J Amer Acad Dermatol*. 2018;78(3 Suppl 1):37–42. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.018

13. Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1254–1264. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.015

59. Vu Y.H., Hachimoto-Hachiya A., Takemura M., et al. IL-24 negatively regulates keratinocyte differentiation induced by tapinarof, an aryl hydrocarbon receptor modulator: implication in the treatment of atopic dermatitis // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 24, N 21. P. 9412. doi: 10.3390/ijms21249412

60. Uppal S.K., Chat V.S., Kearns D.G., Wu J.J. Topical agents currently in phase II or phase III trials for atopic dermatitis // *J Drugs Dermatol*. 2020. Vol. 19, N 10. P. 956–959. doi: 10.36849/JDD.2020.5214

14. Topal FA, Zuberbier T, Makris MP, Hofmann M. The role of IL-17, IL-23 and IL-31, IL-33 in allergic skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(4):367–373. doi: 10.1097/ACI.0000000000000658

15. Klonowska J, Gleń J, Nowicki RJ, Trzeciak M. New cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis-new therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3086. doi: 10.3390/ijms19103086

16. Adhikary PP, Tan Z, Page BD, Hedtrich S. TSLP as druggable target- a silver-lining for atopic diseases? *Pharmacol. Ther.* 2021;217:107648. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107648

17. Shao Y, Zhang S, Zhang Y, Liu Z. Recent advance of spleen tyrosine kinase in diseases and drugs. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107168. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107168

18. Nezamololama N, Fieldhouse K, Metzger K, Gooderham M. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib. *Drugs Context*. 2020;16(9):8–5. doi: 10.7573/dic.2020-8-5

19. Haugh IM, Watson IT, Menter AM. Successful treatment of atopic dermatitis with the JAK1 inhibitor oclacitinib. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018;31(4):524–525. doi: 10.1080/08998280.2018.1480246

20. Boguniewicz M. Biologic therapy for atopic dermatitis: moving beyond the practice parameter and guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;6(5):1477–1487. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.031

21. Paller AS, Siegfried EC, Thaci D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1282–1293. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.054

22. Cork MJ, Thaci D, Eichenfield LF, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥6 to <12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol*. 2021;184(5):857–870. doi: 10.1111/bjd.19460

23. Melinda J, Gooderham MD, Hong C. Dupilumab: a review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatology*. 2018;78(3 Suppl 1):28–36. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.022

24. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):155–172. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022

25. Thaci D, Simpson EL, Beck LA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*. 2016;387(10013):40–52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00388-8

26. Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, et al. A phase 2, open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6 months to <6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics,

- safety and efficacy. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2021;35(2):464–475. doi: 10.1111/jdv.16928
27. Puar N, Chovatiya R, Paller AS. New treatments in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(1):21–31. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.016
28. McKeage K, Duggan S. Risankizumab: first global approval. *Drugs.* 2019;79(8):893–900. doi: 10.1007/s40265-019-01136-7
29. Samorano LP, Hanifin JM, Simpson EL, Leshem YA. Inadequate response to ustekinumab in atopic dermatitis — a report of two patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2016;30(3):522–523. doi: 10.1111/jdv.12918
30. Wlodek C, Hewitt H, Kennedy CT. Use of ustekinumab for severe refractory atopic dermatitis in a young teenager. *Clin Exp Dermatol.* 2016; 41(6):625–627. doi: 10.1111/ced.12847
31. Guttman-Yassky E, Brunner P, Neumann A, Khattri S. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: a randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):872–881. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.016
32. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al.; XCIMA Study Group. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2017;376(9):826–835. doi: 10.1056/NEJMoa1606490
33. Kabashima K, Furu M, Hanifin J, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(4):1121–1130. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.018
34. Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2019;96(1):2–7. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.08.006
35. Simpson EL, Parnes JR, She D, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1013–1021. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.059
36. He H, Guttman-Yassky E. JAK Inhibitors for atopic dermatitis: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(2):181–192. doi: 10.1007/s40257-018-0413-2
37. Cartron AM, Nguyen TN, Roh YS, et al. Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis: a promising treatment modality. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(5):820–824. doi: 10.1111/ced.14567
38. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, et al. Efficacy and safety of oral Janus kinase 1 inhibitor abrocitinib for patients with atopic dermatitis: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2019;155(12):1371–1379. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.2855
39. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):913–921. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.018
40. Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;145(3):877–884. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.025
41. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the phase 3 JADE MONO-2 study. Paper presented at: Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD) Virtual Conference; April 5, Chicago, IL; 2020.
42. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* 2020;183(2):242–255. doi: 10.1111/bjd.18898
43. Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: week-52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;S0091-6749(21)01212-4. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036
44. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2021;10290(397):2151–2168. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2
45. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;10290(397):2169–2181. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4
46. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(9):1047–1055. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023
47. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):863–873. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1406
48. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;10246(396):255–266. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30732-7
49. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* 2020;183(2):242–255. doi: 10.1111/bjd.18898
50. Pavel AB, Song T, Kim HJ, et al. Oral Janus kinase/SYK inhibition (ASN002) suppresses inflammation and improves epidermal barrier markers in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(4):1011–1024. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.013
51. Ko K, K HJ, Ho PS, et al. Discovery of a novel highly selective histamine h4 receptor antagonist for the treatment of atopic dermatitis. *J Med Chem.* 2018;61(7):2949–2961. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01855
52. Woo TE, Kuzel P. Crisaborole 2% ointment (Eucrisa) for atopic dermatitis. *Skin Therapy Lett.* 2019;24(2):4–6.
53. Schlessinger J, Shepard JS, Gower R, et al. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of Crisaborole in infants aged 3 to <24 months with mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IV open-label study (CrisADe CARE 1). *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21(2):275–284. doi: 10.1007/s40257-020-00510-6
54. Kim B, Nasir A, Papp K, et al. A phase 2, randomized, dose-ranging, vehicle- and active-controlled study to evaluate the safety and efficacy of topical ruxolitinib in adult patients with atopic dermatitis. In: Presented at: The 27th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress. Paris; 2018.

55. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):902–911. doi: 10.1111/bjd.14871
56. Raoof T, Kircik L, Kuligowski M, et al. 12-Week efficacy and safety data of ruxolitinib cream in adult patients with atopic dermatitis: results from a phase 2 study. In: Presented at: The 24th World Congress of Dermatology (WCD). Milan; 2019.
57. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, et al. Long-term safety and efficacy of delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2020;47(2):114–120. doi: 10.1111/1346-8138.15173
58. Piscitelli SC, Pavel AB, McHale K, et al. A Phase 1b, randomized, single-center trial of topical cerdulinib (DMVT-502) in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2021;141(7):1847–1851. doi: 10.1016/j.jid.2020.11.031
59. Vu YH, Hachimoto-Hachiya A, Takemura M, et al. IL-24 negatively regulates keratinocyte differentiation induced by tapinarof, an aryl hydrocarbon receptor modulator: implication in the treatment of atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;24(21):9412. doi: 10.3390/ijms21249412
60. Uppal SK, Chat VS, Kearns DG, Wu JJ. Topical agents currently in phase II or phase III trials for atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(10):956–959. doi: 10.36849/JDD.2020.5214

ОБ АВТОРЕ

Бакуров Евгений Викторович, к.м.н., н.с.;
адрес: Россия, 620076, Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7472-7817>;
eLibrary SPIN: 9412-4733;
e-mail: bakurov.1981@mail.ru

AUTHOR INFO

Evgenii V. Bakurov, MD, Cand. Sci. (Med.), Research Associate;
address: 8, Scerbacova street, Yekaterinburg, 620076, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7472-7817>;
eLibrary SPIN: 9412-4733;
e-mail: bakurov.1981@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv78255>

Клинический случай

Укусы жуков-нарывников: клинический случай

О.Ю. Олисова, Н.П. Теплюк, А.Р. Тавитова, Л.Ф. Шапилова

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

АННОТАЦИЯ

Контакты с насекомыми отряда жесткокрылых семейств Meloidae и Oedemeridae, в частности укусы жука-нарывника, приводят к акантолизу и формированию интраэпидермальных пузырей, а также неспецифическому повреждению кожи. Семейство Meloidae (настоящие жуки-нарывники) распространены практически повсеместно, за исключением территорий Новой Зеландии, Антарктиды и полинезийских островов.

Виды насекомых семейства Meloidae имеют уникальный жизненный цикл. Самки Meloidae откладывают яйца не только на личинках жесткокрылых, но и любых других насекомых, таких как сверчки, богомолы, осы, пчелы, на которых в дальнейшем и продолжается их метаморфоз. Популяции жуков-нарывников насчитывают большое количество особей, что увеличивает риск их встречи с человеком. Эти виды обладают высокотоксичным бесцветным и непахучим ядом небелковой природы — кантаридином.

Приводим редкий клинический случай укуса жука-нарывника. Дебют заболевания пришёлся на момент поездки пациента на остров Гоа (Индия), где он отмечал укусы насекомого с возникновением первых пузырных высыпаний и дальнейшим прогрессированием кожного процесса. Первичная диагностика была затруднена неспецифическими изменениями, обнаруженными при патоморфологическом исследовании кожи, в виде подострого дерматита без классических проявлений акантолиза с интрадермальными пузырями вследствие отсроченного назначения биопсии. На фоне проводимого лечения (преднизолон; корригирующая терапия препаратами калия, магния, кальция, гастропротекторов; антибиотики; нестероидные противовоспалительные и антимикотические препараты; комбинированные топические глюкокортикоиды; курс системной аутогеомоозонотерапии) со стороны кожного процесса отмечалась положительная динамика в виде купирования островоспалительных явлений, частичной эпителизации раневых дефектов.

Вторичное инфицирование высыпаний, сопровождающееся, как в данном случае, абсцедированием, нередко встречается при укусах различных семейств насекомых: описаны случаи вплоть до развития некротического фасциита с фатальным исходом.

Описанный случай представляет клинико-научный и эпидемиологический интерес в связи с единичными публикациями по данной нозологии и сложностью диагностики. Знание клинической картины заболевания позволит практикующим врачам выработать тактику ведения пациентов со своевременным подбором эффективной терапии.

Ключевые слова: жуки-нарывники; укусы жуков-нарывников.

Для цитирования:

Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Тавитова А.Р., Шапилова Л.Ф. Укусы жуков-нарывников: клинический случай // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 4. С. 387–394. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv78255>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv78255>

Case Report

Blister beetle bites: a case report

Olga Yu. Olisova, Natalia P. Teplyuk, Alana R. Tavitova, Lyaman F. Shamilova

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

ABSTRACT

Contacts with insects of the order coleoptera of the families Meloidae and Oedemeridae, in particular the bites of the abscess beetle, lead to acantholysis and the formation of intraepidermal blisters, as well as nonspecific skin damage. The family Meloidae (true abscess beetles) are distributed almost everywhere, with the exception of the territories of New Zealand, Antarctica and the Polynesian islands.

Insect species of the Meloidae family have a unique life cycle. Meloidae females lay eggs not only on coleoptera larvae, but also on any other insects, such as crickets, mantises, wasps, bees, on which their metamorphosis continues in the future. Populations of abscess beetles number a large number of individuals, which increases the risk of their meeting with humans. These species have a highly toxic colorless and odorless poison of non-protein nature — cantharidin.

There is a rare clinical case of an abscess beetle bite. The debut of the disease occurred at the time of the patient's trip to the island of Goa (India), where he noted insect bites with the appearance of the first blistering rashes and further progression of the skin process. The primary diagnosis was complicated by nonspecific changes detected during the pathomorphological examination of the skin, in the form of subacute dermatitis without classical manifestations of acantholysis with intradermal blisters due to delayed biopsy appointment. Against the background of ongoing treatment (prednisone; corrective therapy with potassium, magnesium, calcium, gastroprotectors; antibiotics; nonsteroidal anti-inflammatory and antimycotic drugs; combined topical glucocorticoids; a course of systemic autohemoozonotherapy) from the skin process, positive dynamics was noted in the form of relief of inflammatory phenomena, partial epithelization of wound defects.

Secondary infection of rashes, accompanied, as in this case, by abscessing, is often found with bites of various insect families: cases up to the development of necrotic fasciitis with a fatal outcome are described.

The described case is of clinical, scientific and epidemiological interest due to the isolated publications on this nosology and the complexity of diagnosis. Knowledge of the clinical picture of the disease will allow practitioners to develop tactics for managing patients with timely selection of effective therapy.

Keywords: blister beetle; blister beetle bites.

For citation:

Olisova OYu, Teplyuk NP, Tavitova AR, Shamilova LF. Blister beetle bites: a case report. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(4):387–394. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv78255>

Received: 18.08.2021**Accepted:** 14.11.2021**Published:** 15.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Дерматозы, вызванные укусом жуков, в том числе жука-нарывника (**рис. 1**), возникают вследствие контакта с инсектами отряда жёсткокрылых семейств *Meloidae* и *Oedemeridae* [1]. Семейство *Meloidae* (настоящие жуки-нарывники) распространены практически повсеместно, отсутствуют только в Новой Зеландии, Антарктиде и на Полинезийских островах. В отличие от большинства представителей отряда жёсткокрылых, тело жуков-нарывников относительно мягкое, благодаря нежёстким надкрыльям, защищающим крылья. Жуки имеют длину тела от 7 до 38 мм (в длину — в три раза больше, чем в ширину) и длинные членистые конечности. Их окраска различается в зависимости от вида: чёрная, коричнево-синяя, металлически-зелёная или чёрная с оранжевыми пятнами.

Виды насекомых семейства *Meloidae* имеют уникальный жизненный цикл. Самки *Meloidae* откладывают яйца на личинках таких инсектов, как сверчки, богомолы, осы, пчёлы, или других жёсткокрылых, на которых в дальнейшем и продолжается их метаморфоз. Они достигают взрослой стадии в начале сезона дождей и остаются активными в течение этого периода. Большинство видов ведёт дневной образ жизни, остальные — ночной и притягиваются светом, подобно отряду *Cyaneolytta* sp. Жуки-нарывники питаются листьями и цветами. Существуют в виде популяций с большим количеством особей, что увеличивает риск встречи с ними. Эти виды обладают кантаридиновым токсином в составе их гемолимфы (*греч.* *kantharis* — *пузырчатая муха*) — высокотоксичным бесцветным и непахучим терпеноидом, ранее использовавшимся в качестве афродизиака, который действует как везикулирующее вещество [2].

Токсическое действие кантаридина обусловлено поглощением вещества липидной оболочкой мембран клеток эпидермиса, что приводит к активации и высвобождению нейтральных сериновых протеаз, которые вызывают отслоение тонофиламентов от десмосом. Процесс завершается акантолизом и формированием интраэпидермальных пузырей, а также неспецифическим повреждением кожи [3–5]. Дефекты заживают без рубцевания, так как акантолиз происходит внутриэпидермально [6]. Кантаридин циркулирует в крови в виде альбумината и медленно экскретируется почками. В некоторых случаях передозировка кантаридином вызывает приапизм, циркуляторный коллапс, внутреннее кровотечение (желудочно-кишечное, ренальное) [7].

Приводим собственное клиническое наблюдение дерматоза от укуса жука-нарывника.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент С., 1985 года рождения, поступил в клинику кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Сеченовского Университета (Москва) с жалобами на высыпания на коже, сопровождающиеся зудом и болезненностью.

Из анамнеза заболевания известно, что процесс манифестировал около 2 мес назад, когда впервые появились высыпания на коже внутренней поверхности правого бедра, сопровождающиеся периодическим зудом. Первые высыпания пациент описывает как пузырьные элементы размером до 1,5 см в диаметре на местах предполагаемых укусов. Появление данных высыпаний связывает с укусом насекомых во время отдыха на Гоа (за 2 мес до дебюта заболевания). Обращался к дерматологу, был выставлен диагноз розового лишая, назначены шампунь Низорал в качестве геля для душа и обработка раствором Бетадина. Взят соскоб на микелий патогенных грибов: результат отрицательный. В дальнейшем отмечал прогрессирование процесса в виде увеличения количества элементов, в связи с чем повторно обратился к дерматологу: назначена цинковая паста, крем Акридерм ГК, 2% раствор салицилового спирта. На фоне проводимой терапии процесс усугубился: высыпания распространились на кожу живота, далее на кожу лобка и были представлены пятнами с уплотнением в центре, размером с горошину; появилась болезненность. Обратился к хирургу: выставлен диагноз фурункулёз, назначена антибактериальная терапия, наружно — компрессы со спиртом, на фоне чего отмечалось ухудшение кожного процесса и общее состояние больного, появился фебрилитет до 39°C, в связи с чем пациент был госпитализирован в ГКБ № 67 г. Москвы с диагнозом «Фурункулёз. Абсцессы, эрозии кожи передней брюшной стенки, бёдер, лобковой области и промежности. Ретикулярный лимфангит. Лимфаденит лобковой области». Назначена системная антибактериальная и противовоспалительная терапия, под общей анестезией проведена инцизия абсцессов с дальнейшими перевязками мазью Офломелид, на остальные участки поражения кожи — аэрозоль Оксикорт и мазь Лоринден. В результате проведённой терапии был достигнут положительный клинический эффект. Пациент выписан из стационара с рекомендацией консультации врача-дерматолога.

Аллергологический и наследственный анамнез не отягощены. Эпидемиологический анамнез: поездка на Гоа (Индия).

При объективном осмотре на момент поступления (**рис. 2**): патологический процесс хронического воспалительного характера. Высыпания локализируются на коже околопупочной, надлобковой, лобковой областей,



Рис. 1. Некоторые виды жуков-нарывников.

Fig. 1. Some types of Blister beetle.



Рис 2. Больной С. при поступлении в стационар: на коже околопупочной, надлобковой, лобковой, переднебугорчатой поверхности бёдер инфильтративные очаги размером от 3 до 6 см, в центре — линейные разрезы, на месте вскрывшихся пустул — эрозивные дефекты с серозно-геморрагическим отделяемым.

Fig. 2. Patient S. upon admission to the hospital: on the skin of the peri-umbilical, suprapubic, pubic, anterior-inner thighs, infiltrative foci ranging in size from 3–6 cm, in the center — linear cuts, at the site of opened pustules — erosive defects with serous-hemorrhagic discharge.

Рис. 3. Тот же больной в момент стационарного лечения: на коже тех же областей отмечаются частичная эпителизация язвенных и постинcisionных дефектов, уменьшение воспалительной инфильтрации вокруг заживших линейных разрезов и отсутствие раневого отделяемого.

Fig. 3. The same patient at the time of inpatient treatment: on the skin of the same areas, partial epithelization of ulcerative and post-incisional defects is noted, as well as a decrease in inflammatory infiltration around the healed linear incisions and the absence of wound discharge.



Рис. 4. Тот же больной на момент отмены системных глюкокортикоидов: на коже околопупочной, надлобковой, лобковой и внутренней поверхности бёдер отмечаются почти полная эпителизация дна язвенных и постраневых дефектов, их уменьшение на 1–2 см в поперечном диаметре; поствоспалительная гиперпигментация кожи.

Fig. 4. The same patient at the time of cancellation of the intake of systemic glucocorticosteroids: on the skin of the umbilical, suprapubic, pubic and interinternal surface of the thighs, there is an almost complete epithelialization of the bottom of ulcerative and post-wound defects, as well as their decrease by 1–2 cm in the transverse diameter; post-inflammatory hyperpigmentation of the skin.



передневнутренней поверхности бёдер и промежности, где визуализируются багрово-синюшные инфильтрированные очаги диаметром 3–6 см, в центральной части которых имеются линейные разрезы размером 1–8 см с серозно-геморрагическим отделяемым. Вокруг ран на гиперемизованном фоне имеются единичные папулы и пустулы диаметром до 0,5 см, на месте вскрывшихся пустул — язвенные дефекты. Кожа лобковой области инфильтрирована, уплотнена. Слизистые оболочки не поражены. Лимфатические узлы не увеличены. Субъективно: болезненность.

По данным лабораторных методов обследования: в клиническом анализе крови отмечается лейкоцитоз ($13,0 \times 10^9/\text{л}$), другие показатели в пределах референсных значений; в биохимическом анализе крови отмечается повышение уровней аспартатаминотрансферазы (51 ед/л), аланинаминотрансферазы (148 ед/л), гамма-глутамилтрансферазы (166 ед/л), холестерина (6,48 ммоль/л), триглицеридов (4,05 ммоль/л); в общем анализе мочи отклонений от нормы не обнаружено.

По результатам исследования мазков кожи на лейшманиоз: *Leishmania* spp. не обнаружены.

На основании данных анамнеза, клинической картины заболевания, лабораторных методов исследования был выставлен *предположительный диагноз*: «Укусы насекомых. Вторичная пиодермия». Рекомендовано начать терапию преднизолоном в суточной дозе 20 мг перорально в течение 3 дней, далее по 30 мг/сут с соответствующей корректирующей терапией в виде препаратов калия, магния, кальция и гастропротекторов перорально; антибактериальная терапия цефалоспорином (цефтриаксон) в дозе 1 г внутримышечно (№ 10), далее тетрациклином (Минолексин) по 100 мг/сут в течение 5 дней перорально, нестероидные противовоспалительные и антимикотические препараты; комбинированные топические глюкокортикоиды и перевязки с мазью Левомеколь вокруг ран наружно. Проведён курс системной аутогеомоэотерапии (№ 7).

За период стационарного лечения проведена консультация врача-паразитолога: на основе клинической картины первых высыпаний (пузырей) и с учётом эндемичности региона Гоа с частотой встречаемости укусов нарывников в популяции выставлен *окончательный диагноз* «Укусы жуков-нарывников».

С целью верификации диагноза проведено патоморфологическое исследование кожи. Заключение: в препаратах кожи эпидермис с акантозом и полипозом. Дермоэпидермальный стык очагово уплотнён. Дерма разрыхлена. Небольшие периваскулярные инфильтраты. Морфология дерматита (подострого).

На фоне проводимого лечения со стороны кожного процесса отмечалась положительная динамика в виде купирования островоспалительных явлений, частичной

эпителизации раневых дефектов (**рис. 3**). Побочных и нежелательных реакций не зафиксировано. Рекомендовано продолжить терапию системными кортикостероидами с постепенным снижением дозы препарата под контролем врача-дерматолога.

Окончательная отмена преднизолона была достигнута через 8 месяцев от начала его приёма в связи с полной эпителизацией ран и отсутствием пустулёзных элементов (**рис. 4**).

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанное клиническое наблюдение представляет клинико-научный и эпидемиологический интерес в связи с обширным ареалом обитания жуков-нарывников, единичными публикациями по данной нозологии, сложностью диагностики, включая патоморфологическое исследование кожи, где были выявлены неспецифические изменения в виде подострого дерматита без классических проявлений акантолиза с интрадермальными пузырями вследствие отсроченного проведения биопсии.

Вторичное инфицирование высыпаний, сопровождающееся, как в данном случае, абсцедированием, нередко встречается при укусах различных семейств насекомых: описаны случаи вплоть до развития некротического фасциита с фатальным исходом [8, 9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что такое торпидное течение заболевания нечасто встречается вследствие укусов жуков-нарывников, данная проблема остаётся актуальной из-за недостаточного количества данных литературы и клинических наблюдений. Своевременная диагностика дерматоза позволит предотвратить генерализацию процесса и развитие осложнений. Представленный клинический случай в перспективе может послужить ориентиром для подбора эффективной терапии пациентам с подобными клиническими проявлениями.

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.

Вклад авторов. О.Ю. Олисова — редактирование и внесение существенных правок в статью с целью повышения научной ценности клинического случая; Н.П. Теплюк — редактирование и внесение существенных правок в статью с целью повышения научной ценности статьи; А.Р. Тавитова — сбор

и обработка материала клинического случая, редактирование статьи; *Л.Ф. Шамилова* — описание клинического случая. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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

ADDITIONAL INFO

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

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

Author contribution. *O.Yu. Olsova* — editing and making significant edits to the article in order to increase the scientific value of the clinical case; *N.P. Teplyuk* — editing and making significant edits to the article in order to increase the scientific value of the article; *A.R. Tavitova* — collection and processing of clinical case material, editing of the article; *L.F. Shamilova* — writing the manuscript of a clinical case. 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. William D., James M.D., Elston M.D., et al. Andrews' diseases of the skin. Clinical dermatology. 13th Edition. 2019.
2. Ghoneim K.S. Human dermatosis caused by vesicating beetle products (Insecta), cantharidin and paederin: an overview // *World J Med Med Sci*. 2013. Vol. 1. P. 1–26.
3. Bertaux B., Prost C., Heslan M., Dubertret L. Cantharide acantholysis: endogenous protease activation leading to desmosomal plaque dissolution // *Br J Dermatol*. 1988. Vol. 188, N 4. P. 157–165. doi: 10.1111/j.1365-2133.1988.tb01769.x
4. Al-Basheer M., Hijazi M., Dama T. Blister beetles dermatosis: a report of 43 cases in a military unit in Eritrea // *J R Med Serv*. 2002. Vol. 9. P. 40–43.
5. Aoun O., François M., Demoncheaux J.P., et al. Morning blisters: cantharidin-related Meloidae burns // *J Travel Med*. 2018, Vol. 25, N 1. P. 45. doi: 10.1093/jtm/tay045
6. Moed L., Shwayder T.A., Chang M.W. Cantharidin revisited: a blistering defense of an ancient medicine // *Arch Dermatol*. 2001. Vol. 137, N 10. P. 1357–1360. doi: 10.1001/archderm.137.10.1357
7. Karras D.J., Farrell S.E., Harrigan R.A., et al. Poisoning from «Spanish fly» (cantharidin) // *Am J Emerg Med*. 1996. Vol. 14, N 5. P. 478–483. doi: 10.1016/S0735-6757(96)90158-8
8. Fernando D.M., Kaluarachchi C.I., Ratnatunga C.N. Necrotizing fasciitis and death following an insect bite // *Am J Forensic Med Pathol*. 2013. Vol. 34, N 3. P. 234–236. doi: 10.1097/PAF.0b013e3182a18b0b
9. Lederman E.R., Weld L.H., Elyazar I.R., et al. GeoSentinel surveillance network. Dermatologic conditions of the ill returned traveler: an analysis from the GeoSentinel Surveillance Network // *Int J Infect Dis*. 2008. Vol. 12, N 6. P. 593–602. doi: 10.1016/j.ijid.2007.12.008

REFERENCES

1. William D, James MD, Elston MD, et al. Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology. 13th Edition. 2019.
2. Ghoneim KS. Human dermatosis caused by vesicating beetle products (Insecta), cantharidin and paederin: an overview. *World J Med Med Sci*. 2013;1:1–26.
3. Bertaux B, Prost C, Heslan M, Dubertret L. Cantharide acantholysis: endogenous protease activation leading to desmosomal plaque dissolution. *Br J Dermatol*. 1988;188(2):157–165. doi: 10.1111/j.1365-2133.1988.tb01769.x
4. Al-Basheer M, Hijazi M, Dama T. Blister beetles dermatosis: a report of 43 cases in a military unit in Eritrea. *J R Med Serv*. 2002;9:40–43.
5. Aoun O, François M, Demoncheaux JP, et al. Morning blisters: cantharidin-related Meloidae burns. *J Travel Med*. 2018. Vol. 25, N 1. P. 45. doi: 10.1093/jtm/tay045
6. Moed L, Shwayder TA, Chang MW. Cantharidin Revisited: a blistering defense of an ancient medicine. *Arch Dermatol*. 2001;137(10):1357–1360. doi: 10.1001/archderm.137.10.1357
7. Karras DJ, Farrell SE, Harrigan RA, et al. Poisoning from «Spanish fly» (cantharidin). *Am J Emerg Med*. 1996;14(5):478–483. doi: 10.1016/S0735-6757(96)90158-8
8. Fernando DM, Kaluarachchi CI, Ratnatunga CN. Necrotizing fasciitis and death following an insect bite. *Am J Forensic Med Pathol*. 2013;34(3):234–236. doi: 10.1097/PAF.0b013e3182a18b0b
9. Lederman ER, Weld LH, Elyazar IR, et al. GeoSentinel surveillance network. Dermatologic conditions of the ill returned traveler: an analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Int J Infect Dis*. 2008;12(6):593–602. doi: 10.1016/j.ijid.2007.12.008

ОБ АВТОРАХ

*** Олисова Ольга Юрьевна**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

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

Тавитова Алана Руслановна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1930-0073>;
e-mail: alatavitova@mail.ru

Шамилова Ляман Фаризовна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7271-3910>;
e-mail: lyaman.doc@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку.

AUTHORS INFO

*** Olga Yu. Olishova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 8 build 2 Trubetskaya street, Moscow, 119992, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@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

Alana R. Tavitova, Graduate Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1930-0073>;
e-mail: alatavitova@mail.ru

Lyaman F. Shamilova, Graduate Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7271-3910>;
e-mail: lyaman.doc@gmail.com

* The author responsible for the correspondence.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv78961>

Клинический случай

Буллёзный пемфигоид беременных: клиника, диагностика, лечение

Е.С. Снарская, Н.Г. Кочергин, Е.В. Галактионова, К.А. Вовденко

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

АННОТАЦИЯ

Беременность — это особый период жизни женщины, в течение которого в её организме происходит целый ряд сложных адаптационных процессов, затрагивающих в том числе и кожные покровы. Патологические морфофункциональные изменения кожи беременной составляют группу специфических дерматозов беременности.

В статье представлен клинический случай одного из таких специфических дерматозов — буллёзного пемфигоида беременных, который возникает во время гестации или раннем послеродовом периоде и встречается с частотой 1 случай на 60 000 беременностей. Клиническая картина включает наличие ярких полиморфных высыпаний в виде сочетания эритематозных папул, бляшек, пятен и везикуло-буллёзных элементов, сопровождающихся выраженным зудом. Диагностика заболевания основана на типичных особенностях клинической картины, комплексных данных патоморфологического и иммунологического методов исследования, включающих прямую или непрямую иммунофлуоресценцию, иммуноферментный анализ, иммуногистохимическое определение фрагмента компонента комплемента C4d и определение сывороточных антител к BP180. Наиболее эффективный метод лечения сводится к применению системных глюкокортикоидов в сочетании с местными стероидными препаратами и антигистаминными средствами.

Своевременная диагностика и назначение эффективной терапии помогает аборттировать развитие болезни, предотвратить развитие внутриутробной патологии плода и возможный риск мертворождения.

Ключевые слова: буллёзный пемфигоид беременных; специфический дерматоз беременных; клиника; диагностика; лечение.

Для цитирования:

Snarskaya ES, Kochergin NG, Galaktionova EV, Vovdenko KA. Буллёзный пемфигоид беременных: клиника, диагностика, лечение // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 4. С. 395–403. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv78961>

Рукопись получена: 24.08.2021

Рукопись одобрена: 08.11.2021

Опубликована: 14.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv78961>

Case Report

Bullous pemphigoid of pregnancy: clinical picture, diagnostics, treatment

Elena S. Snarskaya, Nikolay G. Kochergin, Eugenia V. Galaktionova, Ksenia A. Vovdenko

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

ABSTRACT

Pregnancy is a particular period in woman's life. It accompanies with plenty of adaptation changes include many on skin. Pathological morphofunctional changes form a group of pregnancy-specific dermatoses.

The clinical case of bullous pemphigoid of pregnancy is presented in the article. The disease occurs during pregnancy or postpartum period. The incidence is estimated to be approximately 1 in 60,000 pregnancies. Clinically, PG is characterized by intense pruritus and polymorphic skin eruptions. Skin lesions develop including erythematous patches and plaques, followed by urticarial rash and blisters. Diagnosis of the disease is based on the features of the clinical picture, complex data of pathomorphological and immunological research methods, including direct or indirect immunofluorescence, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), immunohistochemical determination of a fragment of the complement component C4d and determination of serum antibodies to BP180.

The most effective treatment is systemic glucocorticosteroids in combination with topical steroids and/or antihistamines. Timely diagnosing and prescribing appropriate medication are highly important in preventing intrauterine fetal suffering.

Keywords: bullous pemphigoid of pregnancy; gestation pemphigoid; pregnancy-specific dermatoses; clinical picture; diagnostics; treatment.

For citation:

Snarskaya ES, Kochergin NG, Galaktionova EV, Vovdenko KA. Bullous pemphigoid of pregnancy: clinical picture, diagnostics, treatment. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(4):395–403. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv78961>

Received: 24.08.2021

Accepted: 08.11.2021

Published: 14.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Беременность — особый период жизни женщины, в течение которого в её организме происходит целый ряд сложных адаптационных процессов, затрагивающих не только нервную, эндокринную, иммунную, сосудистую и другие системы, но и кожные покровы [1].

Морфоструктурные изменения кожного покрова можно условно разделить на физиологические, которые являются гормональноассоциированными, и патологические. Различают неспецифические патологические изменения (речь идёт о дерматозах, существовавших как до беременности, так и спровоцированных ею) и специфические дерматозы беременных (развиваются у женщин только на фоне беременности и регрессируют в послеродовом периоде) [1, 2]. К специфическим дерматозам беременности относят:

- буллёзный пемфигоид беременных (БПБ);
- зудящие уртикарные папулы и бляшки беременных;
- атопические высыпания беременных;
- внутрипечёночный холестаз беременности.

Среди клиницистов не существует единой тактики диагностики и терапии этих дерматозов, что объясняется целым рядом причин: относительной редкостью заболеваний (0,5–3% общего числа беременностей) [3], многообразием клинических форм и отсутствием единых критериев постановки диагноза [4].

Особый интерес представляет БПБ.

Буллёзный пемфигоид (*син.* герпес беременных) — редкое аутоиммунное заболевание кожи, вызванное продукцией аутоантител к компоненту полудесмосом (антигену BP180) и характеризующееся образованием субэпидермальных пузырей.

Дерматоз развивается во время периода гестации или в раннем послеродовом периоде. Заболевание встречается в 1 случае из 60 000 беременностей [5]. Наиболее типичным считается развитие дерматоза во втором (34%) или третьем (34%) триместре беременности [6]. Ранняя манифестация БПБ в первом триместре наблюдается у 18% пациенток [7]. Особый интерес вызывает факт наличия рецидивов БПБ при последующих беременностях (30–50%) [8, 9]. По наблюдениям, повторные обострения БПБ труднее поддаются терапии, вплоть до появления стероидрезистивных форм [10].

С точки зрения патофизиологии, БПБ — единственное заболевание в группе специфических дерматозов беременных с локализацией первичного иммунного ответа в плаценте [11]. Аутоиммунный процесс начинается в ворсинчатой строме хориона и связан с aberrантной экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости класса II [9]. Ткани плаценты и кожи имеют единое эктодермальное происхождение и обладают антигенным сходством, что обуславливает развитие перекрёстной реакции между плацентарными и кожными

антигенами [7]. В коже антигеном является эпидермальный белок BP180, также называемый коллагеном XVII типа. Он выполняет роль структурного белка в полудесмосомах, связывающих эпидермис и дерму [12]. В результате антиплацентарные антитела IgG1 перекрёстно реагируют с BP180. Связывание антител с базальной мембраной кожи вызывает аутоиммунную реакцию, состоящую из 5 процессов — активации комплемента, отложения иммунных комплексов, последовательной хемоаттракции эозинофильных гранулоцитов и последующей их дегрануляции, приводящей к повреждению тканей и образованию пузырей [13].

Необходимо отметить, что БПБ не является истинно аутоиммунным заболеванием: предполагается связь с колебанием уровня гормонов. Гипотеза подтверждается рецидивами БПБ во время менструации или после приёма оральных контрацептивов [14]. Вклад в развитие заболевания, возможно, вносит сдвиг иммунного ответа в сторону Т-хелперов 2-го типа. Увеличение количества Т- и В-регуляторных клеток беременной повышает иммунологическую толерантность к полуаллогенным фетальным антигенам, но в ряде случаев вызывает обострение аутоиммунного процесса и инициирует начало БПБ [15]. Дополнительным доказательством мультифакторной природы заболевания является факт длительной циркуляции антител к BP180, несмотря на родоразрешение и полное исчезновение симптомов дерматоза [16].

В результате ретроспективных исследований удалось выявить связь БПБ с увеличением риска преждевременных родов и рождения недоношенных [17]. Обнаружено также, что ранняя манифестация ассоциирована с неблагоприятным прогнозом для плода. У женщин с началом заболевания в I и II триместрах вес детей при рождении снижается на ~600 г и более чем в 10 раз увеличивается риск рождения недоношенного ребёнка (масса тела <2500 г) по сравнению с аналогичной группой женщин с началом заболевания в III триместре. Ещё одним маркером осложнений беременности при БПБ является наличие пузырей, что ассоциируется с сокращением срока гестации на 2,7 нед. Другие маркеры, такие как титр антител, не доказали достоверной корреляции с тяжестью дерматоза [18]. Сегодня доказана связь заболевания с материнскими гаплотипами антигенов главного комплекса гистосовместимости класса II HLA-DR3 и HLA-DR4 [19]. У заболевших женщин имеется повышенный риск развития других аутоиммунных заболеваний, особенно болезни Грейвса [20].

Продромальный период сопровождается недомоганием, ознобом, лихорадкой, тошнотой и головной болью [21]. Клиническая картина БПБ включает наличие на коже ярких полиморфных высыпаний. В 90% случаев процесс начинается в околопупочной области и на дистальных отделах конечностей. Первыми появляются зудящие

эритематозно-уртикарные элементы с кольцевидными или полициклическими очертаниями. Через 2–3 дня на них образуются сгруппированные везикулы, сливающиеся в пузыри с серозным и иногда гнойным содержанием. Постепенно высыпания распространяются на кожу груди, живота, бёдер, в редких случаях могут отмечаться на лице и слизистой оболочке полости рта. Пузыри регрессируют раньше, чем эритематозные бляшки, и стремительно распространяются на другие участки кожного покрова [10]. Симптом Никольского отрицательный. Слизистые оболочки поражаются у 10–25% больных. Отличительный признак БПБ — пузыри — может отсутствовать в целом ряде случаев, что значительно усложняет диагностику и выбор тактики лечения [22].

Большинство пациенток с БПБ самостоятельно выздоравливают через 6 мес после родов, продолжительность заболевания составляет в среднем 28,4 нед. [7]. По международным стандартам, существует несколько способов диагностики БПБ, которые основаны на особенностях клинической картины, комплексных данных патоморфологического и иммунологического методов исследования, включающих прямую или непрямую иммунофлуоресценцию, иммуноферментный анализ и иммуногистохимическое определение фрагмента компонента комплемента C4d. Дополнительным методом диагностики является определение сывороточных антител к BP180, которые выявляются в 30–100% случаев [11]. Дифференциальная диагностика манифестации БПБ представляет собой особые трудности: её следует проводить прежде всего с полиморфной сыпью беременных, многоморфной экссудативной эритемой и другими буллёзными дерматозами [23].

Методы лечения БПБ выбирают в зависимости от тяжести заболевания. По данным аналитического обзора, проведённого на основании анализа 109 статей за период с 1970 по 2020 г., наиболее эффективными являются системные глюкокортикоиды в сочетании с местными стероидами и/или антигистаминными препаратами [24]. Наружные кортикостероиды в качестве монотерапии назначают только при лёгком течении (около 7,3% случаев) [24]. В терапии тяжёлых форм БПБ, устойчивых к стандартной терапии, обсуждается применение внутривенных иммуноглобулинов и циклоспорина в сочетании с системными глюкокортикоидами. При сохранении активности процесса после родоразрешения или аборта назначают иммуносупрессанты из группы антиметаболитов (азатиоприн) или сульфоновые препараты (дапсон) [25]. В последнее время рассматривается возможность применения моноклональных антител (ритуксимаб) в качестве терапии резерва для женщин, планирующих беременность, но с тяжёлыми формами аутоиммунных дерматозов в анамнезе [23].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка А., беременность 27–28 нед., поступила в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с предположительными диагнозами: «Рубцующий пемфигоид. Многоформная экссудативная эритема?» При поступлении больная предъявляла жалобы на распространённые высыпания по всему кожному покрову, сопровождающиеся болезненностью и жжением (**рис. 1**).

Анамнез заболевания. Считает себя больной в течение 3 нед. до момента госпитализации, когда отметила появление пятна, а затем пузырей на коже околопупочной области живота, в связи с чем обратилась к дерматологу по месту жительства, где был поставлен диагноз аллергического дерматита и назначено лечение (Зиртек по 20 капель 5 дней; обработка Фукорцином местно) без эффекта. Пациентка отмечала прогрессирующее распространение высыпаний на кожу верхних конечностей.

При обращении к дерматологу был выставлен диагноз «Многоформная экссудативная эритема. Печесуха беременных? Полиморфный дерматит беременных?», проведено лечение Зиртеком (12 капель 2 раза/день), преднизолоном (в дозе 30 мг + 200 мл физраствора внутривенно капельно, № 4), местно мазью Акридерм, кремом Фукорцин: эффекта не наблюдалось, распространение высыпаний по всему кожному покрову продолжалось.

Вновь обратилась к дерматологу, где был подтверждён диагноз многоформной экссудативной эритемы и назначено следующее лечение: Кларитин, 1 таблетка 2 раза/день; валацикловир в дозе 500 мг, 1 таблетка 2 раза/день, 5 дней (пациентка принимала 2 дня); местно обработка Фукорцином, кремом Фуцидин, спреем Оксикорт — без эффекта.

В течение этого же месяца была консультирована дерматологом в кожно-венерологическом диспансере по месту жительства, где поставлен диагноз «Печесуха беременных», назначено лечение Метипредом в дозе 35 мг (8,5 таблеток), от приёма которых пациентка отказалась и была госпитализирована в ГБУ «Республиканский кожно-венерологический диспансер» Республики Ингушетия с диагнозом «Эритема многоформная неуточнённая, тяжёлая форма, на фоне беременности (27–28 нед.)». Проведено лечение: цетиризин по 20 капель 1 раз/день, фолиевая кислота по 5 мг 2 раза/день, местно обработка анилиновыми красителями, мазь Гиоксизон, мазь Акридерм ГК, аэрозоль Оксикорт — без эффекта.

Ввиду отсутствия эффекта от терапии и в связи с распространённостью кожного процесса пациентка была госпитализирована в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.



Рис. 1. Больная А., беременность 27–28 нед.: а — состояние при поступлении в клинику (распространённые высыпания по всему кожному покрову, пузыри размером до 1 см в диаметре на эритематозном фоне, с толстой напряжённой покрывкой и серозным содержимым); б — множественные везикуло-буллёзные высыпания в области шеи; в — на коже кистей рук пузыри при слиянии образуют эрозии.

Fig. 1. Patient A., pregnancy is 27–28 weeks: а — condition upon admission to the clinic (widespread rashes all over the skin, blisters up to 1 cm in diameter, located on an erythematous background, with a thick tense lining and serous contents); б — multiple vesicular-bullous eruptions in the neck; в — on the skin of the hands, bubbles merge to form erosions.



Рис. 2. Больная А., беременность 27–28 нед.: а — состояние кожного покрова на 7-й день терапии: регресс высыпаний на 50–60%; б — регресс высыпаний на 7-й день терапии, остаточная гиперпигментация.

Fig. 2. Patient A., pregnancy is 27–28 weeks: а — the condition of the skin on the 7th day of therapy: regression of rashes by 50–60%; б — regression of rashes on the 7th day of therapy, residual hyperpigmentation.

Аллергологический анамнез не отягощён, у родственников кожные заболевания отрицает.

Сопутствующие заболевания: железодефицитная анемия.

Объективно при поступлении: поражение кожи хронического воспалительного характера в стадии обострения. Локализуется на коже лица, волосистой части головы, груди, спины, верхних и нижних конечностей, паховой области (см. рис. 1). Высыпания полиморфные, островоспалительного характера, представлены преимущественно пузырями размером до 1 см в диаметре на эритематозном фоне, с толстой напряжённой покрывкой и серозным содержимым. Некоторые пузыри имеют вдавление в центре. На коже ладоней пузыри сливаются с образованием участков кольцевидной формы. Кожа вне очагов поражения бледно-розовой окраски. Слизистые оболочки не поражены. Волосы не изменены. Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены. *Субъективно* — зуд.

Результаты обследования

В общем анализе крови отмечены лейкоцитоз (до $13,20 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом влево (сегментоядерные 50%, палочкоядерные 14%), эозинофилия ($2,20 \times 10^9/\text{л}$), микроцитарная гипохромная анемия (средний объём эритроцита 64,70 фл; среднее содержание гемоглобина в эритроците 18,80 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците 290 г/л).

В биохимическом анализе крови у больной подтверждается железодефицитная анемия (1,30 мкмоль/л), С-реактивный белок повышен (93,02 мг/л).

В общем анализе мочи отмечено повышение белка (пирогаллоловый красный 0,137), наличие кетоновых тел, лейкоцитурия (45–72 в поле зрения), много плоских эпителиальных клеток.

Иммунологическое исследование: антитела к двуспиральной ДНК (количественный) 8,68 МЕ/мл (0–20 МЕ/мл); антиядерные антитела отсутствуют.

Ревматологические показатели (ревматоидный фактор, антистрептолизин О) в норме. *Коагулограмма:* незначительное повышение фибриногена до 4,56 г/л (норма 1,8–4,0).

Консультация акушера-гинеколога: срок беременности — 27–28 нед., при ультразвуковом исследовании плод в головном предлежании. Органы плода без видимой патологии.

Для установления окончательного диагноза, пациентке была проведена диагностическая биопсия кожи с патологических участков с целью проведения гистологического и иммуногистохимического исследования.

Патоморфологическое исследование: в представленном препарате визуализируется эпидермис с гиперкератозом, акантозом и пролиферацией клеток базального слоя. Имеется интрадермальный пузырь. Под эпителием в дерме отмечается очаговая

инфильтрация нейтрофилами и эозинофилами, сосуды с набухшими стенками, пролиферацией клеток адвентиции и очаговыми периваскулярными и лимфомакрофагальными инфильтратами. *Заключение:* Патоморфологическая картина укладывается в морфологию буллёзного пемфигоида.

Иммуногистохимическое исследование биоптата кожи: IgG — линейная фиксация в базальной мембране эпидермиса (+), умеренно в дерме, незначительная миграция в межклеточные пространства эпидермиса; С3с — чёткая линейная в базальной мембране эпидермиса (++ и +++), незначительно в дерме; IgA — незначительно в дерме; Ig — незначительно в дерматозпителиальной зоне.

Заключение: Иммуногистохимические признаки буллёзного пемфигоида.

На основании особенностей развития дерматоза, его клинической картины и данных патоморфологического и иммуногистохимического методов исследования был установлен окончательный клинический диагноз: Буллёзный пемфигоид беременных.

Лечение

Преднизолон в дозе 90 мг/сут + 200 мл физраствора внутривенно капельно в течение 5 дней. На 4-е сут был назначен Венофер в дозе 5 мл + 200 мл физраствора внутривенно капельно. На 5-й день терапии доза преднизолона была снижена до 40 мг/сут и добавлена сопутствующая корригирующая терапия: Аспаркам по 1 таблетке 3 раза/день, Кальций Д3 Никомед по 1 таблетке 2 раза/день, Маалокс по 1 таблетке 3 раза/день. Местное лечение заключалось в локальной обработке пузырей раствором анилиновых красителей.

На фоне проведённого лечения отмечалась положительная динамика в виде регресса высыпаний на 50–60% с исходом в остаточную гиперпигментацию (**рис. 2**). Новых высыпаний нет.

Исходы и прогноз

Пациентку выписали на 10-е сут с рекомендациями продолжить приём преднизолона по 30 мг/сут с дальнейшим снижением дозы до 20 мг/сут.

На 18-й день после выписки пациентка пожаловалась на появление мелкой бледно-розовой папулёзной сыпи. По результатам врачебной комиссии было назначено увеличение дозы глюкокортикоидов до 30 мг/сут. Пациентка принимала 6 таблеток в сутки в течение 7 дней, после редуцирования новых высыпаний доза была снижена до 4 таблеток/сут.

На сроке 34–35 нед. беременность протекает без осложнений, по результатам ультразвукового исследования отклонений от нормы нет. Запланировано родоразрешение путём кесарева сечения в сроки беременности 42 нед. Пациентка отмечает сохранение умеренного зуда в зонах эпителизации, новые высыпания отсутствуют.

ОБСУЖДЕНИЕ

Относительная редкость БПБ и недостаточная осведомлённость клиницистов о группе специфических дерматозов беременных зачастую ведут к трудностям при постановке диагноза и, как следствие, назначении адекватной терапии. В случае пациентки А. течение заболевания достаточно типичное: появление первых высыпаний в околопупочной области, сопровождающихся выраженным зудом, с дальнейшим распространением по всему кожному покрову.

Сложность постановки диагноза состоит прежде всего в его низкой встречаемости, схожести клинической картины с некоторыми другими дерматозами (многоформная экссудативная эритема, пруриго беременных, PUPP-синдром). Именно поэтому необходимо использовать все доступные на сегодняшний день лабораторные методы исследования для постановки окончательного диагноза, в том числе иммуногистохимический метод, позволяющий выявить линейные отложения (депозиты) компонента комплемента С3 и иногда IgG в зоне базальной мембраны эпидермиса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Буллёзный пемфигоид беременных — аутоиммунное заболевание, требующее назначения специфического лечения. Специалистам, работающим с беременными, необходимо внимательно относиться к таким жалобам беременных, как зуд и появление высыпаний в околопупочной области. При появлении сгруппированных везикул и их распространении по кожным покровам следует провести лабораторную диагностику для исключения БПБ. В случае подтверждения диагноза производится оценка тяжести течения и назначается специфическая терапия.

Своевременная постановка данного диагноза, назначение адекватной терапии поможет остановить дальнейшее развитие болезни, снизить риски гипотрофии плода, преждевременных родов или мертворождения, а также профилировать рецидивы в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кочергин Н., Никитина Е., Цыкин А. Некоторые особенности дерматозов беременных // *Врач*. 2010. № 1. С. 51–55.
2. Хачикян Х.М., Карапетян Ш.В. Взгляд на проблему специфических дерматозов беременных (часть первая) // *Клиническая дерматология и венерология*. 2014. Т. 12, № 6. С. 82–86. doi: 10.17116/klinderma2014682-86
3. Panicker V.V., Riyaz N., Balachandran P.K. A clinical study of cutaneous changes in pregnancy // *J Epidemiol Glob Health*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 63–70. doi: 10.1016/j.jegh.2016.10.002
4. Lehrhoff S., Pomeranz M.K. Specific dermatoses of pregnancy and their treatment // *Dermatol Ther*. 2013. Vol. 26, N 4. P. 274–284. doi: 10.1111/dth.12078

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Вклад авторов. *Е.С. Снарская* — концепция и дизайн исследования, одобрение финальной версии рукописи; *Н.Г. Кочергин* — внесение правок с целью повышения научной ценности статьи; *Е.В. Галактионова* — получение, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; *К.А. Вовденко* — получение, анализ и интерпретация результатов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Согласие пациентов. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в «Российском журнале кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFO

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

Conflict of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. *E.S. Snarskaya* — significant contribution to the concept and design of the study, approval of the final version of the manuscript; *N.G. Kochergin* — making a significant change in the manuscript in order to increase the scientific value of the article; *E.V. Galaktionova* — significant contribution to obtaining, analyzing data or interpreting results, writing an article; *K.A. Vovdenko* — significant contribution to obtaining, analyzing data or interpreting results. All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or conscientiousness of any part of the work.

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

5. Daneshpazhoo M., Chams-Davatchi C., Payandemehr P., et al. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Iran: a 10-year review // *Int J Dermatol*. 2012. Vol. 51, N 1. P. 35–41. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04946.x
6. Singla A., Shree S., Mehta S. Pregnancy with pemphigoid gestationis: a rare entity // *J Clin Diagn Res*. 2016. Vol. 10, N 7. P. QD06–QD07. doi: 10.7860/JCDR/2016/19491.8215
7. Sävervall C., Sand F.L., Thomsen S.F. Pemphigoid gestationis: current perspectives // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017. Vol. 10. P. 441–449. doi: 10.2147/CCID.S128144
8. Hallaji Z., Mortazavi H., Ashtari S., et al. Pemphigoid gestationis: clinical and histologic features of twenty-three patients // *Int J Womens Dermatol*. 2016. Vol. 3, N 2. P. 86–90. doi: 10.1016/j.jjwd.2016.11.004

9. Huilaja L., Mäkilä K., Sormunen R., et al. Gestational pemphigoid: placental morphology and function // *Acta Derm Venereol.* 2013. Vol. 93, N 1. P. 33–38. doi: 10.2340/00015555-1370
10. Олисова О.Ю., Снарская Е.С., Владимиров В.В., и др. Буллезный пемфигоид беременных // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014. Т. 17, № 5. С. 17–21.
11. Sävervall C., Sand F., Thomsen S. Dermatological diseases associated with pregnancy: pemphigoid gestationis, polymorphic eruption of pregnancy, intrahepatic cholestasis of pregnancy, and atopic eruption of pregnancy // *Dermatol Res Pract Dermatol Res Pract.* 2015. Vol. 2015. P. 979635. doi: 10.1155/2015/979635
12. Theocharidis G., Connelly J.T. Minor collagens of the skin with not so minor functions // *J Anat.* 2019. Vol. 235, N 2. P. 418–429. doi: 10.1111/joa.12584
13. Roth M.M. Pregnancy dermatoses: diagnosis, management, and controversies // *Am J Clin Dermatol.* 2011. Vol. 12, N 1. P. 25–41. doi: 10.2165/11532010-000000000-00000
14. Chander R., Garg T., Kakkar S., Jain A. Specific pregnancy dermatoses in 1430 females from Northern India // *J Dermatol Case Rep.* 2011. Vol. 5, N 4. P. 69–73. doi: 10.3315/jdc.2011.1080
15. Genovese G., Derlino F., Berti E., Marzano A.V. Treatment of autoimmune bullous diseases during pregnancy and lactation: a review focusing on pemphigus and pemphigoid gestationis // *Front Pharmacol.* 2020. Vol. 11. P. 583354. doi: 10.3389/fphar.2020.583354
16. Thomas S., Rajan U., George S., George M. Postpartum pemphigoid gestationis // *Indian J Dermatol.* 2012. Vol. 57, N 2. P. 146–148. doi: 10.4103/0019-5154.94291
17. Huilaja L., Mäkilä K., Tasanen K. Gestational pemphigoid // *Orphanet J Rare Dis.* 2014. Vol. 9. P. 136. doi: 10.1186/s13023-014-0136-2
18. Cohen S., Strowd L.C., Pichardo R.O. Pemphigoid gestationis: a case series and review of the literature // *J Dermatol Treat.* 2018. Vol. 29, N 8. P. 815–818. doi: 10.1080/09546634.2018
19. Olbrich M., Künstner A., Witte M., et al. Genetics and omics analysis of autoimmune skin blistering diseases // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 2327. doi: 10.3389/fimmu.2019.02327
20. Lipozenčić J., Ljubojević S., Bukvić-Mokos Z. Pemphigoid gestationis // *Clin Dermatol.* 2012. Vol. 30, N 1. P. 51–55. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.03.009
21. Snarskaya E., Olsiova O., Makatsariya A., et al. Skin pathologies in pregnancy // *J Perinat Med.* 2019. Vol. 47, N 4. P. 371–380. doi: 10.1515/jpm-2018-0338
22. Дегтярев Д.О., Янчевская Е.Ю., Меснянкина О.А., и др. Герпес беременных: клиническое наблюдение // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014. Т. 17, № 6. С. 41–43. doi: 10.17816/dv36932
23. Thomas R.M., Colon A., Motaparthy K. Rituximab in autoimmune pemphigoid diseases: Indications, optimized regimens, and practice gaps // *Clin Dermatol.* 2020. Vol. 38, N 3. P. 384–396. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.07.023
24. Genovese G., Derlino F., Cerri A., et al. A systematic review of treatment options and clinical outcomes in pemphigoid gestationis // *Front Med.* 2020. Vol. 7. P. 604945. doi: 10.3389/fmed.2020.604945
25. Huilaja L., Mäkilä K., Hannula-Jouppi K., et al. Cyclosporine treatment in severe gestational pemphigoid // *Acta Derm Venereol.* 2015. Vol. 95, N 5. P. 593–595. doi: 10.2340/00015555-2032

REFERENCES

1. Kochergin N., Nikitina E., Tsykin A. Some features of dermatoses of pregnant women. *Doctor.* 2010;(1):51–55. (In Russ.)
2. Khachikyan KM, Karapetyan SV. A look at the problem of specific dermatoses of pregnant women (part one). *Clinical Dermatology and Venereology.* 2014;12(6):82–86. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma2014682-86
3. Panicker VV, Riyaz N, Balachandran PK. A clinical study of cutaneous changes in pregnancy. *J Epidemiol Glob Health.* 2017;7(1):63–70. doi: 10.1016/j.jegh.2016.10
4. Lehrhoff S, Pomeranz MK. Specific dermatoses of pregnancy and their treatment. *Dermatol Ther.* 2013;26(4):274–284. doi: 10.1111/dth.12078
5. Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Payandemehr P, et al. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Iran: a 10-year review. *Int J Dermatol.* 2012;51(1):35–41. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04946.x
6. Singla A, Shree S, Mehta S. Pregnancy with pemphigoid gestationis: a rare entity. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(7):QD06–QD07. doi: 10.7860/JCDR/2016/19491.8215
7. Sävervall C, Sand FL, Thomsen SF. Pemphigoid gestationis: current. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2017;10:441–449. doi: 10.2147/CCID.S128144
8. Hallaji Z, Mortazavi H, Ashtari S, et al. Pemphigoid gestationis: Clinical and histologic features of twenty-three patients. *Int J Womens Dermatol.* 2016;3(2):86–90. doi: 10.1016/j.ijwd.2016.11.004
9. Huilaja L., Mäkilä K., Sormunen R., et al. Gestational pemphigoid: placental morphology and function. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(1):33–38. doi: 10.2340/00015555-1370
10. Olsiova OY, Snarskaya ES, Vladimirov VV, et al. Bullous pemphigoid of pregnant women. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2014;17(5):17–21. (In Russ).
11. Sävervall C, Sand F, Thomsen S. Dermatological diseases associated with pregnancy: pemphigoid gestationis, polymorphic eruption of pregnancy, intrahepatic cholestasis of pregnancy, and atopic eruption of pregnancy. *Dermatol Res Pract.* 2015;2015:979635. doi: 10.1155/2015/979635
12. Theocharidis G, Connelly JT. Minor collagens of the skin with not so minor functions. *J Anat.* 2019;235(2):418–429. doi: 10.1111/joa.12584
13. Roth MM. Pregnancy dermatoses: diagnosis, management, and controversies. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(1):25–41. doi: 10.2165/11532010-000000000-00000
14. Chander R, Garg T, Kakkar S, Jain A. Specific pregnancy dermatoses in 1430 females from Northern India. *J Dermatol Case Rep.* 2011;5(4):69–73. doi: 10.3315/jdc.2011.1080
15. Genovese G, Derlino F, Berti E, Marzano AV. Treatment of autoimmune bullous diseases during pregnancy and lactation: a review focusing on pemphigus and pemphigoid gestationis. *Front Pharmacol.* 2020;11:583354. doi: 10.3389/fphar.2020.583354

16. Thomas S, Rajan U, George S, George M. Postpartum pemphigoid gestationis. *Indian J Dermatol.* 2012;57(2):146–148. doi: 10.4103/0019-5154.94291
17. Huilaja L, Mäkilä K, Tasanen K. Gestational pemphigoid. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:136. doi: 10.1186/s13023-014-0136-2
18. Cohen S, Strowd LC, Pichardo RO. Pemphigoid gestationis: a case series and review of the literature. *J Dermatol Treat.* 2018;29(8):815–818. doi: 10.1080/09546634.2018
19. Olbrich M, Künstner A, Witte M, et al. Genetics and omics analysis of autoimmune skin blistering diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2327. doi: 10.3389/fimmu.2019.02327
20. Lipozenčić J, Ljubojević S, Bukvić-Mokos Z. Pemphigoid gestationis. *Clin Dermatol.* 2012;30(1):51–55. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.03.009
21. Snarskaya E, Olisova O, Makatsariya A, et al. Skin pathologies in pregnancy. *J Perinat Med.* 2019;47(4):371–380. doi: 10.1515/jpm-2018-0338
22. Degtyarev DO, Yanchevskaya EYu, Mesnyankina OA, et al. Herpes of pregnant women: clinical case. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2014;17(6):41–43. (In Russ). doi: 10.17816/dv36932
23. Thomas RM, Colon A, Motaparthy K. Rituximab in autoimmune pemphigoid diseases: Indications, optimized regimens, and practice gaps. *Clin Dermatol.* 2020;38(3):384–396
24. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.07.023
25. Genovese G, Derlino F, Cerri A, et al. A systematic review of treatment options and clinical outcomes in pemphigoid gestationis. *Front Med.* 2020;7:604945. doi: 10.3389/fmed.2020.604945
26. Huilaja L, Mäkilä K, Hannula-Jouppi K, et al. Cyclosporine treatment in severe gestational pemphigoid. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(5):593–595. doi: 10.2340/00015555-2032

ОБ АВТОРАХ

*** Галактионова Евгения Вадимовна**, студент;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5851-9153>;
e-mail: galaktionova.doc@gmail.com

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;
eLibrary SPIN: 3785-7859;
e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Кочергин Николай Георгиевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7136-4053>;
eLibrary SPIN: 1403-3031;
e-mail: nkocha@yandex.ru

Вовденко Ксения Андреевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1415-3940>;
eLibrary SPIN: 8315-2175;
e-mail: vovdenkoksenia@ya.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

*** Eugenia V. Galaktionova**, Student;
address: 8 build 2 Trubetskaya street, Moscow, 119992, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5851-9153>;
e-mail: galaktionova.doc@gmail.com

Elena S. Snarskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;
eLibrary SPIN: 3785-7859;
e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Nikolay G. Kochergin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7136-4053>;
eLibrary SPIN: 1403-3031;
e-mail: nkocha@yandex.ru

Ksenia A. Vovdenko;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1415-3940>;
eLibrary SPIN: 8315-2175;
e-mail: vovdenkoksenia@ya.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv87531>

Клинический случай

Миниинвазивная сочетанная техника нитевой имплантации, включающая применение лифтинговых нитей из полидиоксанона и сополимера из полимолочной кислоты и поликапролактона и армирующих нитей из 100% полимолочной кислоты

И.И. Грибанов^{1, 2}¹ Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва, Российская Федерация² Центр эстетической медицины «Красивая жизнь», Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Современные научные исследования демонстрируют прямую зависимость между снижением количественного соотношения коллагена I/III типов в тканях и степенью выраженности возрастных изменений, деформационным типом старения и ранним развитиемптоза нижней трети лица. Лифтинговые технологии омоложения способны дать хороший механический эффект подтяжки тканей, однако не могут компенсировать сниженное соотношение коллагена I/III типов. Кроме того, специфика нитей, применяемых для выполнения лифтинговых технологий, даёт прирост коллагена преимущественно III типа, при этом используется относительно небольшое их количество и только определённая лифтинговая трасса. В настоящее время доказана клиническая эффективность нитей из 100% полимолочной кислоты, которые способны стимулировать синтез коллагена I типа. Таким образом, объединение лифтинговых и армирующих техник в одну процедуру является целесообразным и актуальным.

С целью достижения эстетических и лифтинговых результатов нитевых методик, а также усиления интенсивности микроциркуляции, оксигенации и стимуляции коллагеногенеза (в том числе I типа) нами разработан метод миниинвазивной сочетанной техники нитевой имплантации, включающей применение лифтинговых нитей из полидиоксанона и сополимера из полимолочной кислоты и поликапролактона и армирующих нитей из 100% полимолочной кислоты.

Малоинвазивная технология обеспечивает пролонгацию лифтинг-эффекта; создаёт эффект волюмизации тканей лица и поддерживающего динамического каркаса в условиях выполненного перемещения тканей, а также улучшает качество структур кожи за счёт стимуляции трофики и оксигенации тканей, усиления коллагенового каркаса, повышения соотношения коллагена I/III типа, усиления продукции собственной гиалуроновой кислоты и компонентов экстраклеточного матрикса.

Ключевые слова: лифтинговые и армирующие технологии; нити из 100% полимолочной кислоты с формованными 3D-шипами.

Для цитирования:

Грибанов И.И. Миниинвазивная сочетанная техника нитевой имплантации, включающая применение лифтинговых нитей из полидиоксанона и сополимера из полимолочной кислоты и поликапролактона и армирующих нитей из 100% полимолочной кислоты // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 4. С. 405–414. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv87531>

Рукопись получена: 11.11.2021

Рукопись одобрена: 29.11.2021

Опубликована: 15.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv87531>

Case report

Minimally invasive combined technique of thread implantation, including the use of lifting threads from polydioxanone and a copolymer of polylactic acid and polycaprolactone and reinforcing threads from 100% polylactic acid

Ivan I. Gribanov^{1, 2}¹ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation² "Beautiful Life" Center for Aesthetic Medicine, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Modern scientific studies demonstrate a direct relationship between a decrease in the quantitative ratio of type I/III collagen in tissues and the severity of age-related changes, the formation of a deformative type of aging and the early development of ptosis of the lower third of the face able to compensate for the reduced ratio of type I/III collagen. In addition, the specificity of the threads used to perform lifting technologies provides an increase in collagen, predominantly of type III, and a relatively small number of them and only a certain lifting route are used. Currently, the clinical efficacy of 100% polylactic acid threads has been proven, which are able to stimulate the synthesis of type I collagen. Thus, the combination of lifting and reinforcing techniques in one procedure is expedient and relevant.

In order to achieve aesthetic and lifting results of thread techniques, as well as to increase the intensity of microcirculation, oxygenation and stimulation of collagenogenesis (including type I), we have developed a method of minimally invasive combined technique of thread implantation, including the use of lifting threads made of polydioxanone and polylactic acid copolymer and polycaprolactone and 100% polylactic acid reinforcing threads.

The minimally invasive technology provides prolongation of the lifting effect; creates the effect of volumization of facial tissues and the supporting dynamic framework in conditions of tissue displacement, and also improves the quality of skin structures by stimulating trophic and oxygenation of tissues, strengthening the collagen framework, increasing the ratio of type I/III collagen, enhancing the production of its own hyaluronic acid and extracellular matrix components.

Keywords: lifting and reinforcing technologies; 100% polylactic acid threads with molded 3D spikes.

For citation:

Gribanov II. Minimally invasive combined technique of thread implantation, including the use of lifting threads from polydioxanone and a copolymer of polylactic acid and polycaprolactone and reinforcing threads from 100% polylactic acid. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(4):405–414. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv87531>

Received: 11.11.2021

Accepted: 29.11.2021

Published: 15.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Современные научные исследования демонстрируют прямую зависимость между снижением количественного соотношения коллагена I/III типов в тканях, степенью выраженности возрастных изменений, деформационным типом старения и ранним развитиемптоза нижней трети лица [1]. Лифтинговые технологии омоложения могут дать хороший механический эффект подтяжки тканей, однако не способны компенсировать сниженное соотношение коллагена I/III типов. Кроме того, специфика нитей, применяемых для выполнения лифтинговых технологий, даёт прирост коллагена преимущественно III типа, при этом используется относительно небольшое их количество и только определённая лифтинговая трасса. В настоящее время доказана клиническая эффективность нитей из 100% полимолочной кислоты, которые способны стимулировать синтез коллагена I типа [2]. Таким образом, объединение лифтинговых и армирующих техник в одну процедуру является целесообразным и актуальным.

С целью достижения эстетических и лифтинговых результатов нитевых методик, а также усиления интенсивности микроциркуляции, оксигенации и стимуляции коллагеногенеза (в том числе I типа) нами разработан метод миниинвазивной сочетанной техники нитевой имплантации, включающей применение лифтинговых нитей из полидиоксанона и сополимера из полимолочной кислоты и поликапролактона и армирующих нитей из 100% полимолочной кислоты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на базе научно-практического центра эстетической медицины «Красивая жизнь». В исследование вошли 87 пациентов женского пола в возрасте от 35 до 56 лет. Сроки наблюдения в постпроцедурный период составили 18 мес.

Противопоказаниями для проведения процедур являлись лихорадка; острые респираторные и вирусные заболевания; хронические заболевания в стадии обострения; беременность; период лактации.

Оценка эффективности методики выполнялась пациентами и врачами согласно международной шкале GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale, Глобальная шкала эстетического улучшения), где 0 баллов — нет эффекта, 1 балл — слабовыраженный эффект, 2 балла — умеренный эффект, 3 балла — выраженный эффект.

Критериями эффективности методики являются объективные изменения, наблюдаемые через 2 мес, а именно: уменьшение носогубных складок, морщин «марионеток»; выравнивание контуров линии нижней челюсти (исчезновение/уменьшение «брылей»), восполнение дефицита объёма скуловисочной и околоушной областей, а также подчеркивание линии Одж.

Кроме того, к объективным изменениям относятся улучшение качества кожи (повышение тургора, усиление здорового цвета и блеска, уплотнение, уменьшение дряблости и исчезновение мелких морщин, уменьшение степени выраженности глубоких заломов, нередко обусловленных длительным воздействием ультрафиолетовых лучей [3–6]), что связано с клинически значимой стимуляцией ангиогенеза и коллагеногенеза (преимущественно I типа) за счёт полимолочной кислоты, входящей в состав нитей.

Для проведения процедуры использовали лифтинговые нити DG-Lift и армирующие нити DG-Lift, пружины и двойные пружины из нитей 100% полимолочной кислоты (poly-l-lactic acid, PLLA).

Лифтинговые нити DG-Lift® с часто расположенными формованными 3D-шипами в качестве фиксирующих элементов, толщина шипа приближена к толщине оси нити (равномерное сцепление и равномерная резорбция); **рис. 1.** Оптимальная толщина лифтинговых струн — 0/0-1 USP (0,4 мм в диаметре), оптимальная длина лифтинговых трасс равна длине рабочей поверхности нити — 100 мм (185 мм вся нить). Каждая нить предусмотрена в канюлю-проводник L-типа 18G-100 мм. Материал лифтинговых нитей: мелкопористый высокоплотный PDO (срок резорбции 8–12 мес); сополимер PLACL 75% L-лактид и 25% E-капролактон (срок резорбции 2–2,5 года).

Армирующие нити DG-Lift®, пружины и двойные пружины из 100% PLLA характеризуются прочностью на растяжение и относительно большей упругостью по сравнению с другими материалами, что позволяет создавать надёжный динамический каркас тканей при армировании. Нить в модификации Screw и Double Screw (**рис. 2**), обладая памятью формы, способна выталкивать мягкие ткани над зоной дефицита объёма, а также приподнимать связочный аппарат лица вверх и вперёд.

Создание рёбер жёсткости в тканях обеспечивает дополнительное проявление эффектов лифтинга, а именно подъём связок, нарастание лифтинг-эффекта; уплотнение поверхностных жировых пакетов и их более компактное расположение (сближение) отмечается уже через 50 дней, когда PLLA увеличивается в объёме на 12% за счёт гидратации.

Биостимуляция нитями из PLLA наиболее выражена по сравнению с другими материалами и способна стимулировать неоангиогенез и коллагеногенез волокон III и I типа.

Описание метода

Перед процедурой проводится тщательное очищение кожи раствором спиртового антисептика. Под местной анестезией (инъекции раствора артикаина), согласно нанесённой на кожу разметке для имплантации нитей, через проколы кожи нити

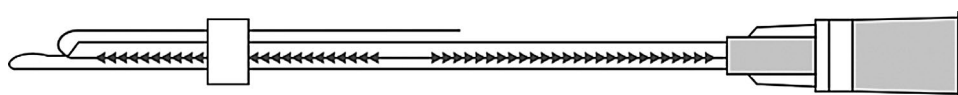


Рис. 1. Лифтинговые нити DG-Lift® с часто расположенными формованными 3D-шипами.

Fig. 1. DG-Lift® lifting threads with frequently positioned molded 3D spikes.

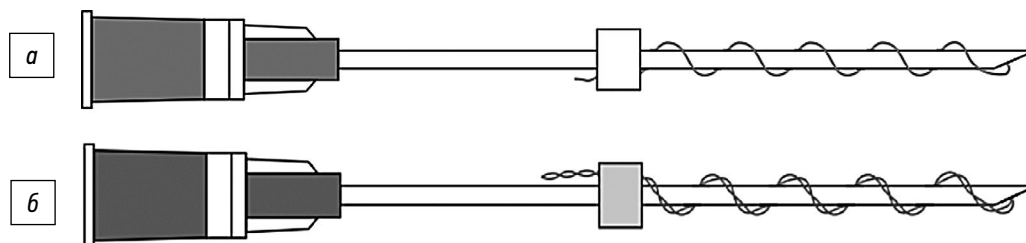


Рис. 2. Армирующие нити DG-Lift®, пружины и двойные пружины из 100% PLLA: *а* — модификация Screw (PLLA Screw 27G 50 mm, 5-0 USP, 0,1 mm, 80 mm; PLLA Screw 29G 38 mm, 6-0 USP, 0,07 mm, 60 mm); *б* — модификация Double Screw (PLLA Double Screw 26G-60 mm, 6-0 USP, 0,07 mm, 100 mm).

Fig. 2. DG-Lift® reinforcing threads, springs and double springs made of 100% PLLA: *a* — Screw modification (PLLA Screw 27G 50 mm, 5-0 USP, 0.1 mm, 80 mm; PLLA Screw 29G 38 mm, 6-0 USP, 0.07 mm, 60 mm); *b* — Double Screw modification (PLLA Double Screw 26G-60 mm, 6-0 USP, 0.07 mm, 100 mm).

устанавливают в подкожной жировой клетчатке по прямому вектору на всю длину проводника-носителя нити. Нити имплантируют исключительно в подкожную жировую клетчатку, не затрагивая мышечно-апоневротический слой тканей лица (superficial musculo-aponeurotic system, SMAS), что исключает возможность повреждения важных анатомических

структур. Опираясь на анатомические знания и физиологию тканей, выбирают наиболее актуальные векторы для перемещения ткани и перераспределения её избытка между связками.

Перемещение птозированных тканей происходит в максимально исходное положение и частично компенсирует дефицит объёма в скуловой, височной и щёчной областях. Для этого используют по 4 лифтинговых нити с каждой стороны лица, которые устанавливают через 2 прокола кожи ретроградно, т.е. по обратному антигравитационному вектору, а также 25 армирующих нитей, которые вводят с каждой стороны лица по скуловой, щёчной зоне и по линии нижней челюсти.

Трассы имплантированных лифтинговых нитей пересекаются между собой в височной области с целью более прочной фиксации перемещённых тканей, а армирующие нити фиксируют эффект ретроградного лифтинга и частично компенсируют дефицит объёма мягких тканей в околоушной области и области угла нижней челюсти. Дополняя ретроградный скулови-сочный лифтинг армированием средней и нижней трети лица, удаётся компенсировать дефицит объёма тканей, выровнять контуры и борозды лица и создать поддерживающую опору для перемещённых тканей (**рис. 3**).

Сочетанная миниинвазивная нитевая технология позволяет достичь мгновенный лифтинг-эффект с минимальным (от 2 до 7 дней) периодом реабилитации. Продолжительность и выраженность постпроцедурного болевого синдрома минимальна и не превышает 24 ч, при этом легко переносится пациентами даже без назначения нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков.

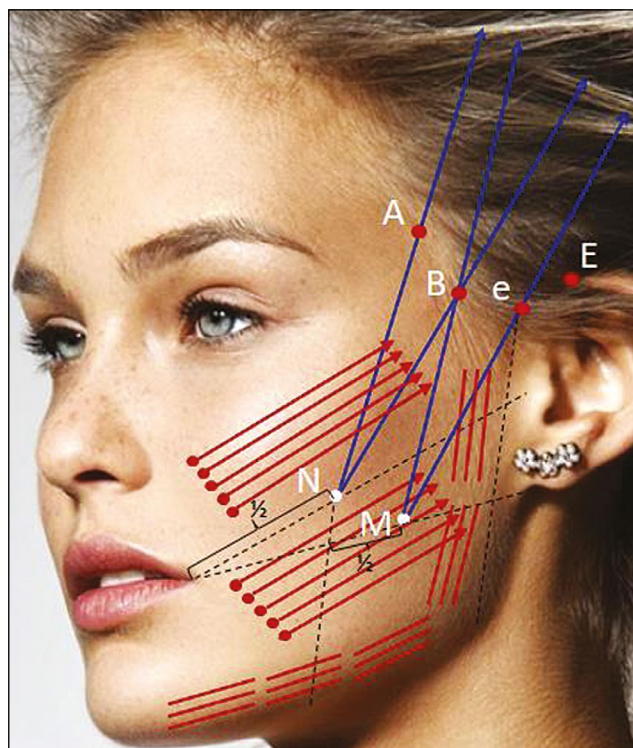


Рис. 3. Схема ретроградного скулови-сочного лифтинга и армирование средней и нижней трети лица.

Fig. 3. Scheme of retrograde zygomatic lifting and reinforcement of the middle and lower third of the face.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка М., 56 лет. Диагноз: Гравитационный птоз 3-й степени. Проведена процедура миниинвазивной сочетанной нитевой имплантации (**рис. 4**).

Клиническое наблюдение 2

Пациентка А., 44 года. Диагноз: Гравитационный птоз 2-й степени. Проведена процедура миниинвазивной сочетанной нитевой имплантации (**рис. 5**).



Рис. 4. Пациентка М., 56 лет: *а* — до процедуры сочетанной нитевой имплантации; *б* — после процедуры: степень удовлетворённости результатом 3 балла по шкале GAIS (отмечается выраженный эстетический эффект).

Fig. 4. Patient M., 56 years old: *a* — before the procedure of combined thread implantation; *б* — after the procedure: the degree of satisfaction with the result is 3 points on the GAIS scale (there is a pronounced aesthetic effect).



Рис. 5. Пациентка А., 44 года: *а* — до процедуры сочетанной нитевой имплантации; *б* — после процедуры: степень удовлетворённости результатом 3 балла по шкале GAIS (отмечается выраженный эстетический эффект).

Fig. 5. Patient A., 44 years old: *a* — before the procedure of combined thread implantation; *б* — after the procedure: the degree of satisfaction with the result is 3 points on the GAIS scale (there is a pronounced aesthetic effect).

Клиническое наблюдение 3

Пациентка И., 53 года. Диагноз: Гравитационный птоз 3-й степени. Проведена процедура миниинвазивной сочетанной нитевой имплантации (рис. 6).

Клиническое наблюдение 4

Пациентка Н., 42 года. Диагноз: Гравитационный птоз 2-й степени. Проведена процедура миниинвазивной сочетанной нитевой имплантации (рис. 7).

Клиническое наблюдение 5

Пациентка В., 43 года. Диагноз: Гравитационный птоз 2-й степени. Проведена процедура миниинвазивной сочетанной нитевой имплантации (рис. 8).

Клиническое наблюдение 6

Пациентка Е., 50 лет. Диагноз: Гравитационный птоз 2-й степени. Проведена процедура миниинвазивной сочетанной нитевой имплантации (рис. 9).



Рис. 6. Пациентка И., 53 года: *а* — до процедуры сочетанной нитевой имплантации; *б* — после процедуры: степень удовлетворённости результатом 3 балла по шкале GAIS (отмечается выраженный эстетический эффект).

Fig. 6. Patient I., 53 years old: *a* — before the procedure of combined thread implantation; *b* — after the procedure: the degree of satisfaction with the result is 3 points on the GAIS scale (there is a pronounced aesthetic effect).



Рис. 7. Пациентка Н., 42 года: *а* — до процедуры сочетанной нитевой имплантации; *б* — после процедуры: степень удовлетворённости результатом 3 балла по шкале GAIS (отмечается выраженный эстетический эффект).

Fig. 7. Patient N., 42 years old: *a* — before the procedure of combined thread implantation; *b* — after the procedure: the degree of satisfaction with the result is 3 points on the GAIS scale (there is a pronounced aesthetic effect).



Рис. 8. Пациентка В., 43 года: *а* — до процедуры сочетанной нитевой имплантации; *б* — после процедуры: степень удовлетворённости результатом 3 балла по шкале GAIS (отмечается выраженный эстетический эффект).

Fig. 8. Patient V., 43 years old: *a* — before the procedure of combined thread implantation; *b* — after the procedure: the degree of satisfaction with the result is 3 points on the GAIS scale (there is a pronounced aesthetic effect).



Рис. 9. Пациентка Е., 50 лет: *а* — до процедуры сочетанной нитевой имплантации; *б* — после процедуры: степень удовлетворённости результатом 2 балла по шкале GAIS (отмечается умеренный эстетический эффект, т.к. у пациентки имеется выраженный дефицит объёма в области скуловой дуги [латеральный S00F, латеральная часть глубокого медиального жирового пакета], что до конца не корректируется собственными тканями за счёт перемещения в скуловисочном направлении; в дальнейшем пациентке проведена аугментация скуловых областей филлером гиалуроновой кислоты, что дало максимальную удовлетворённость полученным результатом).

Fig. 9. Patient E., 50 years old: *a* — before the procedure of combined thread implantation; *b* — after the procedure: the degree of satisfaction with the result is 2 points on the GAIS scale (there is a moderate aesthetic effect, because the patient has a pronounced volume deficit in the area of the zygomatic arch [lateral S00F, lateral part of the deep medial fat pack], which is not fully corrected by her own tissues due to movement in the zygomatic direction; in the future, the patient underwent augmentation of the zygomatic areas with a hyaluronic acid filler, which gave maximum satisfaction with the result obtained).

Клиническое наблюдение 7

Пациентка Ю., 49 лет. Диагноз: Гравитационный птоз 2-й степени. Проведена процедура миниинвазивной сочетанной нитевой имплантации (рис. 10).



Рис. 10. Пациентка Ю., 49 лет: *а* — до процедуры сочетанной нитевой имплантации; *б* — после процедуры: степень удовлетворённости результатом 3 балла по шкале GAIS (отмечается выраженный эстетический эффект).

Fig. 10. Patient Yu., 49 years old: *a* — before the procedure of combined thread implantation; *b* — after the procedure: the degree of satisfaction with the result is 3 points on the GAIS scale (there is a pronounced aesthetic effect).



Рис. 11. Пациентка Н., 47 лет: *а* — до процедуры сочетанной нитевой имплантации; *б* — после процедуры: степень удовлетворённости результатом 2 балла по шкале GAIS (отмечается умеренный эстетический эффект, т.к. у пациентки имеется выраженный дефицит объёма в области глубокого парагубовидного пространства лица и медиальной части глубокого жирового пакета, в связи с чем ярко выраженная носогубная складка не корректируется полностью только лишь перемещением тканей в височно-скуловую область; в дальнейшем пациентке проведена волюмизация указанных областей филлером гиалуроновой кислоты, что дало максимальную удовлетворённость полученным результатом).

Fig. 11. Patient N., 47 years old: *a* — before the procedure of combined thread implantation; *b* — after the procedure: the degree of satisfaction with the result is 2 points on the GAIS scale (there is a moderate aesthetic effect, because the patient has a pronounced volume deficit in the area of the deep paragrassoid space of the face and the medial part of the deep fat package, in connection with which the pronounced nasolabial fold is not completely corrected only by moving tissues to the temporal-zygomatic region; in the future, the patient underwent volumization of these areas with a hyaluronic acid filler, which gave maximum satisfaction with the result obtained).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, разработанная нами миниинвазивная сочетанная технология проведения ретроградного скуловисочного лифтинга и армирования средней и нижней трети лица является высокоэффективной, безопасной и простой в проведении. Технология ретроградного лифтинга отличается коротким (не превышает 30 мин) временем проведения процедуры, а также минимальными ограничениями для пациента в постпроцедурный период. Длительность эффекта сохраняется в течение 1–1,5 лет. Кроме того, при проведении методики сочетанного лифтинга отсутствуют риски выраженной гиперкоррекции и временной деформации тканей.

Отмечается полная удовлетворённость пациентов полученным результатом лифтинга нижней трети лица — до 3 баллов по шкале GAIS.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миниинвазивная технология ретроградного скуловисочного лифтинга и армирования средней и нижней трети лица обеспечивает пролонгацию лифтинг-эффекта за счёт дополнительного подъёма и выталкивания тканей пружинами, ослабления сил натяжения на перемещённые ткани и укрепления перемещённых тканей в новой позиции образующимися коллагеновыми воллоками.

Технология обеспечивает лифтинг-эффект и эффект волюмизации тканей лица за счёт поднятия связочного аппарата лица армирантами Screw из 100% PLLA, выталкивания мягких тканей вверх и вперёд, уплотнения и сближения поверхностных жировых пакетов, а также компенсацию дефицита объёма перемещённым избытком тканей; обеспечивает возможность создания поддерживающего динамического каркаса лица в условиях выполненного перемещения тканей, что является эффективной коррекцией и профилактикой прогрессирования возрастных изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнова Г.О., Мантурова Н.Е., Топчанова Г.В., и др. Прогнозирование результатов эстетических вмешательств по механизмам старения кожи и соотношению коллагена I/III типов // Фундаментальные исследования. 2012. № 7. С. 191–194.
2. Головатая И.В., Неробеев А.И., Васильева Е.Ю. Морфологическое исследование подкожной рыхлой соединительной ткани вокруг фрагментов нитей на основе 100%-ной полимолочной кислоты в динамике эксперимента // Совершенство Profi. 2017. С. 52–57.
3. 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.

Технология обеспечивает улучшение качества структур кожи за счёт стимуляции трофики и оксигенации тканей (механическая стимуляция кровообращения + неоваскуляризация 100% PLLA/CD31), усиление коллагенового каркаса, повышение соотношения коллагена I/III типа (неоваскуляризация III типа — реакция на травму, I типа — 100% PLLA/CD44), усиление продукции собственной гиалуроновой кислоты и компонентов внеклеточного матрикса.

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.

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

Согласие пациентов. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации 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. 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. Patients voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in depersonalized form in the journal "Russian journal of skin and venereal diseases".

4. Олисова О.Ю., Андреева Е.В. Еще раз о проблеме гиперпигментации // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014. Т. 17, № 2. С. 20–24.
5. Олисова О.Ю., Громова С.А., Смирнова В.А. Фотостарение кожи: современный взгляд на проблему (лекция) // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010. № 2. С. 58–62.
6. Дороженко И.Ю., Матюшенко Е.Н., Олисова О.Ю. Дисморфобия у дерматологических больных с фациальной локализацией процесса // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014. Т. 17, № 1. С. 42–47.

REFERENCES

1. Smirnova GO, Manturova NE, Topchanova GV, et al. Prediction of the results of aesthetic interventions based on the mechanisms of skin aging and the ratio of collagen types I/III. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;(7):191–194. (In Russ).
2. Golovataya IV, Nerobeev AI, Vasil'eva EY. Morphological study of loose subcutaneous connective tissue around fragments of threads based on 100% polylactic acid in the dynamics of the experiment. *Sovershenstvo Profi*. 2017. P. 52–57. (In Russ).
3. Olisova OYu, Vladimirova EV, Babushkin AM. The skin and the sun. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2012;15(6):57–62. (In Russ).
4. Olisova OYu, Andreeva EV. Once more about hyperpigmentation. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;17(2):20–24. (In Russ).
5. Olisova OYu, Gromova SA, Smirennaya VA. Photoaging of the skin: a new view on the problem (lecture). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2010;2:58–62. (In Russ).
6. Dorozhenok IYu, Matyushenko EN, Olisova OYu. Dismorphophobia in dermatological practice. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;17(1):42–47. (In Russ).

ОБ АВТОРЕ

Грибанов Иван Иванович, к.м.н., м.н.с.;

адрес: Россия, 123182, Москва, ул. Живописная, д. 46;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7906-8731>;

e-mail: jan-caim@mail.ru

AUTHOR INFO

Ivan I. Gribanov, MD, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Associate;

address: 46 Zhivopisnaya Street, 123182 Moscow, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7906-8731>;

e-mail: jan-caim@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv90616>

Новости

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

Бюллетень конференции МОДВ, посвящённой 130-летию создания
Московского общества дерматовенерологов имени А.И. Пospelova

А.Б. Яковлев

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

АННОТАЦИЯ

14 октября 2021 года в Москве прошла конференция, посвящённая 130-й годовщине со дня создания Москов-
ского общества дерматовенерологов и косметологов им. А.И. Пospelova (МОДВ).

Ключевые слова: МОДВ; хроника; история.

Для цитирования:

Яковлев А.Б. Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов им. А.И. Пospelova (МОДВ основано 4 октября 1891 г.). Бюллетень
конференции МОДВ, посвящённой 130-летию создания Московского общества дерматовенерологов имени А.И. Пospelova // *Российский журнал
кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 4. С. 415–420. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv90616>

Рукопись получена: 15.11.2021

Рукопись одобрена: 15.11.2021

Опубликована: 15.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv90616>

News

Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists (MSDC was founded on October 4, 1891).

Bulletin of the conference of the MSDC, dedicated to the 130th anniversary
of the creation of the Moscow Society of Dermatovenereologists
named after A.I. Pospelova

Alexey B. Yakovlev

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

ABSTRACT

On October 14, 2021, a conference was held in Moscow dedicated to the 130th anniversary of the founding of the Moscow
Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists named after A.I. Pospelova (MSDC).

Keywords: MDCS; chronicle; history.

For citation:

Yakovlev AB. Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists (MSDC was founded on October 4, 1891). Bulletin of
the conference of the MSDC, dedicated to the 130th anniversary of the creation of the Moscow Society of Dermatovenereologists named after A.I. Pospelova.
Russian journal of skin and venereal diseases. 2021;24(4):415–420. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv90616>

Received: 15.11.2021

Accepted: 15.11.2021

Published: 15.12.2021

ОТ РЕДАКЦИИ

14 октября 2021 г. в Москве прошла конференция, посвящённая 130-й годовщине со дня создания Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова (МОДВ).

Конференция проводилась в очном формате в отеле «Золотое кольцо». В работе конференции приняло участие 365 зарегистрированных делегатов.

Конференция была открыта на пленарном заседании в зале «Золотое кольцо» (Golden Ring).

В Президиуме конференции Президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДVK) член-корр. РАН, проф. А.А. Кубанов, член-корр. РАН проф. А.В. Гречко, Председатель Правления МОДВ проф. О.Ю. Олисова, учёный секретарь МОДВ, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ к.м.н. А.Б. Яковлев.

ЮБИЛЕЙНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«130 ЛЕТ МОДВ»:

ДОКЛАДЫ ПО ИСТОРИИ

ОБЩЕСТВА И СОВРЕМЕННЫМ

АКТУАЛЬНЫМ ПРОБЛЕМАМ

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

С приветственным словом выступил директор ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» профессор Андрей Вячеславович Гречко.

С программным докладом «Роль РОДVK в развитии отечественной дерматологии и косметологии» выступил член-корр. РАН, профессор Алексей Алексеевич Кубанов. Президент РОДVK отметил, что Московское общество дерматовенерологов им. А.И. Пospelова является наиболее крупным отделением РОДVK, которое насчитывает в своём составе более 1500 членов. Если при этом учесть, что в составе РОДVK на сегодняшний день состоят 73 отделения, в которых насчитывается около 4200 членов, то становится понятной та доля, которую имеет МОДВ в составе РОДVK.

В целом количество членов РОДVK продолжает неуклонно расти, и в региональных отделениях количество членов составляет от 65 (Тверское) до 326 (Санкт-Петербургское) человек.

С докладом по истории МОДВ выступила Председатель Московского отделения РОДVK, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова профессор Ольга Юрьевна Олисова.

Первые упоминания о собраниях дерматовенерологов в Москве относятся к 1864 г., когда в Мясницкой больнице стали проводиться регулярные конференции для врачей. В работе ежемесячных научных конференций в Мясницкой больнице принимал участие и сам А.И. Пospelов, тогда ещё молодой врач.

Созыв ежемесячных конференций в Мясницкой больнице стал настолько устоявшейся традицией, что 4 (18) октября 1891 г., наконец, было провозглашено создание Московского научного общества дерматологов и сифилидологов. К этому времени в Санкт-Петербурге (который в те времена был столицей Российской империи) уже 6 лет как функционировали Русское сифилидологическое и дерматологическое общество.

Открывая первое заседание МОДВ, Алексей Иванович сказал: «Только что народившееся общество существовало в иной форме уже давно в виде больничных конференций Мясницкой больницы, т.е. имеет уже двадцатилетнюю давность». А.И. Пospelов подчеркнул, что общество возникло «не по прихоти отдельных лиц, а в силу давно назревшей в нём потребности и стремления к объединению научных сил для совместной разработки вопросов, касающихся нашей общей специальности».

В 1897 г. по инициативе В.М. Тарновского был проведён Первый Всероссийский съезд дерматовенерологов, основной задачей которого стала «выработка мер борьбы против сифилиса».

Алексей Иванович Пospelов большое внимание уделял своему детищу: с 1891 по 1907 г. он издавал протоколы общества на свои личные средства. Всего было издано 15 томов.

Возглавляемое А.И. Пospelовым Московское общество дерматовенерологов сыграло огромную роль в становлении и развитии научных связей с только что зарождавшимися европейскими медицинскими обществами: в 1889 г. было создано дерматологическое общество во Франции.

Алексей Иванович оставался председателем МОДВ до самой смерти в 1916 г. После смерти А.И. Пospelова Председателем МОДВ с 1917 по 1920 г. был В.П. Красноглазов — старший врач Мясницкой венерологической больницы, недавно переехавшей на базу больницы им. В.Г. Короленко; с 1921 по 1930 г. — профессор Владимир Владимирович Иванов (1873–1931); с 1930 по 1936 г. — ученик А.И. Пospelова Герман Иванович Мещерский (1874–1936); с 1937 по 1940 г. — профессор Павел Семёнович Григорьев (1879–1940); с 1941 по 1942 г. — ученик А.И. Пospelова и последователь Г.И. Мещерского профессор Николай Александрович Черногоубов (1882–1942); с 1943 по 1950 г. — ученик П.С. Григорьева профессор Лев Николаевич Машкилейсон (1898–1964); с 1950 по 1952 г. — заслуженный деятель науки, профессор Фёдор Николаевич Гринчар (1884–1952); с 1953 по 1963 г. — член-корреспондент

АМН СССР, заслуженный деятель науки, профессор Виктор Александрович Рахманов, считавшийся лучшим дерматовенерологом страны того времени; с 1963 по 1968 г. — руководитель кафедры кожных и венерических болезней 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова профессор Михаил Митрофанович Желтаков (1903–1968); с 1969 по 1978 г. — директор ЦНИКВИ МЗ СССР профессор Николай Михайлович Туранов (1905–1983); с 1978 по 1994 г. — крупный учёный, уникальный клиницист профессор Амаяк Артемович Каламкарян (1918–1996), которому в январе 1995 г. было присвоено звание «Почётный Председатель МОДВ»; с февраля 1995 по 2004 г. — профессор Геннадий Иванович Суколин (1940–2017); с апреля 2004 по март 2006 г. — академик АМН России, профессор Юрий Константинович Скрипкин (1929–2016); с апреля 2006 по апрель 2020 г. — канд. мед. наук, доцент Виктор Серафимович Новосёлов (1946–2020). Председателем МОДВ с апреля 2020 г. по настоящее время является профессор Ольга Юрьевна Олисова, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Основными направлениями работы МОДВ, как и других научных сообществ, являются систематическое проведение заседаний и обсуждение насущных вопросов науки и практики, издание книг, брошюр и монографий членов общества, проведение и координация научно-практических мероприятий, разработка клинических рекомендаций и профессиональных стандартов, издание научно-практических журналов, награждение членов общества медалями и почётными грамотами.

В программу пленарного заседания юбилейной конференции были также включены доклады, посвящённые наиболее актуальным проблемам дерматовенерологии.

Доклад об особенностях ведения пациентов с тяжёлым псориазом в условиях коронавирусной пандемии сделала заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии ЦГМА УД Президента РФ профессор Л.С. Круглова. Основной проблемой терапии таких пациентов является иммуносупрессивный характер лекарственного воздействия, в результате которого могут быть отключены либо резко снижены влияния отдельных цитокинов (ФНО альфа, ИЛ-17, ИЛ-23 и др.). С одной стороны, это снижает вероятность развития цитокинового шторма в случае заражения SARS-CoV-19, с другой — резко снижает резистентность к последующим бактериальным инфекциям.

Чрезвычайно актуальной проблемой, поднятой в докладе к.м.н. Д.В. Игнатьева, является лечение псориаза средней тяжести. Вопрос о применении в таких случаях биологической терапии неоднозначен и решается индивидуально в каждом конкретном случае. Доклад посвящён сравнительной оценке эффективности иксекизумаба с другими препаратами антицитокиновой терапии в лечении тяжёлых форм псориаза, в том

числе нетакимаба, по результатам многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований.

Как обычно, сезонной осенней проблемой дерматомикологии является резкий всплеск заболеваемости трихомикозами — микроспории и трихофитии. Этой проблеме был посвящён доклад учёного секретаря МОДВ, доцента кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА УД Президента РФ А.Б. Яковлева. Особенностью практически любой сезонной эпидемической вспышки стригущего лишая является резкое увеличение количества случаев микроспории или трихофитии гладкой кожи в начале сезона и подъём заболеваемости трихомикозами волосистой части головы в конце декабря и январе. Кроме того, в течение последних трёх-четырёх лет всё чаще регистрируются случаи резистентности гриба *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum* к тербинафину.

Доклад профессора О.Ю. Олисовой, Председателя Московского отделения РОДВК, был посвящён ещё одной актуальной проблеме современной дерматологии и косметологии — лечению тяжёлых акне системным изотретиноином. Основной проблемой здесь являются переносимость длительной терапии синтетическим ретиноидом, правильный подбор суточной и суммарной дозы препарата и корригирующая терапия, направленная на нивелирование нежелательных эффектов.

Чрезвычайно актуальной проблемой, поднятой в докладе доцента А.А. Лепеховой и соавт., является развитие аутоиммунных заболеваний вскоре после перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19. Наиболее частым осложнением после такой инфекции является аутоиммунный васкулит. Однако в последние месяцы участились случаи развития аутоиммунной пузырчатки с аутоагрессией против различных структур эпидермиса и дермы: в шиповатом слое — против межклеточных соединений, в базальной мембране — против соединения lamina lucida и lamina densa, под базальной мембраной — против фибриллярных белков сосочкового слоя дермы. Несмотря на особенности триггера (SARS-CoV-19), терапия таких заболеваний проводится по классическим методикам, описанным в федеральных клинических рекомендациях.

Днём конференция продолжила работу в двух залах — «Золотое кольцо» и «Сергиев Посад».

Весьма актуальным темам был посвящён ряд докладов секции «Дерматология». Основная концепция доклада профессора А.Н. Львова состояла в том, программы терапии осложнённых дерматозов обязательно должны быть обеспечены как минимум тремя направлениями — антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным.

В докладе профессора Д.В. Заславского, представляющего Россию в Совете директоров Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV), была

раскрыта концепция пяти точек опоры как цели профилактики и лечения синдрома сухой кожи. Уход за сухой кожей должен быть направлен на разрыв порочного круга патогенеза: увеличение трансэпидермальной потери влаги, высвобождение цитокинов, нарушение дифференцировки кератиноцитов, нарушение барьерной функции, зуд. Наличие патогенетической и фармакологической опоры для лечения позволяет дерматологу быть увереннее в своих возможностях, так как эта конструкция очень устойчива для профилактики хронических дерматозов. Оптимальный уход за сухой кожей подразумевает воздействие на пять клинико-патогенетических элементов.

Доклад профессора О.Б. Тамразовой был посвящён одному из существенных звеньев патогенеза атопического дерматита (АтД) — полиморфизму гена филаггрина. Мутации в гене *FLG* представляют собой наиболее значимые генетические факторы риска АтД — повышают вероятность развития заболевания в 3,12–4,78 раза. Дефицит филаггрина является наиболее значимым фактором для транскутанного проникновения аллергенов и развития клеточных и гуморальных иммунных реакций, которые являются важным этапом на ранней стадии патогенеза АтД. Различия в качественном и количественном составе микробиома людей во многом зависят от индивидуальных особенностей выработки филаггрина. Методы лечения, повышающие экспрессию филаггрина, оказывают положительное терапевтическое действие при данном заболевании, минимизируя колонизацию *Staphylococcus aureus* и улучшая функцию эпидермиса.

Фармакология дерматокосметических средств по уходу за чувствительной и пересушенной кожей развивается бурными темпами. Профессор А.Г. Пашина рассказала об эффективных дерматокосметических средствах, применяемых у пациентов с хроническими дерматозами. В сочетании с топическими и системными лечебными средствами необходимо постоянное применение увлажняющих, кератолитических, восстанавливающих средств. Приведены данные о хорошей переносимости и высоком уровне безопасности крема, содержащего 10% мочевины.

Во втором докладе была дана характеристика средств адъювантной терапии, назначаемых пациентам с сухой чувствительной кожей; были освещены вопросы этиологии сухости кожи. Представлены данные, что синдром чувствительной кожи — это состояние субъективной кожной гиперреактивности к факторам окружающей среды; приведены тестовые методики диагностики данного синдрома; определена тактика ведения пациентов. Представлены данные о новой форме эомолента против зуда на основе термальной воды в виде Ксемоз SOS спрея, которое мгновенно успокаивает, питает и надолго защищает сухую, склонную к атопии кожу не только в период ремиссии, но и в фазу обострения.

В докладе заведующего отделением кожной клиники им. В.А. Рахманова канд. мед. наук Д.В. Игнатьева был продолжен анализ клинической эффективности биологической терапии тяжёлого псориаза иксексизумабом — гуманизированным моноклональным антителом к интерлейкину 17А (ИЛ-17А и ИЛ-17А/Ф) из подкласса иммуноглобулинов G4.

Проблема терапии тяжёлых акне системным изотретиноином в течение последних 5 лет является одной из центральных на всех дерматологических форумах. Накоплен немалый опыт длительного лечения тяжёлых форм акне, принципов подбора оптимальной суточной и суммарной доз; хорошо известны основные клинические показатели эффективности и безопасности такой терапии. При этом имеется целый ряд нюансов, которые должен учитывать дерматолог во время длительного лечения синтетическими ретиноидами. Об этом сделали свои сообщения И.О. Смирнова и К.Б. Ольховская.

Как всегда, большой интерес вызвала секция «Клинические случаи», на которой были представлены 6 докладов по редким и необычным клиническим наблюдениям. Так, очаговая склеродермия при агрессивном течении нередко даёт буллёзные формы, не проявляет тенденции к спонтанному прекращению патологического процесса, отличается серпигинирующим течением (докладчик А.С. Ромашкина). Серию клинических случаев успешного лечения гангренозной пиодермии на фоне купирования воспалительного заболевания кишечника представили сотрудники кафедры кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Д.Т. Кусраева и О.В. Грабовская. Казуистической редкостью является развитие эритродермии при приобретённом буллёзном эпидермолизе (докладчики А.Ф. Гатина и Н.П. Теплюк): фактически кожный процесс представлял собой токсидермию у больного аутоиммунным дерматозом, развившуюся в результате употребления некурительного табака (насвай), что также является казуистической редкостью. Представленный в докладе Е.Р. Дунаевой и соавт. синдром ошпаренной кожи (*Staphylococcal scalded skin syndrome, SSSS*) у пациента, длительно получавшего метотрексат, в целом не столь уж редок. Антиметаболическая иммуносупрессивная терапия в отдельных случаях приводит к возникновению у пациентов трудно контролируемых инфекционных осложнений, каким в данном случае явился. Не менее агрессивное течение имела многоформная экссудативная эритема, описанная в докладе В.В. Рогачевой и соавт., протекавшая с буллёзными проявлениями. Если типичное течение многоформной эритемы заключается в формировании относительно небольшого количества папулёзных мишеневидных элементов, то кожный процесс с везикуляцией (и тем более с буллёзными высыпаниями!) представляет собой гиперергическое течение дерматоза, по типу реакций гиперчувствительности цитотоксического или иммунокомплексного механизма. Завершило работу секции



С приветственным словом к участникам конференции обратился член-корр. РАН А.В. Гречко.
A corresponding member of the Russian Academy of Sciences A. Grechko speaks with a welcoming speech.



Профессор А.А. Кубанов выступает с программным докладом «Роль РОДВК в развитии отечественной дерматологии и косметологии».
Professor A.A. Kubanov makes a program report "The role of the maternity hospital in the development of domestic dermatology and cosmetology".



Доклад профессора Д.В. Заславского на секции «Дерматология».
Report of Professor D.V. Zaslavsky at the section "Dermatology".

необычных клинических случаев сообщение о локализации липоидного некробиоза на лице и волосистой части головы (докладчики С.С. Паршинцева и О.В. Грабовская).

Чрезвычайно интересной и перспективной оказалась серия докладов секции «Молодых учёных».

Определение микроРНК для диагностики лимфом продолжает перспективное направление разработки молекулярно-генетических методов диагностики в онкологии (докладчик Д.Р. Амшинская). Этап передачи информации на РНК является промежуточным в каскаде реакций синтеза белка в эукариотической клетке. Настоящее сообщение представляет интерес с точки зрения внедрения нового метода молекулярно-генетической диагностики в онкогематологическую практику.

Проблема применения микробных антигенов в терапии атопического дерматита относительно не нова. Уже в середине 1980-х годов на отечественном фармацевтическом рынке были представлены иммуногенные препараты, в которых использовались отдельные компоненты бактериальной клетки, такие как рибомунил или пирогенал. Особый интерес представляет направление в иммунологии, которое предлагает использовать микробные антигены, в частности в вакцине против *S. aureus*, в целях модуляции иммунного ответа при дерматите (докладчик М.Б. Потапова).

Основная проблема терапии нестабильного витилиго заключается в разработке достаточно эффективных, но при этом максимально щадящих методик. Аутоиммунный характер дерматоза, безусловно, предполагает применение иммунодепрессантов с целью если не полного купирования аутоиммунного процесса, то хотя бы его сдерживания. Наиболее перспективными

из существующих иммуносупрессивных методик, достаточно эффективных при витилиго, являются технологии с применением фотохимиотерапии (ПУВА). Представленная в докладе К.А. Вовденко комбинация УФВ-терапии и системного азатиоприна, по-видимому, соответствует требованиям эффективности. Вместе с тем безопасность представленной комбинации ещё не доказана.

Микробный пейзаж кожи при аутоиммунных буллёзных дерматозах — проблема весьма актуальная с точки зрения обеспечения безопасности пациента, получающего массивную кортикостероидную терапию, иногда в комбинации с другими иммунодепрессантами. Хорошо известно, что основной причиной гибели таких пациентов в докортикостероидную эру было присоединение вторичной инфекции на эрозии, возникавшей на месте пузырей. Поскольку микробиом любого биотопа и, в частности кожи, представляет собой динамически развивающуюся систему, всегда будут актуальны исследования качественных и количественных соотношений патогенных, условно-патогенных микроорганизмов и комменсалов и методов стабилизации их количества (докладчик Ю.В. Колесова).

Метод флуориметрии (докладчик Т.И. Кирилук) основан на определении концентраций различных веществ по уровню возбуждаемого свечения. В онкологии метод может быть применён для диагностики новообразований, активно накапливающих в своей строме люминофор.

Юбилейная конференция «130 лет МОДВ» завершилась награждением молодых учёных — победителей конкурса.

Учёный секретарь МОДВ
кандидат медицинских наук А.Б. Яковлев

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv89893>

Клинический случай

Фотогалерея. Эритемы

Н.П. Теплюк, А.А. Лепехова

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

АННОТАЦИЯ

Появление на коже эритематозных очагов вызвано различными факторами. Общепринятой классификации эритем не существует. Исходя из причин заболевания различают эритемы, возникающие в результате воздействия экзогенных факторов (механические, биологические, лучевые, температурные), инфекций (вирусы, бактерии) и воспаления. Эритемы могут быть частью симптомокомплекса или представлять собой отдельную нозологию.

Публикуем фотогалерею по данной проблеме.

Ключевые слова: дерматология; эритемы; фотогалерея.

Для цитирования:

Теплюк Н.П., Лепехова А.А. Фотогалерея. Эритемы // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 4. С. 421–424.
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv89893>

Рукопись получена: 07.12.2021**Рукопись одобрена:** 07.12.2021**Опубликована:** 15.12.2021DOI: <https://doi.org/10.17816/dv89893>

Case report

Photogallery. Erythema

Natalia P. Teplyuk, Anfisa A. Lepekhova

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

CASE REPORT

Erythema is a disease characterized by the appearance of erythematous lesions on the skin caused by various factors. There is no generally accepted classification of erythema. Depending on the cause, there are erythema arising from exposure to exogenous factors (mechanical, biological, radiation and temperature), infections (viruses and bacteria), inflammation. Erythema can be part of a symptom complex or represent a separate nosology.

We publish a photo gallery dedicated to this issue.

Keywords: dermatology; erythema; photo gallery.

For citation:

Teplyuk NP, Lepekhova AA. Photogallery. Erythema. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(4): 421–424.
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv89893>

Received: 07.12.2021**Accepted:** 07.12.2021**Published:** 07.12.2021



Рис. 1. Больная В., 34 года, диагноз центробежной кольцевидной эритемы Дарье. Воспалительные пятна розоватого цвета с тенденцией к медленному периферическому росту от 2 до 10 см в диаметре, округлых или гирляндоподобных очертаний с резкими границами, местами с разрывами.

Fig. 1. Patient V., 34 years old, diagnosed with centrifugal annular erythema Darier. Inflammatory patches of pinkish color with a tendency to slow peripheral growth from 2 to 10 cm in diameter, rounded or garland-like outlines with sharp boundaries, sometimes with breaks.



Рис. 2. Эритема Гаммеля у больной 55 лет. Распространённые пятна кольцевидных и гирляндобразных очертаний, с резкими границами, ярко-розового цвета, от 1 до 20 см в диаметре, напоминающие срез ствола дерева (симптом «кольца в кольце»). Часть элементов состоит из серпигиозных эритематозных очагов с выступающим, слегка шелушащимся краем.

Fig. 2. Gammel's erythema in a 55-year-old patient. Widespread spots of annular and garland-shaped outlines, with sharp borders, bright pink, from 1 to 20 cm in diameter, resembling a cut of a tree trunk (symptom of "ring in a ring"). Part of the elements consists of serpiginous erythematous foci with a protruding slightly scaly edge.



Рис. 3. Мигрирующая эритема Афцелиуса–Липшютца у пациентки В., 65 лет. Воспалительное пятно красновато-розового цвета, 20 см в диаметре, кольцевидных очертаний и резкими границами на коже левого плеча. Наблюдается тенденция к эксцентрическому росту, побледнение в центральной части элемента и наличие «чёрной точки» — место укуса клеща.

Fig. 3. Afzelius–Lipshütz erythema migrans in patient V., 65 years old. Inflammatory spot of reddish-pink color, 20 cm in diameter, annular outlines and sharp borders on the skin of the left shoulder. There is a tendency to eccentric growth, blanching in the central part of the element and the presence of a "black dot" — the site of a tick bite.



Рис. 4. Пациентка К., 70 лет, диагноз мигрирующей эритемы Афцелиуса–Липшютца. Воспалительное пятно красноватого цвета, 20 см в диаметре, кольцевидных очертаний с резкими границами. Наблюдается тенденция к эксцентрическому росту, побледнение в центральной части элемента и наличие «чёрной точки» — место укуса клеща.

Fig. 4. Patient K., 70 years old, diagnosed with Afzelius–Lipschütz erythema migrans. Inflammatory spot of reddish color, 20 cm in diameter, annular in outline and sharp borders. There is a tendency to eccentric growth, pallor in the central part of the element and the presence of a "black point" — the place of the tick bite.



Рис. 5. Фиксированная сульфаниламидная эритема у больного К., 27 лет. Пятна от 1 до 10 см в диаметре, синюшно-коричневато-фиолетового цвета, округлых и овальных очертаний, с резкими границами.

Fig. 5. Fixed sulfonamide erythema in patient K., 27 years old. The spots are from 1 to 10 cm in diameter, bluish-brownish-violet in color, rounded and oval outlines, with sharp borders.



Рис. 6. Больной, 30 лет, диагноз розового лишая Жильбера. Мелкие (до 1–2 см в диаметре) пятна ярко-розового цвета, овальных очертаний, с резкими границами. На поверхности элементов отмечаются чешуйки, локализующиеся преимущественно по периферии, напоминающие «воротничок».

Fig. 6. A 30-year-old patient with a diagnosis of Gilbert's pink lichen. Small (up to 1–2 cm in diameter) spots of bright pink color, oval outlines and sharp borders. On the surface of the elements, scales are noted, localized mainly along the periphery, resembling a "collar".

Рис. 8. Больной, 40 лет, диагноз многоформной экссудативной эритемы. Папулы до 1 см в диаметре, красноватого цвета с синюшным оттенком, плоской формы, с резкими границами, округлых очертаний, плотные при пальпации, склонные к центробежному росту, с западением в центральной части и воспалительным валиком по периферии (симптом «мишени»).

Fig. 8. A 40-year-old patient with a diagnosis of erythema multiforme exudative. Papules up to 1 cm in diameter, reddish in color with a bluish tinge, flat shape, with sharp borders, rounded outlines, dense on palpation, prone to centrifugal growth with a depression in the central part and an inflammatory roller along the periphery ("target" symptom).



Рис. 7. Эозинофильная кольцевидная эритема у больной Н., 27 лет. Пятна диаметром от 5 до 10 см, ярко-розового цвета с тенденцией к центробежному росту, фигурных очертаний, с резкими границами и гладкой поверхностью. В области подбородка отмечаются плоские папулы розового цвета, неправильных очертаний, резкими границами и незначительным шелушением на поверхности.

Fig. 7. Eosinophilic annular erythema in patient N., 27 years old. Spots with a diameter of 5 to 10 cm, bright pink in color with a tendency to centrifugal growth, figured outlines, with sharp borders and a smooth surface. In the chin area, flat pink papules, irregular outlines, sharp borders and slight peeling on the surface are noted.

