

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ
КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ
БОЛЕЗНЕЙ

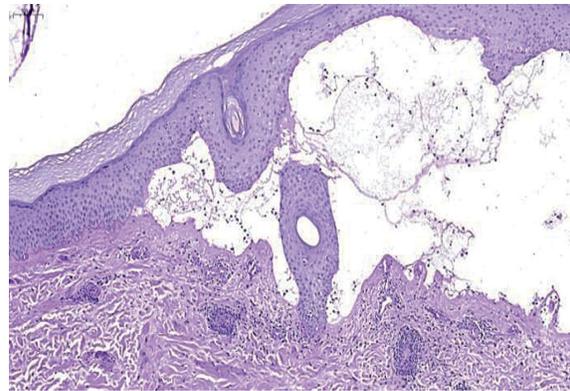
Том 24

5.2021

RUSSIAN JOURNAL
OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Vol. 24

5.2021



Поздняя кожная порфирия (стр. 509)

Синдром Мелькенсона–Розенталя

Гнёздная алопеция и коморбидность

Микробиом кожи
и атопический дерматит

Транскраниальная электростимуляция
в лечении красного плоского лишая

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

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

РЕКЛАМА

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)
- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory

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

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

Оригинал-макет

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

Литературный редактор: *М.Н. Шошина*

Переводчик: *А.А. Богачёв*

Корректор: *М.Н. Шошина*

Верстка, обработка графического материала: *С.М. Мешкорудникова*

Сдано в набор 11.12.2021

Подписано в печать 18.12.2021

Формат 60×88%. Печать офсетная.

Печ. л. 13,0. Усл. печ. л. 12,09.

Уч.-изд. л. 7,1. Тираж 500 экз.

Заказ № 2-2753-lv.

© ООО «Эко-Вектор Ай-Пи», 2021

ISSN 1560-9588 (Print)

ISSN 2412-9097 (Online)

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Том 24 | Выпуск 5 | 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. (Мо-

сква, 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 11, 2021

Signed to the press: December 18, 2021

Format 60x88 ½. Offset printing.

Printed sheet 13.0.

Circulation of 500 copies.

© Eco-Vector, 2021

ISSN 1560-9588 (Print)

ISSN 2412-9097 (Online)

RUSSIAN JOURNAL OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Volume 24 | Issue 5 | 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.Setchenov 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.Setchenov 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.Setchenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4580-6193>

SCIENTIFIC EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

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

The 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

-  *О.Ю. Олисова, Е.М. Анпилогова, Х.С. Косумова, Е.Е. Никулина*
Совершенство диагностики и лечения доброкачественной лимфоплазии кожи 429

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

- О.Ю. Олисова, О.А. Свитич, М.Б. Потапова*
Микробиом кожи и атопический дерматит: обзор литературы 443
-  *А.Р. Тавитова, К.М. Ломоносов*
Сравнительное исследование эффективности комбинированной терапии витилиго метотрексатом в сочетании со средневолновой узкополосной терапией УФБ-311 нм и монотерапии УФБ-311 нм 451
- Е.С. Снарская, Я.Н. Медведева*
Синдром Мельнерссона–Розенталя. Клинический случай. 461
- М.М. Тлиш, П.С. Осмоловская*
Эффективность применения транскраниальной электростимуляции и препарата фабомотизол в комплексном лечении больных красным плоским лишаём 467
- С.Р. Сенчукова, О.П. Молодых, Ю.М. Криницына*
Острая крапивница у пациентов с COVID-19 477
- О.А. Притуло, И.В. Рычкова, М.Я.Н. Мараках*
Биологическая терапия псориаза в эпоху COVID-19: рассуждаем о риске и пользе. 485
-  *В.В. Дубенский, Е.Г. Некрасова*
Особенности течения и диагностики гнездной алопеции в условиях коморбидности. Клинические наблюдения 493
- А.В. Моторина, Н.В. Палкина, В.А. Хоржевский, Ю.А. Фефелова*
Поздняя кожная порфирия. Описание клинического случая 503

КОСМЕТОЛОГИЯ

- И.Г. Курганская, С.В. Ключарёва*
Высокоинтенсивная лазеротерапия у пациентов с атрофическими рубцами: сравнительное проспективное интервенционное когортное исследование 509

ХРОНИКА

- А.Б. Яковлев*
Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Поспелова (МОДВ основано 4 октября 1891 г.). Бюллетень заседания МОДВ № 1142 519

ФОТОГАЛЕРЕЯ

- А.Б. Яковлев, И.С. Максимов*
Фотогалерея. Поверхностные микозы кожи 525

CONTENTS

DERMATOONCOLOGY

-  *O.Yu. Olisova, E.M. Anpilogova, Kh.S. Kosumova, E.E. Nikulina*
Advances in diagnostics and treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia 429

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

- O.Yu. Olisova, O.A. Svitich, M.B. Potapova*
The skin microbiome and atopic dermatitis: a review 443
-  *A.R. Tavitova, K.M. Lomonosov*
Comparative study of the effectiveness of combination therapy of vitiligo with methotrexate in combination with medium-wave narrow-band therapy UVB-311 nm and monotherapy UVB-311 nm 451
- E.S. Snarskaya, Y.N. Medvedeva*
Melkersson–Rosenthal syndrome. Clinical case 461
- M.M. Tlish, P.S. Osmolovskaya*
Efficiency of appliance of cranial electrotherapy stimulation and fabomotizole medication as part of combination therapy of patients with lichen ruber planus 467
- S.R. Senchukova, O.P. Molodykh, Yu.M. Krinitsyna*
Acute urticaria in patients with COVID-19 477
- O.A. Prytulo, I.V. Rychkova, M.Ya.N. Maraqa*
Biological therapy of psoriasis in the era of COVID-19: discussing the risks and benefits 485
-  *V.V. Dubenskiy, E.G. Nekrasova*
Peculiarities of clinical course and diagnostic of alopecia areata with comorbidity. Clinical observations 493
- A.V. Motorina, N.V. Palkina, V.A. Khorzhevsky, Yu.A. Fefelova*
Clinical case of porphyria cutanea tarda 503

COSMETOLOGY

- I.G. Kurganskaya, S.V. Kluchareva*
High-intensity laser therapy of patients with atrophic scars: results of a comparative prospective interventional cohort study 509

CHRONICLE

- A.B. Yakovlev*
Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists (MSDC was founded on October 4, 1891). Bulletin of the MSDC № 1142 519

PHOTOGALLERY

- A.B. Yakovlev, I.S. Maximov*
Photogallery. Superficial mycoses of the skin 525

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv96711>

Оригинальное исследование

Совершенствование диагностики и лечения доброкачественной лимфоплазии кожи

О.Ю. Олисова¹, Е.М. Анпилогова¹, Х.С. Косумова², Е.Е. Никулина³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Москва, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Доброкачественная лимфоплазия кожи — дерматоз реактивной природы, характеризующийся развитием лимфоцитарного инфильтрата вследствие длительного воздействия провоцирующих факторов с тенденцией к спонтанному регрессу при элиминации антигенной стимуляции без развития системных проявлений, обладающий в некоторых наблюдениях трудно различимым сходством с В-клеточной лимфомой кожи. Имеющиеся в настоящее время диагностические методы не всегда позволяют получить точный результат, а арсенал терапевтических средств в недостаточной мере отвечает критериям эффективности и безопасности.

Цель — усовершенствование диагностики и терапии доброкачественной лимфоплазии кожи.

Материал и методы. На основании результатов комплексного (гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое) обследования 57 пациентов была сформирована основная группа участников, включавшая больных доброкачественной лимфоплазией кожи ($n=35$). После верификации диагноза изучалась экспрессия IgG4 в очагах поражения; проводилась оценка эффективности и безопасности фотодинамической монотерапии (еженедельное облучение красным светом с длиной волны 660 ± 2 нм с использованием фотосенсибилизатора хлорин Е6) и её комбинации с внутриочаговыми ($0,5$ мл/см²) или внутримышечными (по 2 мл) инъекциями суспензии бетаметазона, проводимыми 1 раз в неделю до полного очищения кожных покровов (7 сеансов фотодинамической терапии; 4 инъекции глюкокортикоида).

Результаты. Среди 35 больных доброкачественной лимфоплазией кожи мужчин было 14, женщин — 21, возраст — от 18 до 78 (средний возраст $42,7\pm 2,8$) лет. IgG4+ обнаружен у 5/30 (17%) пациентов с доброкачественной лимфоплазией кожи (у 3 на татуировочный пигмент, у 2 — идиопатической природы), а также у 7/9 (78%) с подтверждённой В-лимфомой кожи. Фотодинамическая монотерапия ($n=20$) позволила добиться клинической ремиссии в среднем за 3–6 сеансов облучения, а её комбинация с инъекциями суспензии бетаметазона у 15 больных с распространёнными и резистентными к фотодинамической монотерапии высыпаниями имела 100% эффективность. Незначительные побочные эффекты не требовали прекращения лечения.

Заключение. Диагноз доброкачественной лимфоплазии кожи выставляется только на основании комплексного обследования, однако у ряда пациентов верификация доброкачественной лимфоплазии кожи бывает затруднительна, что требует усовершенствования методов диагностики. IgG4 может расцениваться как дополнительный диагностический маркер при разграничении доброкачественной лимфоплазии и В-клеточной лимфомы кожи: тенденция к повышению уровня IgG4 может косвенно свидетельствовать об озлокачествлении лимфопролиферативного процесса. Фотодинамическая терапия продемонстрировала высокую эффективность и безопасность у больных доброкачественной лимфоплазией кожи как при монорежиме, так и в комбинации с инъекциями суспензии бетаметазона при резистентных и/или распространённых высыпаниях.

Ключевые слова: доброкачественная лимфоплазия кожи; диагностика; IgG4; фотодинамическая терапия; глюкокортикостероиды.

Для цитирования:

Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М., Косумова Х.С., Никулина Е.Е. Совершенствование диагностики и лечения доброкачественной лимфоплазии кожи // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 5. С. 429–442. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv96711>

Рукопись получена: 10.11.2021

Рукопись одобрена: 11.12.2021

Опубликована: 18.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv96711>

Original study

Advances in diagnostics and treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia

Olga Yu. Olisova¹, Ekaterina M. Anpilogova¹, Khadizhat S. Kosumova², Elena E. Nikulina³¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation² National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation³ National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Cutaneous lymphoid hyperplasia is a reactive dermatosis characterized by the development of lymphocytic infiltration due to prolonged exposure to provoking factors with a tendency to spontaneous regression after elimination of antigenic stimulation without the development of systemic manifestations, sometimes having a difficult-to-distinguish similarity with B-cell lymphoma of the skin. Currently available diagnostic methods do not always allow to obtain an accurate result, and the arsenal of therapeutic agents does not sufficiently meet the criteria of effectiveness and safety.

AIMS: Diagnosis and therapy of benign lymphoplasia of the skin.

MATERIALS AND METHODS: The study included 57 patients who were observed at the V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases of Sechenov University for skin lesions clinically similar to cutaneous lymphoid hyperplasia. Based on the results of histological, immunohistochemical and molecular genetic studies, the main study group was formed, which included patients with cutaneous lymphoid hyperplasia ($n=35$). After verification of the diagnosis, the expression of IgG4 in the lesions was studied, and the efficacy and safety of photodynamic therapy was evaluated both in the form of monotherapy by the method red light irradiation with a wavelength of 660 ± 2 nm using the photosensitizer chlorin E6 once a week, and in combination with intraocular (0.5 ml/cm²) or intramuscular (2 ml each) injections of betamethasone suspension (Diprosan), carried out 1 time a week until complete cleansing of the skin.

RESULTS: Among 35 patients with cutaneous lymphoid hyperplasia, there were 14 men and 21 women aged 18 to 78 years (the average age was 42.7 ± 2.8 years). IgG4+ was detected in 5 (17%) of 30 patients with cutaneous lymphoid hyperplasia (tattoo $n=3$, idiopathic $n=2$), as well as in 7 (78%) of 9 patients with confirmed B-lymphoma of the skin. Photodynamic therapy monotherapy ($n=20$) made it possible to achieve clinical remission in an average of 3–6 irradiation sessions, the combination of photodynamic therapy and betamethasone suspension in 15 patients with widespread and resistant to photodynamic therapy monotherapy rashes led to the clinical remission in 100% of patients after 7 photodynamic therapy sessions and 4 diprosan injections. Minor side effects did not require discontinuation of treatment.

CONCLUSIONS: Thus, the diagnosis of cutaneous lymphoid hyperplasia is made only on the basis of a comprehensive examination (clinical and anamnestic assessment, histological, immunohistochemical, molecular genetic studies), however, there remains a certain percentage of patients in whom the verification of cutaneous lymphoid hyperplasia is difficult and requires improved diagnostics. IgG4 can be regarded as an additional diagnostic marker in the differentiation of cutaneous lymphoid hyperplasia and B-cell lymphoma of the skin: the tendency to increase the level of IgG4 may indirectly indicate the malignancy of the lymphoproliferative process. photodynamic therapy has demonstrated high efficacy and safety in patients with cutaneous lymphoid hyperplasia, allowing to achieve completely clean skin both with monotherapy and in combination with diprosan for resistant and/or widespread rashes.

Keywords: cutaneous lymphoid hyperplasia; diagnostics; IgG4; photodynamic therapy; glucocorticosteroids.

For citation:

Olisova OYu, Anpilogova EM, Kosumova KhS, Nikulina EE. Advances in diagnostics and treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(5):429–442. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv96711>

Received: 10.11.2021

Accepted: 11.12.2021

Published: 18.12.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Доброкачественная лимфоплазия кожи (ДЛК) — дерматоз реактивной природы, характеризующийся развитием лимфоцитарного инфильтрата вследствие длительного воздействия провоцирующих факторов и имеющий тенденцию к спонтанному регрессу при элиминации антигенной стимуляции без развития системных проявлений [1].

В настоящее время ДЛК представляет собой одно из наиболее трудно диагностируемых заболеваний в дерматологии ввиду его значительного сходства со злокачественным лимфопролиферативным процессом (В-клеточной лимфомой кожи, ВКЛК) по клиническим и патоморфологическим признакам [2]. Это нередко приводит как к гипердиагностике и последующей излишне агрессивной терапии доброкачественного процесса, снижающей качество жизни пациентов, так и к позднему обнаружению лимфомы кожи, что ухудшает прогноз заболевания.

Значительным успехом в истории диагностики лимфопролиферативных заболеваний кожи стало появление молекулярно-генетического метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), который позволяет обнаруживать перерождённые В-лимфоциты путём оценки характера клональности реаранжировки генов тяжёлой цепи иммуноглобулина (IgH). Однако совершенство ПЦР-методики подвергается сомнению рядом учёных, опубликовавших случаи выявления поликлональности по IgH при злокачественных лимфомах и, наоборот, моноклональности при доброкачественных лимфопролиферативных процессах [3, 4].

С целью повышения диагностической ценности данные клинических, гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования должны рассматриваться комплексно. Тем не менее описаны случаи, когда через несколько лет после верификации доброкачественной лимфоплазии кожи процесс трансформируется в В-лимфому кожи [5], хотя в таких ситуациях нельзя исключать, что природа лимфоцитарного инфильтрата носила злокачественный характер изначально.

Несмотря на современные диагностические возможности, единственным надёжным способом подтверждения диагноза доброкачественной лимфоплазии кожи по-прежнему остаётся длительное динамическое наблюдение за пациентами.

В последнее время на фоне широкого изучения роли иммунных механизмов канцерогенеза всё больший интерес для учёных представляет IgG4, появляющийся в организме при длительной антигенной стимуляции. Доказано, что он способен ингибировать местный гуморальный и клеточный иммунный ответ и индуцировать рост раковых клеток [6]. Обнаружена повышенная концентрация IgG4+, ассоциированная с неблагоприятным прогнозом, при меланоме [7], глиобластоме [8], раке органов желудочно-кишечного тракта [9]. Описано также

несколько случаев IgG4+ лимфом в различных органах [10–12]. Наряду с этим есть сообщения об экспрессии IgG4+ и при доброкачественных дерматозах [13]. Таким образом, имеющиеся данные об IgG4 в зарубежной литературе противоречивы, однако его участие в развитии злокачественных заболеваний, в том числе при лимфопролиферативных процессах, очевидно, что делает целесообразным изучение IgG4 в рамках поиска нового дифференциально-диагностического маркера ДЛК.

Лечение ДЛК также представляет определённые трудности. Благодаря реактивному характеру процесса, элиминация триггерного фактора нередко приводит к клинической ремиссии, однако выявить его удаётся в половине случаев. Кроме того, зачастую пациенты самостоятельно отказываются от устранения причины, провоцирующей ДЛК (например, при ДЛК на татуировочный пигмент).

В настоящее время арсенал медикаментозных средств лечения ДЛК достаточно обширен: от ингибиторов кальциневрина до генно-инженерных биологических препаратов и даже лучевой терапии [14]. Однако, учитывая доброкачественный характер ДЛК, столь агрессивный подход к терапии не всегда оправдан. Одним из самых эффективных и распространённых методов лечения ДЛК является применение системных глюкокортикоидных препаратов, и всё же остаётся определённый процент пациентов, у которых назначение данной группы препаратов ограничено в связи с наличием стероидофобии или объективных противопоказаний. Всё вышесказанное обуславливает необходимость поиска нового метода лечения ДЛК.

Недавно в зарубежной печати появились сообщения об эффективности и безопасности фотодинамической терапии ДЛК, однако они представляют собой лишь единичные описания клинических случаев [15, 16]. В нашей стране публикации о данном методе отсутствуют.

Таким образом, ранняя дифференциальная диагностика реактивных и злокачественных лимфопролиферативных процессов в коже, требующих кардинально разных терапевтических подходов, а также поиск нового безопасного и эффективного метода лечения ДЛК обуславливают несомненную актуальность темы и её практическую значимость для системы здравоохранения.

Цель исследования — усовершенствование диагностики и терапии доброкачественной лимфоплазии кожи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное исследование.

Условия проведения

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

Критерии соответствия

Критерии включения: наличие поражений кожи, клинически схожих с доброкачественной лимфоплазией кожи; возраст пациентов старше 18 лет; добровольное желание участвовать в исследовании; подписанное информированное согласие с общим планом обследования и лечения.

Критерии невключения: нежелание пациента принимать участие в исследовании; наличие сопутствующих соматических, а также инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, наркомания, алкоголизм, гипертиреоз, фотодерматозы; беременность, период лактации.

Критерии исключения: добровольное желание пациента завершить участие в исследовании; несоблюдение пациентом режима и назначенной схемы диагностики и терапии.

Описание медицинского вмешательства

В исследование было включено 57 больных по поводу поражений кожи, клинически схожих с ДЛК. Все пациенты были распределены в две группы: основную (группа 1) и группу дифференциального диагноза (группа 2), которые были сформированы на основании результатов, полученных в ходе двухэтапной диагностики (1-й этап диагностики: клинико-анамнестическая оценка, гистологическое исследование; 2-й этап диагностики: иммуногистохимическое исследование, молекулярно-генетическое исследование). Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проводилось на базе Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) и МНИОИ им. П.А. Герцена. Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии».

В первую группу ($n=35$) были отобраны больные с предварительным диагнозом ДЛК, подтверждённым клинически и гистологически, а затем иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим методами.

Вторую группу ($n=22$) составили пациенты, у которых после дообследования диагноз ДЛК был исключён. Так, сразу после проведения гистологического исследования предварительный диагноз ДЛК был изменён на саркомы ($n=15$), ангиолимфоидную гиперплазию с эозинофилией ($n=1$) и эозинофильную гранулёму ($n=3$). В группу вошли также больные, у которых на втором этапе диагностики при определении характера инфильтрата ДЛК с помощью иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования был обнаружен злокачественный клон В-лимфоцитов, и верифицирована В-клеточная лимфома кожи ($n=3$).

После проведения полного комплекса диагностики и подтверждения диагноза ДЛК ($n=30$) у больных изучался уровень экспрессии IgG4 в биоптатах кожи иммуногистохимическим методом. С целью оценки

значимости показателя IgG4 был проведён сравнительный анализ в группах, для чего была сформирована контрольная группа из 9 больных с верифицированной ВКЛК (биоптат кожи).

Всем больным ДЛК ($n=35$) была назначена фотодинамическая терапия (ФДТ) с применением красного света. Суммарное количество процедур варьировало в каждом конкретном случае в зависимости от динамики улучшения клинической картины. Лечение проводилось до достижения полного очищения кожных покровов от высыпаний. Контрольной точкой, определяющей дальнейшую тактику ведения пациентов, явилась третья процедура ФДТ: в случае отсутствия положительной динамики или незначительной эффективности после её проведения дополнительно назначались внутривенные или внутримышечные инъекции суспензии бетаметазона. Эффективность лечения оценивалась по динамике клинической картины после каждого сеанса ФДТ следующим образом: клиническая ремиссия — $\geq 95\%$; значительное улучшение — $94-75\%$; улучшение — $74-50\%$; незначительное улучшение — $49-25\%$; отсутствие эффекта — $\leq 24\%$.

Для оценки патоморфологических изменений и проведения молекулярно-генетического анализа пациентам после получения от них информированного согласия проводилась биопсия очага поражения с использованием инфильтрационной анестезии раствором новокаина и последующим наложением швов. Биопсийный материал помещался в стеклянную тару с 10%-м нейтральным формалином, после чего подвергался стандартной проводке с последующей парафиновой заливкой. Полученные срезы толщиной 2–4 мкм окрашивались гематоксилином-эозином. Гистологическое исследование выполнялось с помощью светового микроскопа Carl Zeiss (Германия) с увеличением 50; 100; 200; 400.

Изучение иммунофенотипов CD20, CD3, CD4, CD8, CD23, Ki67, лёгких цепей иммуноглобулина типа κ и λ (IgL), а в случае образования фолликулоподобных структур — bcl-2 проводили на парафиновых срезах. Оценка результатов проводили путем подсчёта количества клеток. Экспрессия исследуемого маркера расценивалась как слабая (+) при наличии окрашенных гранул в 1–50 клетках, умеренная (++) — в 51–100 клетках, резко выраженная (+++) — в 101 и более клетках, в четырёх полях зрения.

Клональность В-клеточного рецептора определяли по V-D-J-перестройкам тяжёлой цепи иммуноглобулинов в трёх мультиплексных ПЦР-реакциях с праймерами, специфичными к регионам FR1, FR2, FR3. Реакционная смесь содержала 2,5 мкл ПЦР-буфера (Синтол, Россия), dNTP в концентрации 25 мМ каждого нуклеотида (Синтол, Россия), 1,5 мкл Mg²⁺ в концентрации 25 мМ (Синтол, Россия), 5 пкмоль каждого праймера (Синтол, Россия), 20–200 нг ДНК; конечный объём смеси — 25 мкл. Амплификацию проводили

в автоматическом термоциклере С-1000 (Biorad, США); условия амплификации: первоначальная денатурация — 7 мин при 95°C, затем 35 циклов, включающих денатурацию (94°C — 40 сек), отжиг (60°C — 40 сек) и элонгацию (72°C — 40 сек); окончательная элонгация при 72°C — 10 мин. Затем 3 мкл разведённого в 80 раз ПЦР-продукта смешивали с 1 мкл размерного стандарта S-450 (Синтол, Россия) и 15 мкл Hi-Di формамида (TFS, США). Фрагментный анализ проводили на автоматическом генетическом анализаторе Нанофор 05 (Институт аналитического приборостроения РАН, Россия). Флуоресценцию амплификатов и их профиль (распределение по длинам) анализировали с помощью программного обеспечения GeneMapper v.4 (Applied Biosystems, США). Продукт считали клональным, если максимальный пик флуоресцентного сигнала превышал поликлональный фон в 3 раза и более. При разнице с поликлональным фоном в 1,5–3 раза клональность расценивалась как сомнительная. Для признания образца клональным было достаточно, чтобы клональным был продукт хотя бы одной из трёх реакций — FR1, FR2, FR3.

Для проведения ФДТ больным ДЛК применялся светодиодный источник света Revixan Duo Light LED (Россия). На очаг поражения предварительно наносился фотосенсибилизатор хлорин Е6 из расчёта 1 мл геля на 2 см² под окклюзионную плёнку в темном помещении с экспозицией 30 мин, затем проводилось облучение очага диодной лампой с длиной волны 660±2 нм (красный свет) в течение 40 мин. Сеансы ФДТ проводились с частотой 1 раз в неделю до полного очищения кожных покровов. В случае резистентности к терапии в дополнение к ФДТ выполнялись внутриочаговые (0,5 мл/см²) или внутримышечные (по 2 мл) инъекции комбинированного глюкокортикоидного препарата, состоящего из дипропионата и динатрия фосфата бетаметазона (Дипроспан), с недельным интервалом до достижения полного регресса высыпаний.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), № 17-19 от 11.12.2019.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Математико-статистическая обработка полученных результатов производилась при помощи программы IBM SPSS Statistics 23.0 и Microsoft Excel 2016. Анализ данных проводился с помощью таблиц сопряженности, критерия Хи-квадрат (χ^2) Пирсона с поправками на непрерывность, парного критерия Вилкоксона, точного критерия Фишера, критерия ϕ , критерия V Крамера, критерия тау-с Кендалла, коэффициента неопределённости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Под наблюдением находились 57 больных с высыпаниями, имеющими клиническое сходство с доброкачественной лимфоплазией кожи. Средний возраст пациентов составил 43,82±2,7 (18–78) года, из них мужчин было 23, женщин — 34 (соотношение 1:1,5). Среди направительных диагнозов, выставленных в других медучреждениях, были саркоидоз ($n=19$; 33%), ВКЛК ($n=3$; 6%), доброкачественная лимфоплазия кожи ($n=15$; 26%), аллергический дерматит ($n=9$; 16%). Первые обратились за медицинской помощью для установления диагноза 11 (19%) пациентов.

Основные результаты исследования

На этапах обследования входные диагнозы пациентов были уточнены, в результате чего сформированы две группы исследования: основная группа пациентов с диагнозом ДЛК ($n=35$) и группа дифференциального диагноза ($n=22$), куда вошли саркоидоз ($n=15$; 68%), ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией ($n=1$; 4%), эозинофильная гранулёма ($n=3$; 14%) и ВКЛК ($n=3$; 14%) (рис. 1).

В результате проведённого клинико-anamnestического обследования в основной группе (ДЛК) провоцирующий фактор был выявлен у 23 больных: нанесение татуировочного пигмента ($n=9$), перенесённая чесотка ($n=8$), укусы пиявок ($n=4$), укусы мошек ($n=2$). В 12 случаях причину ДЛК установить не удалось. Во всех наблюдениях первые высыпания появлялись спустя некоторое время (от 2 нед до 14 мес) после воздействия провоцирующего фактора. Клинически ДЛК характеризовалась плотными, полушаровидными, чётко отграниченными от здоровой кожи красно-синюшными папулами ($n=27$; 77%) (рис. 2), бляшками ($n=6$; 17%) (рис. 3), в единичных случаях — узлами ($n=3$; 8%) (рис. 4), причём высыпания располагались точно в местах воздействия антигена (места укусов, введения татуировочного пигмента). При ДЛК на татуировку высыпания располагались линейно по ходу пигмента. У одной пациентки после гирудотерапии одновременно наблюдались и папулы, и одиночный узел. При идиопатической ДЛК высыпания были единичными; множественный и распространённый характер они приобретали в случаях, которые были спровоцированы укусами пиявок и чесоточных клещей (рис. 5). Независимо от этиологии у всех больных ДЛК высыпания не имели тенденции к изъязвлению, кровоточению при травматизации, а также отсутствовало вовлечение системных органов.

Изучение патоморфологических особенностей ДЛК позволило выделить её основные черты. Лимфоцитарный инфильтрат, состоящий преимущественно из малых В-лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов,



Рис. 1. Диагнозы больных после обследования.

Fig. 1. Patients' diagnoses after examination.



Рис. 2. Больная И., 53 года. Доброкачественная лимфоплазия кожи. Причина не установлена.

Fig. 2. Patient I., 53 y.o. Cutaneous lymphoid hyperplasia. Unknown etiology.



Рис. 3. Больной Е., 32 года. Доброкачественная лимфоплазия кожи как реакция на татуировку.

Fig. 3. Patient E., 32 y.o. Cutaneous lymphoid hyperplasia after tattoo.



Рис. 4. Больная С., 75 лет. Доброкачественная лимфоплазия кожи. Причина не установлена.

Fig. 4. Patient S., 75 y.o. Cutaneous lymphoid hyperplasia. Unknown etiology.



Рис. 5. Больная Н., 73 года. Постскабиозная лимфоплазия кожи.

Fig. 5. Patient N., 73 y.o. Cutaneous lymphoid hyperplasia after scabies.

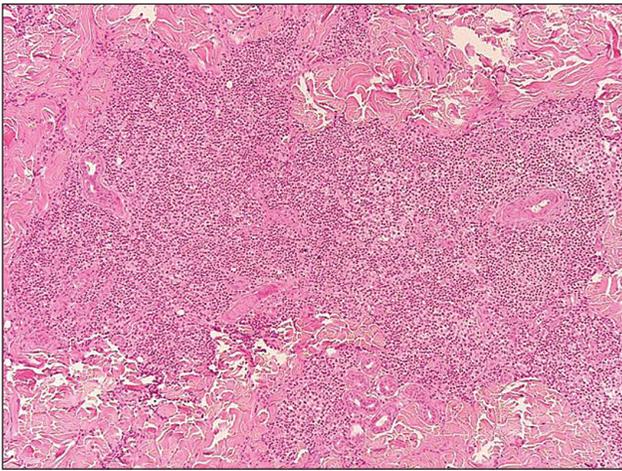


Рис. 6. Патоморфологические особенности доброкачественной лимфоплазии кожи с неустановленной причиной: плотная очаговая лимфоидная инфильтрация с примесью макрофагов располагается преимущественно периваскулярно, $\times 100$.

Fig. 6. Pathomorphological features of benign lymphoplasia of the skin with an unknown cause: cutaneous lymphoid hyperplasia, unknown cause. Mainly perivascularly located dense focal lymphoid infiltration with an admixture of macrophages, $\times 100$.

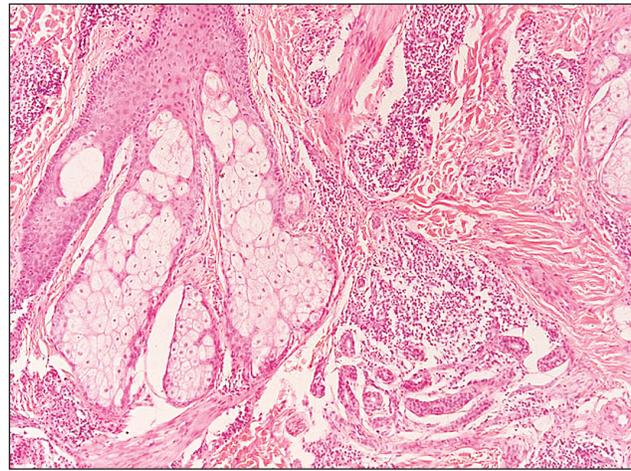


Рис. 7. Патоморфологические особенности доброкачественной лимфоплазии кожи с неустановленной причиной: лимфогистиоцитарный инфильтрат располагается вокруг сально-волосяного фолликула, $\times 100$.

Fig. 7. Pathomorphological features of benign lymphoplasia of the skin with an unknown cause: cutaneous lymphoid hyperplasia, unknown cause. Lymphohistiocytic infiltrate around the sebaceous hair follicle, $\times 100$.

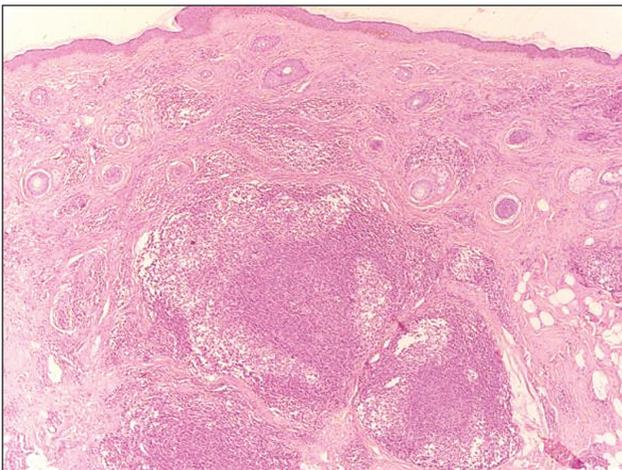


Рис. 8. Патоморфологические особенности доброкачественной лимфоплазии кожи: эпидермис и придатки кожи не повреждены; в средних, глубоких отделах дермы и подкожно-жировой клетчатке определяется очаговая лимфоидная инфильтрация с формированием фолликулоподобных структур с герминативными центрами, $\times 50$.

Fig. 8. Pathomorphological features of benign lymphoplasia of the skin: the epidermis and appendages of the skin are not damaged. Focal lymphoid infiltration with the formation of follicle-like structures with germinal centers is determined in the middle, deep parts of the dermis and in subcutaneous adipose tissue, $\times 50$.

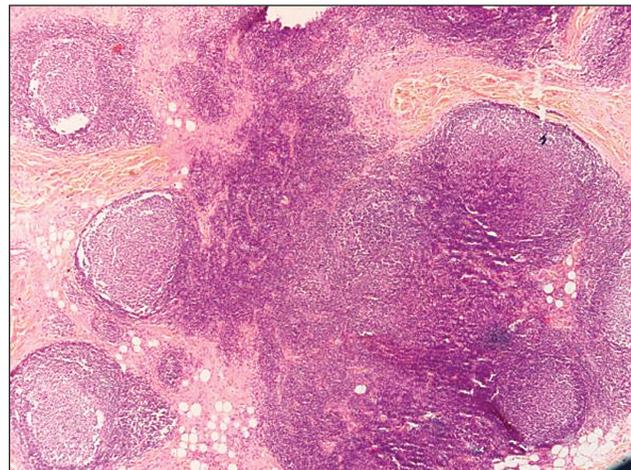


Рис. 9. Патоморфологические особенности доброкачественной лимфоплазии кожи: очагово-диффузная инфильтрация лимфоидными клетками в глубоких слоях дермы с формированием множественных вторичных лимфоидных фолликулов с герминативными центрами, $\times 50$.

Fig. 9. Pathomorphological features of benign lymphoplasia of the skin: focal-diffuse infiltration by lymphoid cells in the deep layers of the dermis with the formation of multiple secondary lymphoid follicles with germinal centers, $\times 50$.

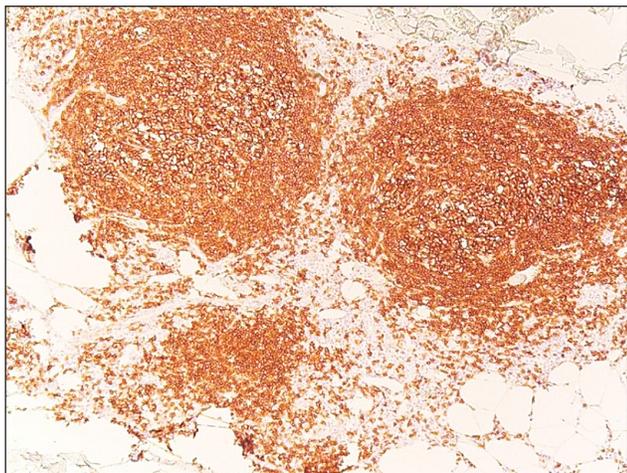


Рис. 10. Иммуногистохимическое исследование кожи: CD20+ В-лимфоциты в лимфоидных фолликулах, $\times 200$.

Fig. 10. Immunohistochemical examination of the skin: CD20+ B-lymphocytes in lymphoid follicles, $\times 200$.

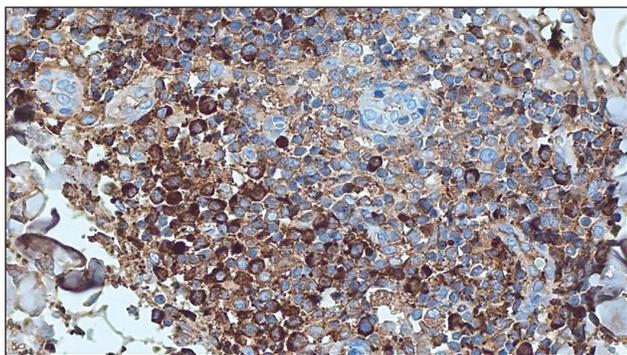


Рис. 11. Иммуногистохимическое исследование кожи: экспрессия IgL κ , $\times 400$.

Fig. 11. Immunohistochemical examination of the skin: expression of IgL κ , $\times 400$.

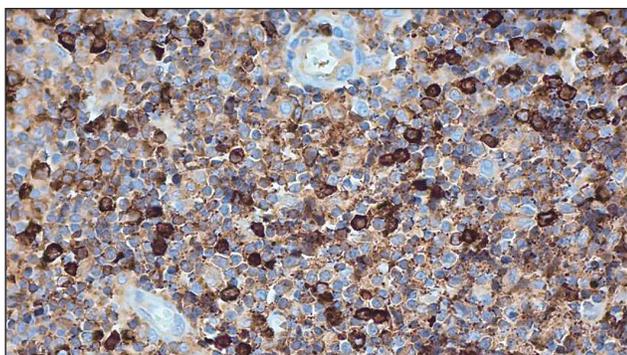


Рис. 12. Иммуногистохимическое исследование кожи: экспрессия IgL λ , $\times 400$.

Fig. 12. Immunohistochemical examination of the skin: expression of IgL λ , $\times 400$.

макрофагов, нейтрофильных и эозинофильных форм гранулоцитов, в большинстве случаев располагался в верхних ($n=16$; 53%) и средних ($n=11$; 36,7%) слоях дермы, однако при ДЛК, представленной узлами ($n=3$; 10%), он распространялся и на подкожно-жировую клетчатку (**рис. 6**). Во всех случаях наблюдалась сохранность придатков кожи с перифокальными инфильтратами, а также пролиферация микрососудов (**рис. 7**). Из 30 больных ДЛК у 8 (26,7%) в коже были обнаружены фолликулоподобные структуры (**рис. 8**), у 6 (20%) — лимфоидные фолликулы с герминативными центрами (**рис. 9**). Лимфоидные фолликулы различных размеров имели характерные чёткие границы с широким ободком из мелких лимфоцитов. В герминативном центре лимфоидных фолликулов наблюдались многочисленные митозы. При иммуногистохимическом исследовании кожи в биоптатах всех больных ДЛК в дермальном инфильтрате было выявлено преобладание CD20+ В-лимфоцитов (**рис. 10**). Соотношение IgL κ/λ составило примерно 1:1 во всех биоптатах (**рис. 11, 12**). По результатам ПЦР-анализа: по реаранжировкам генов IgH В-клеточная клональность не выявлялась в большинстве случаев ($n=25$; 83%), в 5 (17%) — результат был интерпретирован как сомнительный.

Оценка экспрессии IgG4 проводилась у больных ДЛК ($n=30$) и ВКЛК ($n=9$). У подавляющего большинства больных ДЛК ($n=25$) экспрессия IgG4 отсутствовала. IgG4+ был обнаружен лишь в единичных случаях ДЛК: на месте красного татуировочного пигмента ($n=3$; 10%), а также в случае высыпаний неустановленной этиологии ($n=2$; 6,7%), представленных узлами (**рис. 13**). В то же время IgG4+ отмечался у 7 (77%) из 9 больных ВКЛК группы контроля. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что тенденция к увеличению уровня экспрессии IgG4 при ДЛК может являться косвенным подтверждением трансформации процесса в ВКЛК (**рис. 14**).

Все больные получали ФДТ по методике облучения красным светом в течение 40 мин 1 раз/нед. Суммарное количество процедур варьировало в каждом конкретном случае в зависимости от динамики улучшения клинической картины. Лечение проводилось до достижения полного очищения кожных покровов от высыпаний. После первого сеанса ФДТ незначительное улучшение было достигнуто у 6 (17%) больных, улучшение — у 3 (8,6%), значительное улучшение — у 1 (2,8%); в 25 (71,4%) случаях эффект отсутствовал. После второго сеанса у 1 (2,8%) пациента удалось достичь клинической ремиссии, ещё у 11 (31,4%) — незначительного улучшения, у 4 (11,4%) — улучшения, у 2 (5,7%) — значительного улучшения; в 17 (48,6%) случаях эффект отсутствовал. Контрольной точкой, определяющей дальнейшую тактику ведения пациентов, явилась третья процедура ФДТ: в случае отсутствия положительной динамики

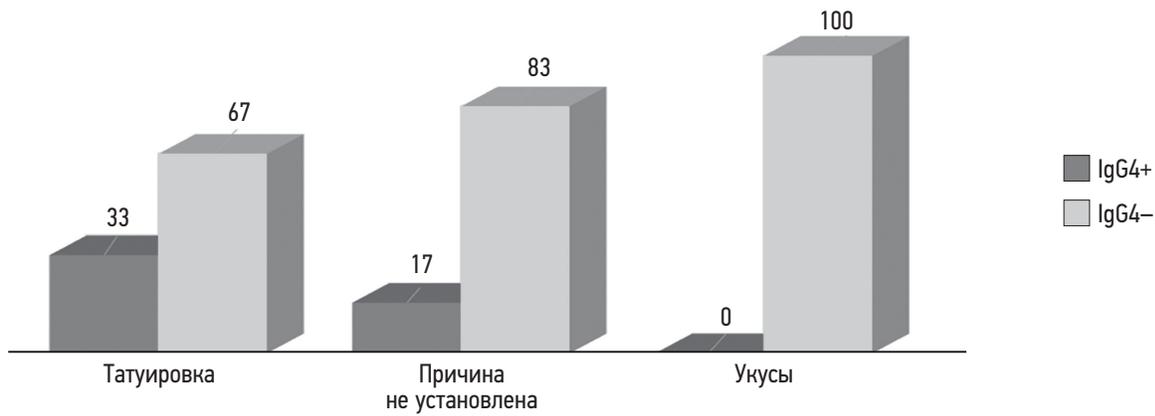


Рис. 13. Экспрессия IgG4 и провоцирующий фактор доброкачественной лимфоплазии кожи.

Fig. 13. IgG4 expression and provoking factor of cutaneous lymphoid hyperplasia.

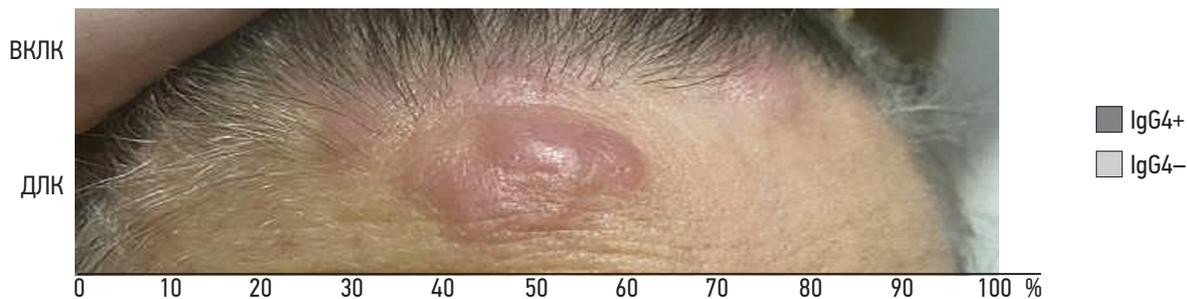


Рис. 14. Экспрессия IgG4 при В-клеточной лимфоме кожи и доброкачественной лимфоплазии кожи.

Fig. 14. IgG4 expression in B-cell lymphoma of the skin and cutaneous lymphoid hyperplasia.

($n=8$; 23%) или незначительной эффективности после её проведения ($n=7$; 20%) дополнительно назначались внутриочаговые или внутримышечные инъекции суспензии бетаметазона. Вместе с тем после 3 сеансов монотерапии ФДТ улучшение отмечалось у 9 (25,7%), значительное улучшение — у 8 (23%), клиническая ремиссия — у 3 (8,6%) больных. Присоединение инъекций потребовалось в основном больным с распространёнными ($n=7$; 20%) высыпаниями. Кроме того, глюкокортикоид назначался в редких случаях, где высыпания были представлены бляшками ($n=2$; 5,7%) и папулами ($n=4$; 11,4%), резистентными к ФДТ, а также у 2 (5,7%) больных из 3, у которых клиническая картина ДЛК была представлена солитарными узлами.

Присоединение к ФДТ инъекций суспензии бетаметазона ($n=15$) после третьей недели терапии привело к резко положительной динамике процесса. Так, клиническая ремиссия была достигнута почти у 90% пациентов на 7-й неделе лечения (ФДТ, № 6, + инъекции, № 3). Двум больным (6%) ДЛК с узлами на волосистой части головы понадобилось 4 недели сочетанного применения инъекций суспензии бетаметазона (№ 4) и ФДТ (№ 7) для полного очищения кожных покровов. Пациентам, получавшим монотерапию ФДТ ($n=20$), для достижения

клинической ремиссии требовалось в среднем от 3 до 6 сеансов облучения (рис. 15, 16).

Все больные отметили хорошую переносимость ФДТ. Среди побочных эффектов сразу после процедуры у некоторых больных отмечались эритема в месте воздействия красного света ($n=8$; 23%) и лёгкое головокружение ($n=6$; 17%), однако эти реакции самостоятельно проходили в течение 30–40 мин. Больные, получавшие внутриочаговые инъекции суспензии бетаметазона, жаловались на болезненность в местах инъекций ($n=3$; 20%), при внутримышечном введении — на эпизоды кратковременного повышения артериального давления ($n=2$; 13%) и повышение веса ($n=4$; 27%). Наблюдавшиеся побочные эффекты были незначительными и не требовали досрочного прекращения лечения.

Выживаемость проведённой терапии оценивалась в ходе динамического наблюдения за больными в течение года. Клиническая ремиссия сохранялась в 94,3% (33 из 35) случаев. Однако у двух больных с идиопатической ДЛК, представленной крупными узлами, локализованными на волосистой части головы, получавших комбинированную терапию (ФДТ + инъекции суспензии бетаметазона), наблюдался рецидив процесса в среднем через 1 мес.



Рис. 15. Пациент Д., 37 лет. Доброкачественная лимфоплазия кожи на красный татуировочный пигмент: *a* — до лечения; *b* — после 6 сеансов фотодинамической терапии.

Fig. 15. Patient D., 37 y.o. Cutaneous lymphoid hyperplasia on a red tattoo: *a* — before treatment; *b* — after photodynamic therapy № 6.

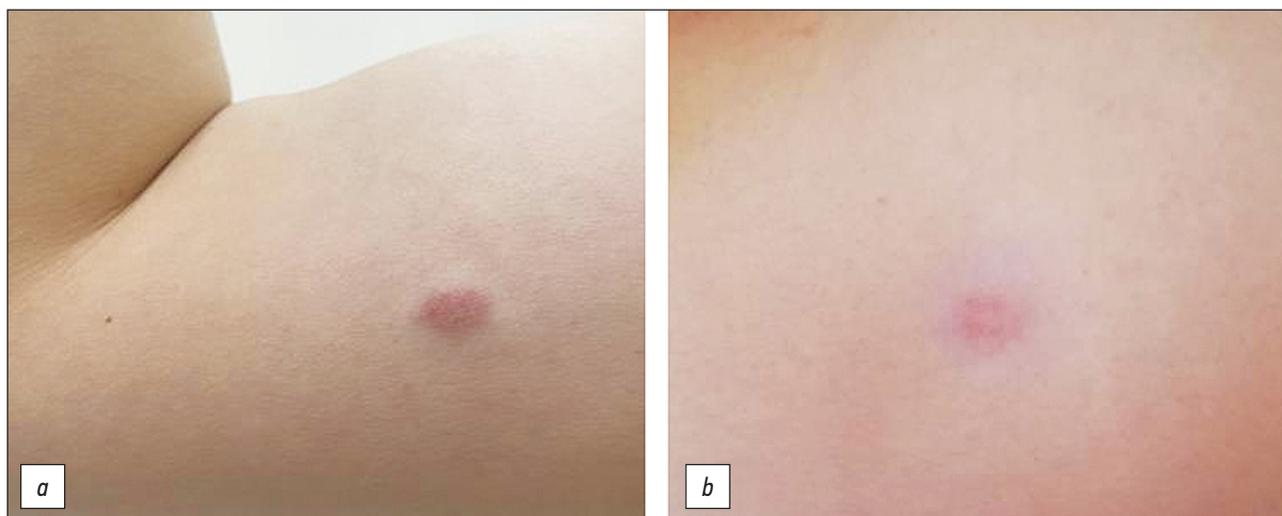


Рис. 16. Пациент Ш., 27 лет. Доброкачественная лимфоплазия кожи неясной этиологии: *a* — до лечения; *b* — после 4 сеансов фотодинамической терапии и одной инъекции суспензии бетаметазона.

Fig. 16. Patient Sch., 27 y.o. cutaneous lymphoid hyperplasia of unknown etiology: *a* — before treatment; *b* — after photodynamic therapy № 4, injections of betamethasone suspension № 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Доброкачественная лимфооплазия кожи является одним из наиболее трудно диагностируемых заболеваний в дерматологии в связи с тем, что обладает значительным сходством с рядом дерматозов, прежде всего ВКЛК. Однако, несмотря на похожие клинические и патоморфологические черты, эти нозологии имеют различную природу, степень наносимого урона для организма пациента и, соответственно, требуют кардинально отличающихся подходов к терапии, что диктует необходимость своевременного и точного определения диагноза.

Способность ДЛК мимикрировать под злокачественную лимфому кожи, клиническое сходство с другими дерматозами, а также невысокая осведомлённость врачей о существовании ДЛК нередко приводят к ошибочной диагностике. Так, из 57 больных, обратившихся за консультацией в нашу клинику по поводу высыпаний, клинически схожих с ДЛК, у 19 (33%) наивероятнейшим диагнозом был саркоидоз, у 3 (6%) — ВКЛК, у 9 (16%) — аллергический дерматит, при этом ДЛК была диагностирована в 15 (26%) случаях; 11 (19%) пациентов обратились в нашу клинику впервые для установления диагноза.

В результате дообследования, включавшего тщательный сбор анамнеза, проведение гистологического, при необходимости — иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования, первичные диагнозы были уточнены, в результате чего сформированы основная группа (ДЛК: $n=35$; 70%) и группа дифференциального диагноза (ВКЛК: $n=3$; 14%; саркоидоз: $n=15$; 68%; эозинофильная гранулёма лица: $n=3$; 14%; ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией: $n=1$; 4%).

Таким образом, под нашим наблюдением находились 35 больных ДЛК, среди которых количество женщин было почти в 2 раза больше, что, по всей видимости, может объясняться более щепетильным отношением женщин к своей внешности и здоровью [17].

Основываясь на реактивной природе ДЛК, развивающейся как реакция гиперчувствительности замедленного типа на антигенную стимуляцию, чаще экзогенного характера, большое внимание мы уделяли сбору анамнеза, в частности выявлению провоцирующего фактора. Причина возникновения ДЛК была найдена в 23 случаях: нанесение татуировочного пигмента ($n=9$; 26%), перенесённая чесотка ($n=8$; 23%), укусы пиявок ($n=4$; 11%), укусы мошек ($n=2$; 6%). В 12 (34%) случаях триггерный фактор установить не удалось.

Клинические проявления ДЛК начинались спустя некоторое время после воздействия провоцирующего фактора, что согласуется с общемировыми литературными данными и подтверждает теорию гиперчувствительности замедленного типа в основе развития ДЛК. В большинстве случаев клиническая картина была представлена папулами, реже бляшками и в единичных

случаях узлами, при этом высыпания локализовались чётко в местах воздействия антигена. При ДЛК на татуировку высыпания располагались линейно по ходу пигмента. У одной пациентки после гирудотерапии одновременно наблюдались и папулы, и одиночный узел. При идиопатической ДЛК высыпания были единичными; множественный и распространённый характер они приобретали в случаях, которые были спровоцированы укусами пиявок и чесоточных клещей. Независимо от этиологии, у всех больных ДЛК высыпания не имели тенденции к изъязвлению, кровоточению при травматизации, а также отсутствовало вовлечение системных органов, что свидетельствовало в пользу доброкачественного характера процесса. Однако, согласно результатам изучения патоморфологической картины и ПЦР-анализа, у 5 больных с идиопатической ДЛК, представленной узлами ($n=2$), и с ДЛК, развившейся на татуировку ($n=3$), диагноз был подвергнут сомнению. Принимая во внимание опыт зарубежных коллег, опубликовавших случаи ДЛК на красный тату-пигмент и идиопатической ДЛК в виде узлов на волосистой части головы, трансформировавшихся в ВКЛК, мы рекомендовали больным удаление татуировки как источника постоянной антигенной стимуляции, а в случае идиопатической ДЛК — динамическое наблюдение. Стоит отметить, что у этих пациентов также были обнаружены клетки IgG4+ в очаге поражения, что в совокупности с полученными нами результатами по изучению IgG4 может являться косвенным подтверждением трансформации процесса в ВКЛК.

Лечение ДЛК по-прежнему представляет значительные трудности в связи с эстетической неприемлемостью, недостаточной эффективностью или низким профилем безопасности имеющихся в современном арсенале врачей терапевтических возможностей, что обуславливает необходимость поиска новых способов лечения ДЛК, одним из которых может стать ФДТ. Механизм её действия основан на взаимодействии фотосенсибилизатора, накопленного в очаге поражения, и света с длиной волны, соответствующей пику его поглощения. Облучение очага поражения приводит к активации провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ и последующему повреждению патологических клеток [18]. Несмотря на патогенетически обоснованную эффективность ФДТ, 15 больным с распространёнными высыпаниями и высыпаниями, резистентными к монотерапии ФДТ, у которых не наблюдалось достаточного положительного эффекта после третьего сеанса, мы дополнительно назначали инъекции суспензии бетаметазона, в результате чего уже после третьего введения глюкокортикоида у большинства больных отмечалось клиническое излечение. При монотерапии ФДТ для полного очищения кожных покровов потребовалось от 3 до 6 сеансов облучения. Состояние клинической ремиссии сохранялось в течение года наблюдений у большинства ($n=33$; 94%) больных ДЛК. У 2 (6%) больных идиопатической ДЛК,

представленной узлами на волосистой части головы, выживаемость терапии (ФДТ, № 7, + инъекции суспензии бетаметазона, № 4) составила в первом случае 5 нед, во втором — 3 нед. Принимая во внимание данные литературы, стоит отметить, что узлы на коже лба и волосистой части головы при ДЛК встречаются крайне редко и более характерны для ВКЛК. В связи с подозрительной клинической картиной больным выполнялись повторные биопсии, однако гистологические и иммуногистохимические данные в пользу В-лимфомы кожи отсутствовали. Вместе с тем по реаранжировкам генов IgH В-клеточная клональность была сомнительной. Обращает на себя внимание упорное рецидивирующее течение процесса, вероятно, свидетельствующее в пользу наличия злокачественного лимфопролиферативного процесса. Интересно, что в обоих случаях был обнаружен повышенный уровень экспрессии IgG4, что на основании полученных нами результатов по изучению роли этого показателя в дифференциальной диагностике ДЛК и ВКЛК может косвенно свидетельствовать о возможном начале развития В-лимфомы кожи, которую не всегда возможно диагностировать гистологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим методом на ранней стадии, что требует обязательного динамического наблюдения за такими больными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диагноз ДЛК выставляется только на основании комплексного (клинико-anamnestическая оценка, гистологическое, иммуногистохимическое, молекулярно-генетическое) обследования, однако даже при таком подходе остаётся определённый процент случаев, когда верификация ДЛК затруднительна. Полученные нами результаты позволяют сделать вывод о появлении нового возможного дифференциально-диагностического маркера при В-клеточных лимфопролиферативных процессах кожи: тенденция к увеличению уровня экспрессии IgG4 в ДЛК может являться косвенным подтверждением трансформации процесса в ВКЛК. Фотодинамическая терапия является высокоэффективным методом лечения ДЛК, однако при распространённых высыпаниях, когда площадь освещения

диодной лампой аппарата ФДТ не соответствует площади очага кожного поражения, а также в резистентных случаях предпочтительна терапия ФДТ, комбинированная с инъекциями суспензии бетаметазона. Вместе с тем ФДТ остаётся методом выбора при наличии у пациентов стероидофобии, локализации высыпаний в эстетически значимых зонах или противопоказаний к назначению глюкокортикоидов.

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, Е.М. Анпилогова* — концепция и дизайн исследования; *Е.М. Анпилогова, Х.С. Косумова, Е.Е. Никулина* — сбор и обработка материала 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 INFORMATION

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, E.M. Anpilogova* — study design and conception; *E.M. Anpilogova, Kh.S. Kosumova, E.E. Nikulina* — data collection, 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

1. Олисова О.Ю., Потекаев Н.С. Псевдолимфомы кожи (этиология, клиника диагностика и лечение). Методические рекомендации. Москва, 2002.

2. Nihal M., Mikkola D., Horvath N., et al. Cutaneous lymphoid hyperplasia: a lymphoproliferative continuum with lymphomatous potential // *Hum Pathol.* 2003. Vol. 34, N 6. P. 617–622. doi: 10.1016/s0046-8177(03)00075-3

3. Bouloc A., Delfau-Larue M.H., Lenormand B., et al. French Study Group for Cutaneous Lymphomas. Polymerase chain reaction analysis of immunoglobulin gene rearrangement in cutaneous lymphoid hyperplasias // *Arch Dermatol.* 1999. Vol. 135, N 2. P. 168–172. doi: 10.1001/archderm.135.2.168

4. Melotti C.Z., Amary M.F., Sotto M.N., et al. Polymerase chain reaction-Based clonality analysis of cutaneous b-cell

lymphoproliferative processes // *Clinics*. 2010. Vol. 65, N 1. P. 53–60. doi: 10.1590/S1807-59322010000100009

5. Sanguenza O.P., Yadav S., White C.R., et al. Evolution of B-cell lymphoma from pseudolymphoma. A multidisciplinary approach using histology, immunohistochemistry, and Southern blot analysis // *Am J Dermatopathol*. 1992. Vol. 14, N 5. P. 408–413. doi: 10.1097/00000372-199210000-00006

6. Wang H., Xu Q., Zhao C., et al. An immune evasion mechanism with IgG4 playing an essential role in cancer and implication for immunotherapy // *J Immunother Cancer*. 2020. Vol. 8, N 2. P. e000661. doi: 10.1136/jitc-2020-000661

7. Karagiannis P., Villanova F., Josephs D., et al. Elevated IgG4 in patient circulation is associated with the risk of disease progression in melanoma // *Oncoimmunology*. 2015. Vol. 4, N 11. P. e1032492. doi: 10.1080/2162402X.2015.1032492

8. Harshyne L.A., Nasca B.J., Kenyon L.C., et al. Serum exosomes and cytokines promote a T-helper cell type 2 environment in the peripheral blood of glioblastoma patients // *Neuro Oncol*. 2016. Vol. 18, N 2. P. 206–215. doi: 10.1093/neuonc/nov107

9. Miyatani K., Saito H., Murakami Y., et al. A high number of IgG4-positive cells in gastric cancer tissue is associated with tumor progression and poor prognosis // *Virchows Arch*. 2016. Vol. 468, N 5. P. 549–557. doi: 10.1007/s00428-016-1914-0

10. Сокол Е.В., Васильев В.И., Ковригина А.М., и др. Связанное с IgG4 заболевание и В-клеточная клоная лимфоидная пролиферация: описание двух клинических случаев и обзор литературы // *Терапевтический архив*. 2015. Т. 87, № 12. С. 77–84. doi: 10.17116/terarkh2015871277-84

REFERENCES

1. Olisova OY, Potekaev NS. Cutaneous pseudolymphomas (etiology, clinical picture, diagnosis and treatment). Manual for physicians. Moscow; 2002. (In Russ).

2. Nihal M, Mikkola D, Horvath N, et al. Cutaneous lymphoid hyperplasia: a lymphoproliferative continuum with lymphomatous potential. *Hum Pathol*. 2003;34(6):617–622. doi: 10.1016/s0046-8177(03)00075-3

3. Bouloc A, Delfau-Larue MH, Lenormand B, et al. French Study Group for Cutaneous Lymphomas. Polymerase chain reaction analysis of immunoglobulin gene rearrangement in cutaneous lymphoid hyperplasias. *Arch Dermatol*. 1999;135(2):168–172. doi: 10.1001/archderm.135.2.168

4. Melotti CZ, Amary MF, Sotto MN, et al. Polymerase chain reaction-Based clonality analysis of cutaneous B-cell lymphoproliferative processes. *Clinics*. 2010;65(1):53–60. doi: 10.1590/S1807-59322010000100009

5. Sanguenza OP, Yadav S, White CR, et al. Evolution of B-cell lymphoma from pseudolymphoma. A multidisciplinary approach using histology, immunohistochemistry, and Southern blot analysis. *Am J Dermatopathol*. 1992;14(5):408–413. doi: 10.1097/00000372-199210000-00006

6. Wang H, Xu Q, Zhao C, et al. An immune evasion mechanism with IgG4 playing an essential role in cancer and implication for immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e000661. doi: 10.1136/jitc-2020-000661

11. Sato Y., Takata K., Ichimura K., et al. IgG4-producing marginal zone B-cell lymphoma // *Int J Hematol*. 2008. Vol. 88, N 4. P. 428–433. doi: 10.1007/s12185-008-0170-8

12. Venkataraman G., Rizzo K., Chavez J., et al. Marginal zone lymphomas involving meningeal dura: possible link to IgG4-related diseases // *Mod Pathol*. 2011. Vol. 24, N 3. P. 355–366. doi: 10.1038/modpathol.2010.206

13. Fernandez-Flores A. The role of IgG4 in cutaneous pathology // *Rom J Morphol Embryol*. 2012. Vol. 53, N 2. P. 221–231.

14. Miguel D., Peckruhn M., Elsner P. Treatment of cutaneous pseudolymphoma: a systematic review // *Acta Derm Venereol*. 2018. Vol. 98, N 3. P. 310–317. doi: 10.2340/00015555-2841

15. Mikasa K., Watanabe D., Kondo C., et al. Topical 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for the treatment of a patient with cutaneous pseudolymphoma // *J Am Acad Dermatol*. 2005. Vol. 53, N 5. P. 911–912. doi: 10.1016/j.jaad.2005.05.016

16. Takeda H., Kaneko T., Harada K., et al. Successful treatment of lymphadenosis benigna cutis with topical photodynamic therapy with delta-aminolevulinic acid // *Dermatology*. 2005. Vol. 211, N 3. P. 264–266. doi: 10.1159/000087021

17. Дороженок И.Ю., Матюшенко Е.Н., Олисова О.Ю. Дисморфобия у дерматологических больных с фациальной локализацией процесса // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014. № 1. С. 42–47.

18. Allison R.R., Moghissi K. Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms // *Clin Endosc*. 2013. Vol. 46, N 1. P. 24–29. doi: 10.5946/ce.2013.46.1.24

7. Karagiannis P, Villanova F, Josephs D, et al. Elevated IgG4 in patient circulation is associated with the risk of disease progression in melanoma. *Oncoimmunology*. 2015;4(11):e1032492. doi: 10.1080/2162402X.2015.1032492

8. Harshyne LA, Nasca BJ, Kenyon LC, et al. Serum exosomes and cytokines promote a T-helper cell type 2 environment in the peripheral blood of glioblastoma patients. *Neuro Oncol*. 2016;18(2):206–215. doi: 10.1093/neuonc/nov107

9. Miyatani K, Saito H, Murakami Y, et al. A high number of IgG4-positive cells in gastric cancer tissue is associated with tumor progression and poor prognosis. *Virchows Arch*. 2016;468(5):549–557. doi: 10.1007/s00428-016-1914-0

10. Sokol EV, Vasiliev VI, Kovrigina AM, et al. IgG4-related disease and clonal B-cell lymphoid proliferation: description of two clinical cases and a review of literature. *Ther Arch*. 2015;87(12):77–84. (In Russ). doi: 10.17116/terarkh2015871277-84

11. Sato Y, Takata K, Ichimura K, et al. IgG4-producing marginal zone B-cell lymphoma. *Int J Hematol*. 2008;88(4):428–433. doi: 10.1007/s12185-008-0170-8

12. Venkataraman G, Rizzo K, Chavez J, et al. Marginal zone lymphomas involving meningeal dura: possible link to IgG4-related diseases. *Mod Pathol*. 2011;24(3):355–366. doi: 10.1038/modpathol.2010.206

13. Fernandez-Flores A. The role of IgG4 in cutaneous pathology. *Rom J Morphol Embryol*. 2012;53(2):221–231.

14. Miguel D, Peckruhn M, Elsner P. Treatment of cutaneous pseudolymphoma: a systematic review. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(3):310–317. doi: 10.2340/00015555-2841

15. Mikasa K, Watanabe D, Kondo C, et al. Topical 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for the treatment of a patient with cutaneous pseudolymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(5):911–912. doi: 10.1016/j.jaad.2005.05.016

16. Takeda H, Kaneko T, Harada K, et al. Successful treatment of lymphadenosis benigna cutis with topical photodynamic therapy with delta-aminolevulinic acid. *Dermatology.* 2005; 211(3):264–266. doi: 10.1159/000087021

17. Dorozhenok IY, Matyushenko EN, Olisova OY. Dismorphophobia in dermatological practice. *Russ J Skin Venereal Dis.* 2014;17(1):42–47. (In Russ).

18. Allison R, Moghissi K. Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms. *Clin Endosc.* 2013;46(1):24–29. doi: 10.5946/ce.2013.46.1.24

ОБ АВТОРАХ

*** Анпилогова Екатерина Михайловна;**

адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-5838>;
eLibrary SPIN: 8499-0506;
e-mail: truelass@hotmail.com

Олисова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Косумова Хадижат Саидахмедовна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1052-425x>;
eLibrary SPIN: 5935-0652;
e-mail: kosumova92@mail.ru

Никулина Елена Евгеньевна;

eLibrary SPIN: 2445-8468;
e-mail: lenysh2007@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

*** Ekaterina M. Anpilogova, MD;**

address: 8 buil. 2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-5838>;
eLibrary SPIN: 8499-0506;
e-mail: truelass@hotmail.com

Olga Yu. Olisova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Khadizhat S. Kosumova;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1052-425x>;
eLibrary SPIN: 5935-0652;
e-mail: kosumova92@mail.ru

Elena E. Nikulina;

eLibrary SPIN: 2445-8468;
e-mail: lenysh2007@rambler.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv80125>

Обзор

Микробиом кожи и атопический дерматит: обзор литературы

О.Ю. Олисова¹, О.А. Свитич², М.Б. Потапова¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Атопический дерматит — распространённое хроническое воспалительное заболевание кожи, часто ассоциированное с другими атопическими заболеваниями, такими как пищевая аллергия, аллергический ринит и астма. В основе патогенеза атопического дерматита лежит сложное взаимодействие между дисфункциональным эпидермальным барьером, иммунной дисрегуляцией врождённого и адаптивного иммунитета и микробиомом кожи.

Микробиом кожи имеет решающее значение в развитии и нормальном функционировании иммунной системы кожи. Под микробиомом подразумевают совокупность микроорганизмов и их геномных элементов в конкретной экологической нише. Бактериальное сообщество кожи условно делят на две группы. Резидентные бактерии принадлежат к группе микроорганизмов, относительно постоянно обитающих на поверхности кожи. Их часто относят к комменсальным бактериям, которые необходимы для нормального развития и поддержания иммунной защиты организма. В свою очередь транзиторные микроорганизмы, временно населяющие поверхность кожи, попадают на неё из окружающей среды и сохраняются от нескольких часов до нескольких дней. В обычных условиях при соблюдении надлежащей гигиены и нормальной целостности кожного барьера резидентные и транзиторные микробы не являются патогенными. В свою очередь дисбактериоз кожи может привести к изменению реактивности иммунной системы и к развитию воспалительных заболеваний кожи.

Взаимодействие микроорганизмов между собой играет решающую роль в развитии атопического дерматита. Многочисленные исследования показали, что обострения заболевания связаны с потерей микробного разнообразия и доминированием определённого вида бактерий, чаще всего *Staphylococcus aureus*.

Дальнейшее изучение микробиома кожи и понимание его роли при атопическом дерматите позволят разработать новые методы лечения, направленные на восстановление микробного баланса кожи.

Ключевые слова: микробиом; атопический дерматит; золотистый стафилококк; обзор.

Для цитирования:

Олисова О.Ю., Свитич О.А., Потапова М.Б. Микробиом кожи и атопический дерматит: обзор литературы // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 5. С. 443–450. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv80125>

Рукопись получена: 15.09.2021

Рукопись одобрена: 05.11.2021

Опубликована: 18.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv80125>

Review

The skin microbiome and atopic dermatitis: a review

Olga Yu. Olishova¹, Oxana A. Svitich², Mariia B. Potapova¹¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation² I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a common chronic inflammatory skin disease that may be accompanied by food allergy, allergic rhinitis or asthma. The pathogenesis of atopic dermatitis is complex and based on interaction between an impaired epidermal barrier, immune dysregulation of both innate and adaptive immunity and the skin microbiome.

The skin microbiome plays an essential role in the development and, consequently, normal functioning of the skin immune system. The term “microbiome” is used to describe the collection of microorganisms and its genomic elements in a particular ecological niche. These microbial communities comprise a variety of microorganisms, including eukaryotes, archaea, bacteria, viruses and skin mites. The bacterial community of the skin is conditionally divided into two groups. Resident bacteria belong to a group of microorganisms that live relatively permanently on the surface of the skin. They are often referred to as commensal bacteria, which are necessary for the normal development and maintenance of the body’s immune defenses. In turn, transient microorganisms that temporarily inhabit the surface of the skin enter it from the environment and persist from several hours to several days. Under normal conditions, with proper hygiene and normal integrity of the skin barrier, resident and transient microbes are not pathogenic. Thus, cutaneous dysbiosis can lead to immune system overactivity as well as inflammatory skin conditions. It has been shown that the relationships between microbes within the skin surface play an important role in the development of atopic dermatitis.

Moreover, exacerbations of the atopic dermatitis are associated not only with the loss of microbial diversity but also with the predominance of *Staphylococcus aureus*.

Further skin microbiome studies and thus understanding of its role in atopic dermatitis could provide an effective therapeutic approach to restore well-balanced skin microbiome.

Keywords: microbiome; atopic dermatitis; staphylococcus aureus; review.

For citation:

Olishova OYu, Svitich OA, Potapova MB. The skin microbiome and atopic dermatitis: a review. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(5):443–450. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv80125>

Received: 15.09.2021

Accepted: 05.11.2021

Published: 18.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит — распространённое хроническое воспалительное заболевание кожи, часто ассоциированное с другими атопическими заболеваниями, такими как пищевая аллергия, аллергический ринит и астма. Как правило, атопический дерматит развивается в детстве и характеризуется рецидивирующими экзематозными высыпаниями, лихенификацией и интенсивным зудом [1, 2]. В индустриально развитых странах распространённость атопического дерматита среди детского населения достигает 25%, среди взрослого населения — 10% [3]. Согласно данным Международного исследования астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC), в котором приняли участие 56 стран, наблюдается рост распространённости атопических заболеваний [4]. В основе патогенеза атопического дерматита лежит сложное взаимодействие между дисфункциональным эпидермальным барьером, иммунной дисрегуляцией врождённого и адаптивного иммунитета и микробиомом кожи [5].

МИКРОБИОМ КОЖИ

Огромное количество микроорганизмов населяет внутренние и внешние поверхности организма, представляя собой сложно организованные микробные сообщества. Под микробиомом подразумевают совокупность микроорганизмов и их геномных элементов в конкретной экологической нише [6]. Эти сообщества состоят из множества микроорганизмов, включая эукариоты, археи, бактерии, вирусы и кожные клещи [7].

Известно, что на коже человека обитает примерно 1 млн бактерий/см² [8]. Бактериальное сообщество кожи условно делят на две группы. Резидентные бактерии принадлежат к группе микроорганизмов, относительно постоянно обитающих на поверхности кожи. Их часто относят к комменсальным бактериям, которые необходимы для нормального развития и поддержания иммунной защиты организма. В свою очередь транзиторные микроорганизмы — это временно населяющие поверхность кожи бактерии, которые попадают на неё из окружающей среды и сохраняются от нескольких часов до нескольких дней. В обычных условиях при соблюдении надлежащей гигиены и нормальной целостности кожного барьера резидентные и транзиторные микробы не являются патогенными [9, 10].

Биоразнообразие резидентных микроорганизмов кожи варьирует в зависимости от участка тела. На поверхности кожи выделяют множество ниш, в которых популяции микробов подвержены различным факторам, включая влажность, температуру, pH и состав антимикробных пептидов и липидов. Известно, что придатки кожи — волосы; сальные, эккриновые и апокриновые железы — формируют отдельные ниши со своей уникальной микробиотой [7, 11].

Эккриновые потовые железы, расположенные практически на всей поверхности тела, выделяют пот, в состав которого входят соли и электролиты. Таким образом, потовые железы, поддерживая слабокислую среду кожи, играют важную роль в ограничении колонизации и роста некоторых бактерий. Кроме того, эккриновые потовые железы конституционально экспрессируют некоторые антимикробные пептиды, включая кателицидины и β -дефензины. Следовательно, плотность эккриновых потовых желёз на конкретном участке кожи оказывает влияние на его микробный состав [12–15].

Установлено, что бескислородная и богатая липидами среда в сально-волосяных комплексах способствует размножению анаэробных бактерий, таких как *Cutibacterium acnes*. Более того, при расщеплении кожного сала образуются свободные жирные кислоты, которые также контролируют рост микроорганизмов [12].

Колонизация кожи бактериями начинается с момента рождения. Изначально микробиомом кожи характеризуется низким видовым разнообразием и в значительной степени определяется способом рождения. Кожа новорождённых, появившихся на свет естественным путём, колонизируется микроорганизмами родовых путей матери, в то время как при кесаревом сечении заселяется преимущественно микроорганизмами кожных покровов матери [16, 17]. В течение первых лет жизни микробиомом кожи становится всё более разнообразным, поскольку в этот период дети активно исследуют окружающую среду, меняют свой рацион и контактируют с большим количеством людей и животных. Многочисленные исследования показали, что возраст напрямую влияет на состав микробных сообществ кожи, так как при сравнении микробиома кожи детей различных возрастных групп со взрослыми наблюдались значительные различия [12].

Последние эпидемиологические исследования выявили взаимосвязь между миграцией из сельской местности в городскую среду, изменением пищевых привычек, отсутствием контакта с животными, использованием антибиотиков и изменениями микробиома кожи, высокой частотой аллергических, воспалительных, метаболических и психоневрологических расстройств. В частности, было показано, что события раннего периода жизни в значительной степени определяют динамику развития микробиома кожи. К ним относят способ родоразрешения, кормление грудью, диету и состояние здоровья матери, использование антибиотиков и других лекарственных средств в раннем детстве [6, 18].

В продольном исследовании J. Oh и соавт. [19] изучали микробиом кожи у 12 добровольцев. У каждого участника в трёх временных точках производился забор образцов с 17 различных участков кожи. Примечательно, что микробный состав кожи оставался стабильным в течение двух лет наблюдения, несмотря на постоянное воздействие различных факторов окружающей среды в повседневной жизни [19, 20].

Изначально для изучения микробного разнообразия кожи широко использовался культуральный метод исследования. Однако существенные недостатки данного метода в виде трудности изоляции или более строгих условий роста некоторых видов бактерий не позволяли выделить одновременно все микроорганизмы на изучаемом участке кожного покрова. Появление и развитие технологий секвенирования сделали возможным изучение микроорганизмов в различных слоях и придатках кожи [16, 21].

Согласно данным секвенирования 16S рибосомальной РНК генов, в микробиоме кожи человека преобладает 4 типа бактерий: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* [22]. При этом состав резидентных микробных сообществ варьирует в зависимости от участка кожи. На себорейных участках преобладают липофильные виды *Propionibacterium*, в то время как на влажных участках кожного покрова — виды *Staphylococcus* и *Corynebacterium* [19].

Одним из наиболее часто культивируемых представителей бактериального сообщества кожи является *Staphylococcus epidermidis* [23]. В последние годы многочисленные исследования были посвящены *S. epidermidis* и его роли как комменсальной бактерии на поверхности эпидермиса. Так, было показано, что *S. epidermidis* способен активировать определённые сигнальные пути врождённого иммунитета в кератиноцитах, индуцируя продукцию антимикробных пептидов, в частности β-дефензинов [16, 24]. β-дефензины являются ключевыми элементами врождённого иммунитета, участвуя в защите хозяина от микробной инвазии. Помимо антимикробного действия, β-дефензины обладают широким спектром иммуномодулирующих свойств, индуцируя продукцию некоторых цитокинов/хемокинов и медиаторов воспаления, а также способствуя пролиферации клеток, ангиогенезу и заживлению ран [25].

Кроме того, T. Iwase и соавт. [26] продемонстрировали, что некоторые клинические изоляты *S. epidermidis* способны ингибировать образование биоплёнок *S. aureus* за счёт продукции сериновой протеазы *S. epidermidis* (Esp). Помимо модуляции врождённого иммунного ответа при инфицировании или повреждении кожи, колонизация *S. epidermidis* способствует развитию адаптивной иммунной системы, в том числе формированию функциональных эффекторных Т-клеток [24].

Несмотря на то что большинство исследований по изучению микробиома кожи были сосредоточены на бактериях, видовое разнообразие грибов на поверхности кожи также велико. Используя молекулярные методы, K. Findley с соавт. [27] идентифицировали более 130 видов грибов, из которых примерно 60 были представителями рода *Malassezia*, включая виды *M. globosa*, *M. restricta* и *M. sympodialis* [27, 28].

Виды *Malassezia* — липофильные микроорганизмы, которые наиболее распространены на себорейных участках кожного покрова. Аналогично бактериям, распространённость *Malassezia* зависит от характеристик среды обитания. Так, *M. globosa* преобладает на спине, затылке и в паховых складках, в то время как *M. restricta* обнаруживается на коже волосистой части головы и в наружном слуховом проходе [29, 30].

Обнаружено, что в отличие от бактерий и грибов, колонизация ДНК-вирусами специфична для конкретного человека, нежели анатомического участка [19]. По данным исследования V. Foulongne и соавт. [31], на коже здорового человека существует большое разнообразие вирусов, включая представителей семейств *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae* и *Circoviridae*, однако физиологическое значение кожного виroma ещё неизвестно и требует дальнейшего изучения.

Всё больше данных свидетельствует о том, что микробиом имеет решающее значение для развития и нормального функционирования иммунной системы кожи. Считается, что дисбактериоз кожи может привести к изменению реактивности иммунной системы и, как следствие, развитию воспалительных заболеваний [32].

МИКРОБИОМ КОЖИ

ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Взаимодействие микроорганизмов между собой играет решающую роль в развитии атопического дерматита. Многочисленные исследования показали, что обострения заболевания связаны с потерей микробного разнообразия и доминированием определённого вида бактерий, чаще всего *S. aureus* [4]. Встречаемость *S. aureus* на коже пациентов с атопическим дерматитом варьирует от 30 до 100%, в то время как у здоровых людей распространённость *S. aureus* составляет около 20% [4, 33]. Интересные данные были получены J.E. Totté с соавт. [34] при метаанализе 95 исследований, посвящённых доли *S. aureus* в микробиоме кожи при атопическом дерматите. Распространённость *S. aureus* на поражённых и видимо неизменённых участках кожи у больных атопическим дерматитом составила 70 и 39% соответственно [34]. Во время обострения доля *S. aureus* резко увеличивается по сравнению с другими резидентными бактериями кожи. Более того, выявлена корреляция между плотностью колонизации *S. aureus* и тяжестью течения заболевания [35].

Суперантигены *S. aureus* являются мощными Т-клеточными активаторами, способствуя высвобождению противовоспалительных цитокинов, что в свою очередь приводит к обострению атопического дерматита [36]. Помимо воздействия на иммунную систему,

некоторые факторы вирулентности *S. aureus* могут нарушать целостность кожного барьера. Так, α -токсин представляет собой цитотоксин, образующий поры в мембранах клеток-хозяина. Кроме того, α -токсин имеет решающее значение при формировании биоплёнок, что в значительной степени затрудняет элиминацию *S. aureus* [37, 38].

Биоплёнки представляют собой сложные микробные сообщества, которые способствуют уклонению патогенных бактерий от иммунного ответа хозяина, а также снижению продукции антимикробных пептидов кератиноцитами [4, 36]. Результаты исследования Н.В. Аллен и соавт. [39] показали, что 85% изолятов *S. aureus* и *S. epidermidis*, выделенных от пациентов с atopическим дерматитом, являлись активными продуцентами биоплёнок.

При обострениях atopического дерматита характерно также увеличение доли других стафилококков, таких как *S. epidermidis* и *S. haemolyticus*. Поскольку эти виды продуцируют антимикробные пептиды и бактериоцины, действие которых направлено на другие штаммы того же вида или близкородственные виды, наблюдается относительное уменьшение количества *Cutibacterium*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Acinetobacter* и *Prevotella* [7, 40].

Представители рода *Malassezia*, являясь частью нормальной микрофлоры кожи, регулярно взаимодействуют с иммунной системой человека. Однако, несмотря на обнаружение антител IgG и IgM к *Malassezia* spp., здоровые люди, как правило, не сенсибилизированы к *Malassezia* spp., в то время как у большинства пациентов с atopическим дерматитом выявляется высокий уровень сенсибилизации к аллергенам *Malassezia* spp. По некоторым данным, от 30 до 80% взрослых, страдающих atopическим дерматитом, имеют положительный результат при проведении прик-теста [40]. Эти данные позволяют предположить, что при развитии atopического дерматита *Malassezia* spp. выступают, скорее, в роли аллергенов, чем инфекционных агентов. Более того, подобные реакции редко встречаются при других аллергических заболеваниях, что указывает на конкретную взаимосвязь между atopическим дерматитом и *Malassezia* spp. [41].

В настоящее время установлено, что люди, страдающие atopическим дерматитом, более подвержены вирусным инфекциям кожи по сравнению со здоровыми лицами. У пациентов с atopическим дерматитом часто наблюдается развитие генерализованных форм герпетической инфекции, контагиозного моллюска и вируса папилломы человека. Известно также, что вирусные инфекции, развивающиеся на фоне atopического дерматита, могут способствовать усилению аллергических реакций за счёт повышения общего и специфического IgE, а также экспрессии Th2-цитокинового профиля [4, 42].

ТОПИЧЕСКАЯ МИКРОБИОМ-НАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Несмотря на то, что терапевтический потенциал модуляции микробиома кожи ещё мало изучен, результаты некоторых исследований выглядят многообещающими. Так, Т. Nakatsuji и соавт. [43] продемонстрировали эффективность трансплантации штаммов *Staphylococcus hominis* и *S. epidermidis* при чрезмерном росте *S. aureus* у больных atopическим дерматитом. Предположительно, уменьшение выраженности симптомов заболевания было обусловлено увеличением продукции антимикробных пептидов.

На сегодняшний день особый интерес в области дерматологии представляют топические пробиотики. Для восстановления микробного баланса у пациентов с atopическим дерматитом успешно применяют эмоленты, содержащие 5% лизат граммотрицательной протеобактерии *Vitreoscilla filiformis*. Считается, что выраженность симптомов заболевания уменьшается благодаря снижению колонизации *S. aureus* и иммуномодулирующему действию увлажняющих средств на кожу [16, 44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на возрастающий интерес мирового научного сообщества к изучению микробиома кожи, механизмы его взаимодействия с организмом человека до конца не изучены. Дальнейшее исследование микробиома кожи и понимание его роли при atopическом дерматите позволят разработать новые методы лечения, направленные на восстановление микробного баланса кожи.

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, О.А. Свитич — концепция исследования, редактирование; М.Б. Потапова — поисково-аналитическая работа, написание статьи. 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 INFORMATION

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. Olsiva, O.A. Svitich — research concept, editing; M.B. Potapova — analytical research, article writing. 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis // *Am J Manag Care*. 2017. Vol. 23, N 8, Suppl. P. 115–123.
2. Weidinger S., Beck L.A., Bieber T., et al. Atopic dermatitis // *Nat Rev Dis Primers*. 2018. Vol. 4, N 1. P. 1. doi: 10.1038/s41572-018-0001-z
3. Nedoszytko B., Reszka E., Gutowska-Owsiak D., et al. Genetic and epigenetic aspects of atopic dermatitis // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 18. P. 6484. doi: 10.3390/ijms21186484
4. Pothmann A., Illing T., Wiegand C., et al. The Microbiome and atopic dermatitis: a review // *Am J Clin Dermatol*. 2019. Vol. 20, N 6. P. 749–761. doi: 10.1007/s40257-019-00467-1
5. Cabanillas B., Brehler A.C., Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 17, N 4. P. 309–315. doi: 10.1097/ACI.0000000000000376
6. Lunjani N., Hlela C., O'Mahony L. Microbiome and skin biology // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 19, N 4. P. 328–333. doi: 10.1097/ACI.0000000000000542
7. Balato A., Cacciapuoti S., Di Caprio R., et al. Human microbiome: composition and role in inflammatory skin diseases // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019. Vol. 67, N 1. P. 1–18. doi: 10.1007/s00005-018-0528-4
8. Grice E.A., Kong H.H., Renaud G., et al. A diversity profile of the human skin microbiota // *Genome Res*. 2008. Vol. 18, N 7. P. 1043–1050. doi: 10.1101/gr.075549.107
9. Kong H.H., Segre J.A. Skin microbiome: looking back to move forward // *J Invest Dermatol*. 2012. Vol. 132, N 3, Pt 2. P. 933–939. doi: 10.1038/jid.2011.417
10. Ivanov I.I., Honda K. Intestinal commensal microbes as immune modulators // *Cell Host Microbe*. 2012. Vol. 12, N 4. P. 496–508. doi: 10.1016/j.chom.2012.09.009
11. Bonté F., Girard D., Archambault J.C., Desmoulière A. Skin changes during ageing // *Subcell Biochem*. 2019. Vol. 91. P. 249–280. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2_10
12. Sanford J.A., Gallo R.L. Functions of the skin microbiota in health and disease // *Semin Immunol*. 2013. Vol. 25, N 5. P. 370–377. doi: 10.1016/j.smim.2013.09.005
13. Воробьева Н.Е., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота кожи женщин репродуктивного возраста в норме и при андрогензависимых дерматозах // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019. Т. 68, № 2. С. 7–16. doi: 10.17816/JOWD6827-16
14. Олисова О.Ю., Владимировна Е.В., Бабушкин А.М. Кожа и солнце // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012. Т. 15, № 6. С. 57–62.
15. Lam T.H., Verzotto D., Brahma P., et al. Understanding the microbial basis of body odor in pre-pubescent children and teenagers // *Microbiome*. 2018. Vol. 6, N 1. P. 213. doi: 10.1186/s40168-018-0588-z
16. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016. № 3. С. 102–109.
17. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010. Vol. 107, N 26. P. 11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107
18. Lunjani N., Satitsuksanoa P., Lukasik Z., et al. Recent developments and highlights in mechanisms of allergic diseases: Microbiome // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 12. P. 2314–2327. doi: 10.1111/all.13634
19. Oh J., Byrd A.L., Park M., et al. Temporal stability of the human skin microbiome // *Cell*. 2016. Vol. 165, N 4. P. 854–866. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.008
20. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A. The human skin microbiome // *Nat Rev Microbiology*. 2018. Vol. 16, N 3. P. 143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
21. Kong H.H., Andersson B., Clavel T., et al. Performing skin microbiome research: a method to the madness // *J Invest Dermatol*. 2017. Vol. 137, N 3. P. 561–568. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.033
22. Kusari A., Han A.M., Schairer D., Eichenfield L.F. Atopic dermatitis: new developments // *Dermatol Clin*. 2019. Vol. 37, N 1. P. 11–20. doi: 10.1016/j.det.2018.07.003
23. Otto M. *Staphylococcus epidermidis* — the 'accidental' pathogen // *Nat Rev Microbiol*. 2009. Vol. 7, N 8. P. 555–567. doi: 10.1038/nrmicro2182
24. Brown M.M., Horswill A.R. *Staphylococcus epidermidis*-Skin friend or foe? // *PLoS Pathog*. 2020. Vol. 16, N 11. P. e1009026. doi: 10.1371/journal.ppat.1009026
25. Chieosilapatham P., Ogawa H., Niyonsaba F. Current insights into the role of human β -defensins in atopic dermatitis // *Clin Exp Immunol*. 2017. Vol. 190, N 2. P. 155–166. doi: 10.1111/cei.13013
26. Iwase T., Uehara Y., Shinji H., et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization // *Nature*. 2010. Vol. 465, N 7296. P. 346–349. doi: 10.1038/nature09074
27. Findley K., Oh J., Yang J., et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin // *Nature*. 2013. Vol. 498, N 7454. P. 367–370. doi: 10.1038/nature12171
28. Thomas C.L., Fernández-Peñas P. The microbiome and atopic eczema: more than skin deep // *Australas J Dermatol*. 2017. Vol. 58, N 1. P. 18–24. doi: 10.1111/ajd.12435
29. Schommer N.N., Gallo R.L. Structure and function of the human skin microbiome // *Trends Microbiol*. 2013. Vol. 21, N 12. P. 660–668. doi: 10.1016/j.tim.2013.10.001

30. Sfriso R., Egert M., Gempeler M., et al. Revealing the secret life of skin — with the microbiome you never walk alone // *Int J Cosmet Sci.* 2020. Vol. 42, N 2. P. 116–126. doi: 10.1111/ics.12594
31. Foulongne V., Sauvage V., Hebert C., et al. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N 6. P. e38499. doi: 10.1371/journal.pone.0038499
32. Yu Y., Dunaway S., Chamber J., et al. Changing our microbiome: probiotics in dermatology // *Br J Dermatol.* 2020. Vol. 182, N 1. P. 39–46. doi: 10.1111/bjd.18088
33. Yoshikawa S.Y., de Lima J.F., Sato M.N., et al. Exploring the role of staphylococcus aureus toxins in atopic dermatitis // *Toxins.* 2019. Vol. 11, N 6. P. 321. doi: 10.3390/toxins11060321
34. Totté J.E., van der Feltz W.T., Hennekam M., et al. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis // *Br J Dermatol.* 2016. Vol. 175, N 4. P. 687–695. doi: 10.1111/bjd.14566
35. Aguilera A.C., Dagher I.A., Kloepfer K.M. Role of the microbiome in allergic disease development // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020. Vol. 20, N 9. P. 44. doi: 10.1007/s11882-020-00944-2
36. Gavrilova T. Immune dysregulation in the pathogenesis of atopic dermatitis // *Dermatitis.* 2018. Vol. 29, N 2. P. 57–62. doi: 10.1097/DER.0000000000000340
37. Литусов Н.В. Грамположительные аэробные кокки. Иллюстрированное учебное пособие. Екатеринбург, 2016. 89 с.
38. Paller A.S., Kong H.H., Seed P., et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2019. Vol. 143, N 1. P. 26–35. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.015
39. Allen H.B., Vaze N.D., Choi C., et al. The presence and impact of biofilm-producing staphylococci in atopic dermatitis // *JAMA Dermatol.* 2014. Vol. 150, N 3. P. 260–265. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8627
40. Glatz M., Bosshard P.P., Hoetzenecker W., Schmid-Grendelmeier P. The role of malassezia spp. in atopic dermatitis // *J Clin Med.* 2015. Vol. 4, N 6. P. 1217–1228. doi: 10.3390/jcm4061217
41. White T.C., Findley K., Dawson T.L., et al. Fungi on the skin: dermatophytes and Malassezia // *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014. Vol. 4, N 8. P. a019802. doi: 10.1101/cshperspect.a019802
42. Ong P.Y., Leung D.Y. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016. Vol. 51, N 3. P. 329–337. doi: 10.1007/s12016-016-8548-5
43. 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
44. Myles I.A., Earland N.J., Anderson E.D., et al. First-in-human topical microbiome transplantation with Roseomonas mucosa for atopic dermatitis // *JCI Insight.* 2018. Vol. 3, N 9. P. e120608. doi: 10.1172/jci.insight.120608

REFERENCES

1. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care.* 2017;23(8 Suppl):S115–S123.
2. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):1. doi: 10.1038/s41572-018-0001-z
3. Nedoszytko B, Reszka E, Gutowska-Owsiak D, et al. Genetic and epigenetic aspects of atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6484. doi: 10.3390/ijms21186484
4. Pothmann A, Illing T, Wiegand C, et al. The microbiome and atopic dermatitis: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(6):749–761. doi: 10.1007/s40257-019-00467-1
5. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(4):309–315. doi: 10.1097/ACI.0000000000000376
6. Lunjani N, Hlela C, O'Mahony L. Microbiome and skin biology. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(4):328–333. doi: 10.1097/ACI.0000000000000542
7. Balato A, Cacciapuoti S, Di Caprio R, et al. Human microbiome: composition and role in inflammatory skin diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2019;67(1):1–18. doi: 10.1007/s00005-018-0528-4
8. Grice EA, Kong HH, Renaud G, et al. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res.* 2008;18(7):1043–1050. doi: 10.1101/gr.075549.107
9. Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):933–939. doi: 10.1038/jid.2011.417
10. Ivanov II, Honda K. Intestinal commensal microbes as immune modulators. *Cell Host Microbe.* 2012;12(4):496–508. doi: 10.1016/j.chom.2012.09.009
11. Bonté F, Girard D, Archambault JC, Desmoulière A. Skin changes during ageing. *Subcell Biochem.* 2019;91:249–280. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2_10
12. Sanford JA, Gallo RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin Immunol.* 2013;25(5):370–377. doi: 10.1016/j.smim.2013.09.005
13. Vorobyova NE, Shipitsyna EV, Savicheva AM. Skin microbiota in women of reproductive age in norm and androgen-dependent dermatoses. *J Obstetrics Women's Dis.* 2019;68(2):7–16. (In Russ). doi: 10.17816/JOWD6827-16
14. Olisova OY, Vladimirova EV, Babushkin AM. The skin and the sun. *Russ J Skin Ven Dis.* 2012;15(6):57–62. (In Russ).
15. Lam TH, Verzotto D, Brahma P, et al. Understanding the microbial basis of body odor in pre-pubescent children and teenagers. *Microbiome.* 2018;6(1):213. doi: 10.1186/s40168-018-0588-z
16. Araviyskaya ER, Sokolovsky EV. Microbiome: a new era in the study of healthy and pathologically altered skin. *Bulletin Dermatol Venereol.* 2016;3:102–109.
17. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(26):11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107
18. Lunjani N, Satitsuksanoa P, Lukasik Z, et al. Recent developments and highlights in mechanisms of allergic diseases: Microbiome. *Allergy.* 2018;73(12):2314–2327. doi: 10.1111/all.13634
19. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiology.* 2018;16(3):143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157

20. Oh J, Byrd AL, Park M, et al. Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell*. 2016;165(4):854–866. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.008
21. Kong HH, Andersson B, Clavel T, et al. Performing skin microbiome research: a method to the madness. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):561–568. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.033
22. Kusari A, Han AM, Schairer D, Eichenfield LF. Atopic dermatitis: new developments. *Dermatol Clin*. 2019;37(1):11–20. doi: 10.1016/j.det.2018.07.003
23. Otto M. Staphylococcus epidermidis—the ‘accidental’ pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(8):555–567. doi: 10.1038/nrmicro2182
24. Brown MM, Horswill AR. Staphylococcus epidermidis—Skin friend or foe? *PLoS Pathog*. 2020;16(11):e1009026. doi: 10.1371/journal.ppat.1009026
25. Chieosilapatham P, Ogawa H, Niyonsaba F. Current insights into the role of human β -defensins in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*. 2017;190(2):155–166. doi: 10.1111/cei.13013
26. Iwase T, Uehara Y, Shinji H, et al. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature*. 2010;465(7296):346–349. doi: 10.1038/nature09074
27. Findley K, Oh J, Yang J, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*. 2013;498(7454):367–370. doi: 10.1038/nature12171
28. Thomas CL, Fernández-Peñas P. The microbiome and atopic eczema: More than skin deep. *Australas J Dermatol*. 2017;58(1):18–24. doi: 10.1111/ajd.12435
29. Schommer NN, Gallo RL. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends Microbiol*. 2013;21(12):660–668. doi: 10.1016/j.tim.2013.10.001
30. Sfriso R, Egert M, Gempeler M, et al. Revealing the secret life of skin — with the microbiome you never walk alone. *Int J Cosmet Sci*. 2020;42(2):116–126. doi: 10.1111/ics.12594
31. Foulongne V, Sauvage V, Hebert C, et al. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PLoS One*. 2012;7(6):e38499. doi: 10.1371/journal.pone.0038499
32. Yu Y, Dunaway S, Chamber J, et al. Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *Br J Dermatol*. 2020;182(1):39–46. doi: 10.1111/bjd.18088
33. Yoshikawa SY, de Lima JF, Sato MN, et al. Exploring the role of staphylococcus aureus toxins in atopic dermatitis. *Toxins*. 2019;11(6):321. doi: 10.3390/toxins11060321
34. Totté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, et al. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):687–695. doi: 10.1111/bjd.14566
35. Aguilera AC, Dagher IA, Kloepfer KM. Role of the microbiome in allergic disease development. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(9):44. doi: 10.1007/s11882-020-00944-2
36. Gavrilo T. Immune dysregulation in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Dermatitis*. 2018;29(2):57–62. doi: 10.1097/DER.0000000000000340
37. Litusov NV. Grampolozhitelnye aerobnye kokki. Illustrated textbook. Ekaterinburg; 2016. 89 p. (In Russ).
38. Paller AS, Kong HH, Seed P, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):26–35. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.015
39. Allen HB, Vaze ND, Choi C, et al. The presence and impact of biofilm-producing staphylococci in atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2014;150(3):260–265. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8627
40. Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, Schmid-Grendelmeier P. The role of malassezia spp. in atopic dermatitis. *J Clin Med*. 2015;4(6):1217–1228. doi: 10.3390/jcm4061217
41. White TC, Findley K, Dawson TL, et al. Fungi on the skin: dermatophytes and Malassezia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(8):a019802. doi: 10.1101/cshperspect.a019802
42. Ong PY, Leung DY. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(3):329–337. doi: 10.1007/s12016-016-8548-5
43. 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
44. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with Roseomonas mucosa for atopic dermatitis. *JCI Insight*. 2018;3(9):e120608. doi: 10.1172/jci.insight.120608

ОБ АВТОРАХ

* **Потапова Мария Борисовна**, аспирант;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9647-1322>;
e-mail: ptpv.msh@gmail.com

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

Свитич Оксана Анатольевна, д.м.н., член-корр. РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>;
eLibrary SPIN: 8802-5569;
e-mail: svitichoa@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

* **Mariia B. Potapova**, MD, Graduate Student;
address: 8 buil. 2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9647-1322>;
e-mail: ptpv.msh@gmail.com

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

Oxana A. Svitich, MD, Dr. Sci. (Med.),
Corresponding Member of Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>;
eLibrary SPIN: 8802-5569;
e-mail: svitichoa@yandex.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv88864>

Оригинальное исследование

Сравнительное исследование эффективности комбинированной терапии витилиго метотрексатом в сочетании со средневолновой узкополосной терапией УФБ-311 нм и монотерапии УФБ-311 нм

А.Р. Тавитова, К.М. Ломоносов

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Витилиго, полифакторное хроническое приобретённое заболевание с генетической предрасположенностью, возникает вследствие деструкции меланоцитов кожи и характеризуется возникновением очагов депигментации. Несмотря на то, что появляются новые методы терапии, актуальных схем лечения, которые бы гарантировали положительный результат, в том числе остановку прогрессирования процесса, репигментацию, не существует. В связи с этим целесообразен поиск средств, оказывающих иммуносупрессивное действие.

Цель — клиническая оценка эффективности применения метотрексата в сочетании с УФБ-311 нм и монотерапии УФБ-311 нм при витилиго.

Материал и методы. В исследование включено 77 пациентов, страдающих прогрессирующим витилиго. Все пациенты разделены на две группы. Курс терапии метотрексатом в сочетании с УФБ-терапией назначен 39 больным, монотерапия УФБ-311 нм — 38. Площадь поражения относительно площади поверхности тела оценивали с помощью индекса VES (Vitiligo extent score — оценка степени выраженности витилиго) на витилиго-калькуляторе. Влияние заболевания на качество жизни оценивали с помощью дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Продолжительность исследования составила 6 мес.

Результаты. Пациенты, включённые в исследование, разделены на две группы случайным образом. В группе I было 39 пациентов, в группе II — 38. Из 77 пациентов исследование завершили 76: 1 пациент был исключён в связи с развитием нежелательных явлений в виде повышения уровня печёночных трансаминаз на фоне терапии метотрексатом. Среди пациентов, получавших комбинированную терапию метотрексатом в сочетании со средневолновой узкополосной терапией УФБ-311 нм, отмечалось более выраженное снижение процента депигментации относительно площади поверхности тела. Пациенты данной группы продемонстрировали также наиболее активную положительную динамику дерматологического индекса качества жизни, чем пациенты, получавшие исключительно фототерапию.

Заключение. Проведённое исследование продемонстрировало хорошую клиническую эффективность препарата. Малые дозы метотрексата положительно влияют на переносимость лекарственного средства и препятствуют развитию побочных эффектов, что даёт возможность длительно воздействовать на патогенетические механизмы, стабилизируя кожный процесс.

Ключевые слова: витилиго; лечение витилиго; аутоиммунитет; иммуносупрессивные препараты; метотрексат.

Для цитирования:

Тавитова А.Р., Ломоносов К.М. Сравнительное исследование эффективности комбинированной терапии витилиго метотрексатом в сочетании со средневолновой узкополосной терапией УФБ-311 нм и монотерапии УФБ-311 нм // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 5. С. 451–459. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv88864>

Рукопись получена: 22.11.2021

Рукопись одобрена: 02.12.2021

Опубликована: 18.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv88864>

Original study

Comparative study of the effectiveness of combination therapy of vitiligo with methotrexate in combination with medium-wave narrow-band therapy UVB-311 nm and monotherapy UVB-311 nm

Alana R. Tavitova, Konstantin M. Lomonosov

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Vitiligo, a multifactorial chronic acquired disease with a genetic predisposition, occurs due to the destruction of melanocytes of the skin and is characterized by the appearance of foci of depigmentation. Despite the fact that new therapies are emerging, there are no actual treatment regimens that would guarantee a positive result, including stopping the progression of the process, repigmentation. In this regard, it is advisable to search for drugs that have an immunosuppressive effect.

AIMS: Clinical evaluation of the effectiveness of methotrexate in combination with UVB-311 nm and UVB-311 nm monotherapy in vitiligo.

MATERIALS AND METHODS: 77 patients suffering from progressive vitiligo were included in this study. All patients were divided into 2 groups. A course of methotrexate therapy in combination with UV therapy was prescribed to 39 patients, UVB-311 nm monotherapy was performed in 38 patients. The lesion area relative to the body surface area was estimated using the VES index (Vitiligo extent score) on the vitiligo calculator. The effect of the disease on the quality of life was assessed using the Dermatology Life Quality Index (DLQI). The duration of the study was 6 months.

RESULTS: The patients included in the study were divided into two groups randomly. There were 39 patients in group I, 38 in group II. 76 out of 77 patients completed it: 1 patient was excluded due to increased hepatic transaminases during methotrexate therapy. Among patients receiving combination therapy with methotrexate in combination with medium-wave narrow-band therapy UVB-311 nm, there was a more pronounced decrease in the percentage of depigmentation relative to the body surface area. And also patients of this group demonstrated the most active positive dynamics of the Dermatology Life Quality Index than patients who received only phototherapy.

CONCLUSIONS: The study demonstrated good clinical efficacy of the drug. Small doses of methotrexate have a positive effect on the tolerability of the drug and prevent the development of side effects, which makes it possible to influence pathogenetic mechanisms for a long time, stabilizing the skin process.

Keywords: vitiligo; treatment of vitiligo; autoimmunity; immunosuppressive drugs; methotrexate.

For citation:

Tavitova AR, Lomonosov KM. Comparative study of the effectiveness of combination therapy of vitiligo with methotrexate in combination with medium-wave narrow-band therapy UVB-311 nm and monotherapy UVB-311 nm. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(5):451–459. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv88864>

Received: 22.11.2021

Accepted: 02.12.2021

Published: 18.12.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Витилиго — полифакторное хроническое приобретённое заболевание с генетической предрасположенностью, возникающее вследствие деструкции меланоцитов кожи с возникновением характерных очагов депигментации [1–3].

Заболеваемость витилиго охватывает около 4% общей популяции и 0–2,16% детского населения [4, 5]. Заболеваемость не зависит от пола, возраста, но чаще диагностируется до 30 лет [6].

Значимыми в этиопатогенезе витилиго считаются генетическая и аутоиммунная теории. Наиболее признанной является аутоиммунная теория развития заболевания, в связи с чем при распространённости и прогрессировании процесса требуется назначение системных иммуносупрессивных средств. К иммуносупрессорам, включённым во все современные клинические рекомендации, относятся системные глюкокортикоиды. Однако в связи с известными противопоказаниями и побочными эффектами препаратов данной группы ведётся поиск альтернативных методов терапии, которые послужили бы безопасной и эффективной заменой глюкокортикоидам. Имеются данные о применении таких иммунодепрессантов, как ингибиторы янус-киназы, генно-инженерные препараты, азатиоприн; опубликованы также единичные данные о терапии витилиго метотрексатом.

МЕТОТРЕКСАТ

Метотрексат — цитостатический противоопухолевый препарат, антагонист фолиевой кислоты, оказывающий иммуносупрессивное действие. Метотрексат впервые был синтезирован в 1940-х годах американскими учёными С. Фарбером (Sidney Farber) и Й. Суббаро (Yellapragada Subbarow) для лечения острого миелобластного лейкоза, а в наши дни активно применяется не только при онкологических заболеваниях, но и в дерматологической практике. Основным эффектом препарата обусловлен процессами полиглутаминирования и образования метаболитов, в том числе полиглутамата, который ингибирует синтез дигидрофолатредуктазы, а вследствие этого и тимидилата, предотвращая синтез пиримидина. Полиглутамат подавляет синтез AICAR (5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид), что способствует снижению продукции пуринов. Метотрексат истощает запасы фолата внутри клеток, нарушая их деление, что обеспечивает его антипролиферативное действие [7]. Не менее важными являются противовоспалительный и иммуносупрессивный эффекты метотрексата, обусловленные высвобождением аденозина в процессе полиглутаминирования. Аденозин — эндогенный нуклеозид, один из основных медиаторов воспаления, контролирующий иммунный ответ. Его концентрация

повышается при различных патофизиологических состояниях, в том числе при воспалении [8]. Учёными описан аденозинопосредованный механизм действия метотрексата при применении в малых дозах. Аденозин приводит к подавлению активности Т-хелперов 1-го типа и активации Т-хелперов 2-го типа, вследствие чего ингибируется синтез макрофагами и моноцитами цитокинов (в том числе интерлейкинов, фактора некроза опухоли) [9–13].

В связи с аутоиммунной природой витилиго имеются попытки применения метотрексата при данном заболевании. А.С. Garza-Mayers и соавт. [14] проведено клиническое испытание и описаны случаи положительной динамики при терапии метотрексатом быстропрогрессирующего витилиго, характеризующегося торпидностью к ранее проводимой терапии, в том числе системными глюкокортикоидами и фототерапией. Начальная доза метотрексата — 10 мг/нед с постепенным увеличением до 17,5 мг под лабораторным контролем функции печени. В течение 6 нед отмечалась значительная репигментация без неблагоприятных реакций на терапию [14].

Н. Singh и соавт. [15] было проведено сравнительное исследование терапии больных витилиго иммуносупрессивными препаратами: 1-я группа принимала таблетки метотрексата в дозе 10 мг/нед, 2-я — таблетки дексаметазона по 2,5 мг/нед 2 дня подряд. Пациенты проходили лечение в течение 24 нед. Результаты исследования показали, что оба препарата одинаково эффективны, положительная динамика в виде репигментации или стабилизации процесса отмечалась у 75–80% пациентов [15].

Однако во всех наблюдениях эффективность метотрексата оценивалась на небольшой выборке пациентов. В связи с этим нами было принято решение сравнить клиническую эффективность средневолновой узкополосной терапии УФБ-311 нм (фототерапия, при которой используется ультрафиолетовое излучение спектра Б с длиной волны 311 нм) в качестве монотерапии и в сочетании с метотрексатом, а также разработать безопасную и эффективную схему применения метотрексата.

Цель исследования — изучить влияние метотрексата на стабилизацию и репигментацию очагов витилиго.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное исследование.

Критерии соответствия

Условиями включения в исследование были возраст от 18 до 70 лет; установленный диагноз «Прогрессирующее витилиго с различной давностью процесса»; отсутствие беременности и лактации; отсутствие сопутствующей патологии (тромбоцитопения, анемия, нарушение

Таблица 1. Дерматологический индекс качества жизни**Table 1.** Dermatological Quality of Life Index

Всего баллов	Объяснение
0–1	Не воздействует на жизнь пациента
2–5	Незначительное воздействие на жизнь пациента
6–10	Умеренное воздействие на жизнь пациента
11–20	Очень сильное воздействие на жизнь пациента
21–30	Чрезвычайно сильное воздействие на жизнь пациента

функции почек и печени, в том числе стойкое повышение активности «печёночных» трансаминаз неясной этиологии); отсутствие гиперчувствительности к метотрексату или другим компонентам препарата в анамнезе; исключение одновременного применения с нестероидными противовоспалительными препаратами, барбитуратами, сульфаниламидами, кортикостероидами, тетрациклинами (усиливают и пролонгируют действие метотрексата), а также непрямыми антикоагулянтами — производными кумарина или индандиола (усиливают действие, риск кровотечения).

Пациенты, получавшие курс фототерапии в срок менее 1 года до начала исследования, в исследование не включались.

Условия проведения

Исследование проведено на базе кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва).

Продолжительность исследования

Клиническую эффективность терапии в течение первого месяца оценивали еженедельно, затем 1 раз в 4 нед. Ближайшие результаты лечения анализировали спустя 4 мес после завершения исследования. На фоне проводимой терапии состояние периферической крови контролировали на первом месяце еженедельно, затем 1 раз в 2 нед. В биохимическом анализе крови определяли концентрацию аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, билирубина, креатинина, в клиническом — концентрацию лейкоцитов и тромбоцитов.

Описание медицинского вмешательства

Схема терапии. В ходе исследования больные группы I получали метотрексат в сочетании со средневолновой узкополосной терапией УФБ-311 нм (3 сеанса в неделю). Использовали малые дозы метотрексата — 10 мг 1 раз/нед на протяжении 6 мес. Курсовая доза составила 240 мг. Для минимизации побочных и нежелательных явлений на протяжении всего курса терапии пациентам была назначена фолиевая кислота по 5 мг/сут, кроме дня получения метотрексата.

В группе II проводили средневолновую узкополосную терапию УФБ-311 нм по методике трёхкратного облучения в неделю. Курс состоял из 20 процедур. Всего пациенты получили 2 курса с интервалом 30 дней. Лечение начинали с дозировки УФБ-лучей 0,1 Дж/см² с постепенным наращиванием дозы на 0,1 Дж/см² на каждую последующую процедуру.

Оценка динамики исследуемых показателей. Площадь поражения относительно площади поверхности тела оценивали с помощью индекса VES (Vitiligo extent score — оценка степени выраженности витилиго) на витилиго-калькуляторе. В онлайн-приложении для 19 различных участков кожного покрова необходимо было выбрать тот вариант, который соответствует размерам депигментации у исследуемого. Принцип подсчёта заключался в автоматизированном суммировании площади поражённых участков с дальнейшим определением процентного соотношения общей площади очагов депигментации к площади поверхности тела. N. van Geel и соавт. [16] провели сравнительный анализ между шкалами VES (Vitiligo Extent Score) и VASI (Vitiligo Area Scoring Index): VES продемонстрировала наибольшую надёжность, достоверность и удобство, чем VASI.

Влияние заболевания на качество жизни оценивали с помощью дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Все пациенты самостоятельно заполняли анкеты из 10 вопросов. Каждый вопрос предусматривал следующие баллы: 3 балла — очень сильно/очень часто, 2 балла — сильно/часто, 1 балл — несильно/немного, 0 — совсем нет. Отсутствие ответа на вопрос оценивалось в 0 баллов. При двух пропущенных ответах анкета аннулировалась. Баллы за каждый из 10 ответов суммировались. Возможное максимальное число баллов — 30. Интерпретация суммированных баллов представлена в **табл. 1**.

Методы регистрации исходов

Фотодокументацию осуществляли с помощью цифровой фотокамеры под естественным и искусственным освещением. Съёмку пациентов осуществляли до и после проведённого курса терапии.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета от 06.10.2020, протокол № 04-20. Всеми пациентами, принявшими участие в исследовании, было подписано добровольное информированное согласие, одобренное этическим комитетом. До подписания согласия пациентам предоставлялось достаточное количество времени для ознакомления с информацией о методиках обследования и предстоящих курсах терапии.

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Таблица 2. Описательные статистики продолжительности заболевания в обеих группах**Table 2.** Descriptive statistics of disease duration in both groups

Показатель	Продолжительность заболевания, лет		Критерий сравнения групп*	p-значение критерия двустороннее
	Группа I	Группа II		
Минимум	1	0,5	-	-
Максимум	35	30	-	-
Среднее с 95% ДИ	₆ 8 ₁₀	₄ 5 ₇	t-критерий Стьюдента	0,113
Стандартное отклонение	7,4	5,5	F-критерий	0,373
Медиана	₅ 6 ₁₀	₄ 4 ₇	U-критерий Манна–Уитни	0,072
Коэффициент вариации, %	94,8	_{64,0} 102,3 _{126,0}	Критерий Флигнера–Киллина	0,957

Для анализа использованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе процедур бутстрепа и Монте-Карло. Для статистического описания количественных показателей проверяли также их согласие с нормальным распределением и оценивали средние значения и медианы с 95% ДИ. Линейные регрессионные модели для абсолютных изменений показателей VES и ДИКЖ получены методом наименьших квадратов. Адекватность моделей проверена на основе анализа остатков.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 77 пациентов, страдающих прогрессирующим витилиго. Прогрессирование процесса проявлялось увеличением очагов витилиго в размерах и появлением новых пятен.

Все пациенты были разделены на 2 группы случайным образом с помощью генератора случайных чисел. Статистически значимых различий по полу, возрасту, длительности заболевания и распространённости процесса между двумя группами не было. Курс терапии метотрексатом в сочетании с УФБ-терапией был назначен 39 больным, монотерапия УФБ-311 нм — 38 пациентам. Из 77 больных, включённых в исследование, 42 было женского пола, 35 — мужского.

Прогрессирование процесса от 4 до 6 мес отмечали 36 пациентов, от 2 до 4 мес — 24, менее 2 мес — 17. Длительность заболевания к моменту обращения составила в среднем 7 (5–10) лет. У 37 пациентов заболевание дебютировало в возрасте до 20 лет, у 27 — от 20 до 30 лет, у 13 — в возрасте старше 30 лет.

О наличии витилиго у близких родственников сообщили 10 из 77 пациентов, 39 пациентов связывали возникновение заболевания с перенесённым психоэмоциональным стрессом, 7 считают, что витилиго возникло

вследствие длительной инсоляции, 21 пациент затруднился назвать возможную причину развития болезни.

У 32 из 77 пациентов имелись сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, сахарный диабет, хронический гастрит, аутоиммунный тиреозит.

Все пациенты ранее получали лечение по стандартным схемам, в том числе и наружную терапию: применялись ингибиторы кальциневрина и топические кортикостероиды. Системные кортикостероиды в виде пульс-терапии малыми дозами получали 18 пациентов, однако положительной динамики либо не отмечалось, либо эффект был непродолжительным, и за ним следовал рецидив. Фототерапия за всё время существования болезни проводилась 35 пациентам, включённым в исследование, при этом у большинства пациентов прогрессирование кожного процесса было приостановлено, а тенденцию к репигментации отметили 27 пациентов.

На протяжении 6 мес исследуемые обязывались принимать лишь те лекарственные средства, которые предложены нами.

Результаты клинической оценки эффективности метотрексата в лечении витилиго

Полученные в проведённом исследовании результаты основаны на обследовании двух групп пациентов с верифицированным витилиго. Данные **табл. 2** показывают, что пациенты в разных группах не различаются по продолжительности заболевания. Кроме того, p-значение перестановочного критерия Андерсона–Дарлинга для продолжительности заболевания составляет 0,069, что также свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий при распределении пациентов по группам в зависимости от продолжительности заболевания.

После проведённого курса терапии в группе I у 37 пациентов (94,8%) прогрессирование депигментации было остановлено, кожный процесс стабилизировался, появления новых очагов не зафиксировано.

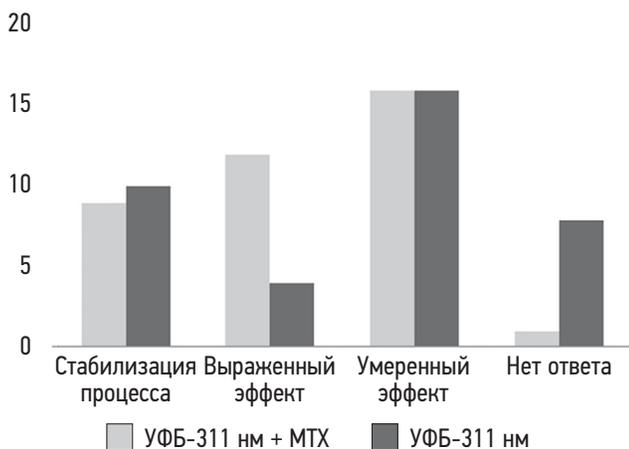


Рис. 1. Ответ на проводимую терапию среди пациентов групп I и II.

Fig. 1. Response to ongoing therapy among patients of groups I and II.

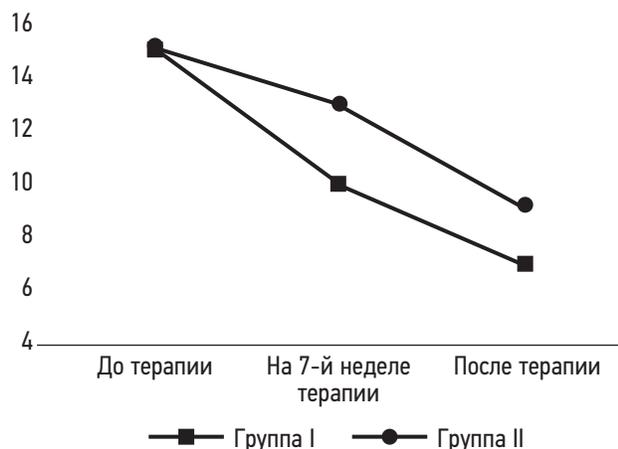


Рис. 2. Дерматологический индекс качества жизни до, в процессе и после терапии в группах I и II.

Fig. 2. Dermatological index of quality of life before, during and after therapy in groups I and II.

В 28 случаях из 37 отмечалась тенденция к репигментации поражённых очагов: 12 пациентов продемонстрировали выраженный, а 16 — умеренный положительный эффект. Ответа на проводимую терапию не удалось достичь у 1 пациента, ещё 1 был исключён из исследования в связи с развитием нежелательных реакций в процессе терапии в виде увеличения печёночных трансаминаз более чем в 2 раза после 6-й инъекции метотрексата в дозе 10 мг.

Среди пациентов группы II ответ на лечение после двух курсов фототерапии получен в 30 (78,9%) случаях. Тенденция к репигментации отмечалась у 20 больных, из них у 4 получен выраженный, а у 16 — умеренный положительный эффект. В 8 случаях в процессе терапии отмечалось появление новых очагов депигментации (рис. 1).

Оценка степени выраженности витилиго

Площадь поражения до и после курса терапии сравнивалась с помощью индекса VES на витилиго-калькуляторе. До начала терапии площадь поражения

варьировала от 2,47 до 36,72% в группе I и от 2,51 до 35,92% в группе II. После проведённого лечения у пациентов группы I площадь поражения не превышала 18,31%, в группе II — 26,71%. В обеих группах отмечалась положительная корреляция VES с длительностью заболевания.

Дерматологический индекс качества жизни

Средний балл ДИКЖ в обеих группах до начала лечения составил 15 (диапазон 9–21), при этом максимальный балл чаще всего выбирался для пунктов 2 (неловкость и стыд за состояние кожи), 4 (влияние на выбор одежды), а минимальный — для пункта 1 (зуд, жжение, болезненность). На 7-й нед терапии в группе I средний балл ДИКЖ равнялся 10 баллам, во II — 13 баллам. После проведённой терапии ДИКЖ в группе I в среднем составлял 7 баллов (диапазон 4–10), во II — 9 баллов (диапазон 6–12); рис. 2.

До и после лечения между VES и ДИКЖ наблюдалась тесная прямая корреляционная взаимосвязь (табл. 3).

Таблица 3. Коэффициенты корреляции с доверительными интервалами в группе I и II

Table 3. Correlation coefficients with confidence intervals in group I and II

Признаки		Ранговый коэффициент корреляции Спирмена		Примечание о связи
		Коэффициент, r , с 95% ДИ	p -значение	
VES (группа I до лечения)	ДИКЖ (группа I до лечения)	0,79 0,90 _{0,95}	$9,1 \cdot 10^{-15}$	Прямая тесная
VES (группа I после лечения)	ДИКЖ (группа I после лечения)	0,74 0,87 _{0,93}	$9,4 \cdot 10^{-13}$	Прямая тесная
VES (группа II до лечения)	ДИКЖ (группа II до лечения)	0,82 0,92 _{0,97}	$1,8 \cdot 10^{-16}$	Прямая тесная
VES (группа II после лечения)	ДИКЖ (группа II после лечения)	0,80 0,90 _{0,95}	$8,0 \cdot 10^{-15}$	Прямая тесная

Клинические наблюдения пациентов, получавших комплексную терапию (метотрексат + УФБ-311 нм) до и после лечения

На **рис. 3** представлен фотоотчёт о пациентах, получивших курс терапии метотрексатом в сочетании с УФБ-311 нм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была проанализирована публикационная активность по витилиго с 1973 по 2021 г. Анализ позволил сделать вывод, что в последние годы неуклонно растёт интерес научного сообщества к данному заболеванию. Для достижения стойкого эффекта от терапии испытываются различные методики, препараты и изучается их влияние на патогенетические механизмы развития витилиго. Неоспоримой является аутоиммунная теория возникновения витилиго, в связи с чем необходим поиск новых иммуносупрессивных методов терапии заболевания.

Метотрексат оказывает ингибирующее действие на секрецию цитокинов, имеющих ключевую роль в патогенезе витилиго, а также подавляет активацию NF-κB через высвобождение аденозина, что обеспечивает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие препарата. В данном исследовании продемонстрированы положительный клинический потенциал метотрексата, а также безопасность его применения и хорошая переносимость. Зафиксирована корреляция между эффективностью проводимой терапии и длительностью заболевания: наиболее выраженного эффекта удалось достичь у больных, страдающих витилиго не более 5 лет. Ответа на проводимую терапию не было у пациентов с длительностью заболевания более 10 лет.

Подтверждена эффективность обоих методов лечения, однако комплексная терапия с применением метотрексата позволяет добиться лучшей репигментации очагов витилиго и в более короткий срок, чем монофототерапия. Пациенты обеих групп показали снижение показателей VES, однако наиболее активное снижение отмечалось у пациентов группы I.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метотрексат является перспективным препаратом в лечении витилиго. Проведённое научное исследование продемонстрировало хорошую клиническую эффективность препарата. Малые дозы метотрексата положительно влияют на переносимость лекарственного средства и препятствуют развитию побочных эффектов, что даёт возможность длительно воздействовать на патогенетические механизмы, стабилизируя кожный процесс.



Рис. 3. Фоторегистрация пациентов: *a* — прогрессирующее витилиго до терапии; *b* — после проведённого курса терапии (метотрексат + УФБ-311 нм).

Fig. 3. Photoregistration of patients: *a* — progressive vitiligo before therapy; *b* — after the course of therapy (methotrexate + UVB-311 nm).

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.М. Ломоносов* — концепция исследования, редактирование; *А.Р. Тавитова* — сбор и обработка материала, написание текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ЛИТЕРАТУРА

1. Taieb A., Picardo M. Clinical practice. Vitiligo // *New Eng J Med*. 2009. Vol. 360, N 17. P. 1788–1788. doi: 10.1056/nejmc090205
2. Олисова О.Ю., Андреева Е.В. Еще раз о проблеме гиперпигментации // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014. № 2. С. 20–24.
3. Олисова О.Ю., Владимировна Е.В., Бабушкин А.М. Кожа и солнце // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012. № 6. С. 57–62.
4. Krüger C., Schallreuter K.U. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults // *Int J Dermatol*. 2012. Vol. 51, N 10. P. 1206–12120. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05377.x
5. Рахимов У.С., Мухамадиева К.М., Исмагуллоева С.С. Нейровегетативные нарушения в патогенезе витилиго // *Вестник Авиценны*. 2017. Т. 19, № 4. С. 550–555. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-4-550-555
6. Hexsel C.L., Eide M.J., Johnson C.C., et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer in a cohort of patients with vitiligo // *J Am Acad Dermatol*. 2009. Vol. 60, N 6. P. 929–933. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.033
7. Chan E.S., Cronstein B.N. Methotrexate — how does it really work? // *Nat Rev Rheumatol*. 2010. Vol. 6, N 3. P. 175–178. doi: 10.1038/nrrheum.2010.5
8. Haskó G., Linden J., Cronstein B., Pacher P. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases // *Nat Rev Drug Discov*. 2008. Vol. 7, N 9. P. 759–770. doi: 10.1038/nrd2638

REFERENCES

1. Taieb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. *New Eng J Med*. 2009;360(17):1788–1788. doi: 10.1056/nejmc090205
2. Olishova OY, Andreeva EV. Once more about hyperpigmentation. *Russ J Skin Ven Dis*. 2014;(2):20–24. (In Russ).
3. Olishova OYu, Vladimirova EV, Babushkin AM. The skin and the sun. *Russ J Skin Ven Dis*. 2012;(6):57–62. (In Russ).
4. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1206–12120. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05377.x
5. Rakhimov US, Mukhamadieva KM, Ismatulloeva SS. Neurovegetative disorders in vitiligo pathogenesis.

ADDITIONAL INFORMATION

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.M. Lomonosov* — research concept, editing; *A.R. Tavitova* — collection and processing of material, writing 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.

9. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexate // *Rheum Dis Clin North Am*. 1997. Vol. 23, N 4. P. 739–755. doi: 10.1016/s0889-857x(05)70358-6
10. Насонов Е.Л. Метотрексат: перспективы применения в ревматологии. Москва: Филоматис, 2005. 200 с.
11. Haskó G., Cronstein B.N. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity // *Trends Immunol*. 2004. Vol. 25, N 1. P. 33–39. doi: 10.1016/j.it.2003.11.003
12. Сускова В.С., Пинсон И.Я., Олисова О.Ю. Иммунопатогенез псориаза // *Клиническая дерматология и венерология*. 2006. Т. 4, № 1. С. 68–70.
13. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза // *Русский медицинский журнал*. 2015. Т. 23, № 9. С. 483–484.
14. Garza-Mayers A.C., Kroshinsky D. Low-dose Methotrexate for vitiligo // *J Drugs Dermatol*. 2017. Vol. 16, N 7. P. 705–706.
15. Singh H., Kumaran M.S., Bains A., Parsad D. A randomized comparative study of oral corticosteroid minipulse and low-dose oral methotrexate in the treatment of unstable vitiligo // *Dermatology*. 2015. Vol. 231, N 3. P. 286–290. doi: 10.1159/000433424
16. Van Geel N., Lommerts J., Bekkenk M., et al. Development and Validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an International Collaborative Initiative // *J Invest Dermatol*. 2016. Vol. 136, N 5. P. 978–984. doi: 10.1016/j.jid.2015.12.040

1. Taieb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. *New Eng J Med*. 2009;360(17):1788–1788. doi: 10.1056/nejmc090205
2. Olishova OY, Andreeva EV. Once more about hyperpigmentation. *Russ J Skin Ven Dis*. 2014;(2):20–24. (In Russ).
3. Olishova OYu, Vladimirova EV, Babushkin AM. The skin and the sun. *Russ J Skin Ven Dis*. 2012;(6):57–62. (In Russ).
4. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1206–12120. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05377.x
5. Rakhimov US, Mukhamadieva KM, Ismatulloeva SS. Neurovegetative disorders in vitiligo pathogenesis. *Avicenna's Bulletin*. 2017;19(4):550–555. (In Russ). doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-4-550-555
6. Hexsel CL, Eide MJ, Johnson CC, et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer in a cohort of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(6):929–933. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.033
7. Chan ES, Cronstein BN. Methotrexate — how does it really work? *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(3):175–178. doi: 10.1038/nrrheum.2010.5
8. Haskó G, Linden J, Cronstein B, Pacher P. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(9):759–770. doi: 10.1038/nrd2638

9. Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23(4):739–755. doi: 10.1016/s0889-857x(05)70358-6
10. Nasonov EL. Methotrexate: perspectives in rheumatology. Moscow: Filomatis; 2005. 200 p. (In Russ).
11. Haskó G, Cronstein BN. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol.* 2004;25(1):33–39. doi: 10.1016/j.it.2003.11.003
12. Suskova VS, Pinson IY, Olisova OY. Immunopathological mechanisms of psoriasis. *Clin Dermatol Venereol.* 2006;4(1):68–70. (In Russ).
13. Olisova OY, Teplyuk NP, Pinegin VB. Modern methods of psoriasis treatment. *Russ J Med.* 2015;(9):483–486. (In Russ).
14. Garza-Mayers AC, Kroshinsky D. Low-dose Methotrexate for vitiligo. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(7):705–706.
15. Singh H, Kumaran MS, Bains A, Parsad D. A randomized comparative study of oral corticosteroid minipulse and low-dose oral methotrexate in the treatment of unstable vitiligo. *Dermatology.* 2015;231(3):286–290. doi: 10.1159/000433424
16. Van Geel N, Lommerts J, Bekkenk M, et al. Development and Validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an International Collaborative Initiative. *J Invest Dermatol.* 2016;136(5):978–984. doi: 10.1016/j.jid.2015.12.040

ОБ АВТОРАХ

* **Тавитова Алана Руслановна**, аспирант;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1930-0073>;
eLibrary SPIN: 2113-9091;
e-mail: alatavitova@mail.ru

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

* Автор, ответственный за переписку.

AUTHORS INFO

* **Alana R. Tavitova**, MD, Graduate Student;
address: 8 buil. 2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1930-0073>;
eLibrary SPIN: 2113-9091;
e-mail: alatavitova@mail.ru

Konstantin M. Lomonosov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4580-6193>;
eLibrary SPIN: 4784-9730;
e-mail: lamclinic@yandex.ru

* The author responsible for the correspondence.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv89544>

Клинический случай

Синдром Мелькерссона–Розенталя. Клинический случай

Е.С. Снарская, Я.Н. Медведева

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

АННОТАЦИЯ

Данный клинический случай представляет интерес в связи с редкой встречаемостью синдрома Мелькерссона–Розенталя в популяции, а также трудностью диагностики и достижения ремиссии данного заболевания.

Синдром Мелькерссона–Розенталя — редко встречающийся в популяции хронический рецидивирующий дерматоз — в типичных случаях характеризуется триадой симптомов: макрохейлитом, нейропатией лицевого нерва и складчатостью языка. Однако гораздо чаще заболевание манифестирует моносимптомно. Этиология синдрома окончательно не изучена: в качестве определяющих причин рассматривают инфекционно-аллергический компонент, воспалительные процессы лицевого нерва, генетическую предрасположенность и даже контакт с металлами (кобальтом и золотом). Диагноз основывается на клинических данных и результатах патоморфологического исследования. При моносимптомном (только наличие макрохейлита) течении синдрома Мелькерссона–Розенталя дифференциальный диагноз проводят с ангионевротическим отёком Квинке, лимфангиомой, гемангиомой, абсцессом губы и другими хейлитами.

Клиническая картина дерматоза локализуется на лице и представляет собой значительную проблему, существенно влияя на социальный статус пациентов и угрожая развитием дисморфофобий.

Представленный клинический случай является редким в практике дерматолога: пациенты с подобной патологией обращаются к стоматологам, аллергологам, где клиническая картина расценивается как отёк Квинке. Учитывая редкую встречаемость синдрома Мелькерссона–Розенталя в популяции и трудности диагностики заболевания, данный клинический случай является показательным, так как у пациента отмечалось только два основных симптома (складчатый язык, макрохейлит) и отсутствовала клиническая картина паралича лицевого нерва.

Своевременная диагностика и проведение тщательного обследования пациентов с синдромом Мелькерссона–Розенталя способствует наибольшей эффективности терапии и достижению устойчивой ремиссии заболевания.

Ключевые слова: синдром Мелькерссона–Розенталя; макрохейлит; нейропатия лицевого нерва; складчатый язык; отёк губы; клинический случай.

Для цитирования:

Снарская Е.С., Медведева Я.Н. Синдром Мелькерссона–Розенталя. Клинический случай // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 5. С. 461–466. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv89544>

Рукопись получена: 01.12.2021

Рукопись одобрена: 06.12.2021

Опубликована: 18.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv89544>

Case Report

Melkersson–Rosenthal syndrome. Clinical case

Elena S. Snarskaya, Yana N. Medvedeva

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

ABSTRACT

This clinical case is of interest due to the rare occurrence of Melkersson–Rosenthal syndrome in the population, as well as the difficulty in diagnosing and achieving remission of this disease.

Melkersson–Rosenthal syndrome is a rare chronic relapsing dermatosis in the population, in typical cases characterized by a triad of symptoms: macrocheilitis, neuropathy of the facial nerve and folding of the tongue. However, much more often the disease manifests monosymptomatically. The etiology of the syndrome has not been definitively studied: the infectious and allergic component, inflammatory processes of the facial nerve, genetic predisposition, as well as contact with metals (cobalt and gold) are considered as the determining causes. The diagnosis is based on clinical data and the results of a pathomorphological study. With a monosymptomatic (only the presence of macrocheilitis) course of Melkersson–Rosenthal syndrome, a differential diagnosis is carried out with angioedema Quincke, lymphangioma, hemangioma, lip abscess and other cheilitis.

The clinical picture of dermatosis is localized on the face and is a significant problem, significantly affecting the social status of patients and is highly threatened in relation to the development of dysmorphophobia.

The presented clinical case is rare in the practice of a dermatologist, patients with a similar pathology turn to dentists, allergists, where the clinical picture is regarded as Quincke's edema. Given the rare occurrence of Melkersson–Rosenthal syndrome in the population and the difficulty of diagnosing the disease, the presented clinical case is indicative, since in our case the patient has only 2 main symptoms (folded tongue, macrocheilitis) and there is no clinical picture of facial neuritis.

Timely diagnosis and a thorough examination of patients with Melkersson–Rosenthal syndrome contribute to the greatest effectiveness of therapy and the achievement of a stable remission of the disease.

Keywords: Melkersson–Rosenthal syndrome; macrocheilitis; neuropathy of the facial nerve; fissured tongue; swelling of the lips; clinical case.

For citation:

Snarskaya ES, Medvedeva YN. Melkersson–Rosenthal syndrome. Clinical case. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(5):461–466. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv89544>

Received: 01.12.2021

Accepted: 06.12.2021

Published: 18.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Мелькерссона–Розенталя — редкое хроническое рецидивирующее заболевание, которое характеризуется триадой симптомов: макрохейлитом, нейропатией лицевого нерва и складчатостью языка.

Впервые классическая триада симптомов, характерная для синдрома Мелькерссона–Розенталя, была описана в 1901 г. невропатологом Г.И. Россолимо. Более подробно заболевание изучали Э.Г. Мелькерссон (1928 г.) и С. Розенталь (1931 г.), выделив синдром Мелькерссона–Розенталя в отдельную нозологию.

Синдром Мелькерссона–Розенталя относится к редким заболеваниям, распространённость которого составляет от 0,08 до 0,1% в общей популяции [1–3]. Большинство авторов отмечают одинаковую частоту патологии у лиц обоих полов, однако некоторые исследователи сообщают о более высоком проценте заболеваемости у женщин [3]. Дерматоз располагается на лице, в связи с чем пациенты имеют проблемы психосоциального характера, что угрожает развитием дисморфофобий [2]. Этиология окончательно не изучена, однако в развитии синдрома имеют значение очаги хронической фокальной инфекции полости рта (кариес, гингивит, стоматит, пародонтоз), гайморит, синусит и др., что указывает на инфекционно-аллергический генез заболевания [4–6]. Кроме того, рассматривается влияние наследственности, генетическая предрасположенность обусловлена наличием мутации в гене *FATP1* [4]. Аллергическая этиология заболевания обусловлена повышенным уровнем IgE и наличием атопического дерматита в анамнезе у большинства пациентов с синдромом Мелькерссона–Розенталя [5]. Возможно, развитие синдрома Мелькерссона–Розенталя является следствием воспалительных процессов лицевого нерва. В последнее время часто отмечается сочетание синдрома Мелькерссона–Розенталя с болезнью Крона и саркоидозом, что указывает на необходимость тщательного обследования больных [6]. По некоторым литературным данным, есть указания на развитие синдрома после контакта с металлами (кобальтом и золотом); отмечается возможность воздействия инфекционных триггеров, в частности герпесвирусов, *Mycobacterium tuberculosis* и *Borrelia burgdorferi* [7, 8].

Клиническая картина синдрома Мелькерссона–Розенталя включает три основных симптома: выраженный макрохейлит, паралич лицевого нерва и глубокую складчатость языка [9]. Заболевание развивается внезапно и далее принимает хронический рецидивирующий характер течения. Следует отметить, что проявление триады симптомов встречается лишь в 25% выявленных случаев, гораздо чаще заболевание манифестирует моносимптомно [10].

Наиболее часто первые клинические проявления синдрома начинаются с макрохейлита. Типичной зоной локализации процесса является область верхней и нижней губы, однако встречаются поражения щёк, век и других частей лица [11, 12]. Клиническая картина развивается с асимметричного отёка губы, чаще верхней, которая увеличивается более чем в два раза. Цвет губы становится бледно-розовым с синюшным оттенком. При пальпации отёкшая губа имеет плотноэластическую консистенцию, без болевых ощущений. При первых эпизодах заболевания отёки имеют тенденцию к быстрому, спонтанному регрессу в течение нескольких часов или дней. При хроническом течении, после нескольких рецидивов отёк губ становится постоянным и/или регрессирует медленно в течение нескольких месяцев и даже лет [13], сопровождаясь выраженным хейлитом и образованием трещин [7].

Паралич лицевого нерва проявляется изменением симметрии лица, нарушением слюноотделения, развитием одностороннего вазомоторного ринита [8]; для симптома складчатости языка характерны очаги десквамации эпителия [9].

Диагноз основывается на клинических данных; при гистологическом исследовании выявляют лимфоцитарный инфильтрат вокруг сосудов с развитием гранулематозного воспаления (гранулематозный хейлит).

Наибольшие трудности в диагностике синдрома Мелькерссона–Розенталя возникают в случае моносимптомного течения заболевания — при наличии только макрохейлита. Дифференциальный диагноз в этом случае следует проводить с ангионевротическим отёком Квинке, лимфангиомой, гемангиомой, абсцессом губы и другими хейлитами.

Ангионевротический отёк Квинке имеет острое, внезапное начало и прогрессирующее развитие отёка языка, гортани, бронхов. Отёк может держаться в течение суток, затем бесследно исчезает, но имеет рецидивирующий характер и высокий риск развития асфиксии.

Гемангиома кожи развивается медленно, часто является врождённой патологией, представляет собой опухолеподобное образование с размытыми границами, красно-фиолетового цвета, плотноватой консистенции при пальпации.

Лимфангиома — доброкачественная опухоль, диагностируемая в подавляющем большинстве у новорождённых и младенцев, реже — в первые 2–3 года жизни ребёнка. Развивается медленно, годами. Поражение может локализоваться на любом участке тела. Внешне представляет собой мягкое образование с бугристой поверхностью красно-бурого или синюшного цвета. Патология часто протекает бессимптомно.

Абсцесс губы сопровождается отёчностью в области локализации патологического процесса, гиперемией кожного покрова. Визуально отмечается сглаженность носогубной складки со стороны поражения. При пальпации

абсцесса губы отмечается резкая болезненность. Пациентов беспокоит выраженный болевой синдром, усиление которого наблюдается при разговоре, пережёвывании пищи, движении губ и любом воздействии на кожу и слизистые оболочки. В большинстве случаев заболевание сопровождается повышением температуры тела. Данная патология имеет короткий анамнез, и чаще всего пациент указывает на причину возникновения абсцесса.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Пациент В., 36 лет, обратился в клинику кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова с жалобами на отёк верхней губы, ощущение сухости в полости рта.

Из анамнеза заболевания известно, что впервые отёк губ возник 7 мес назад. Болезненность не отмечалась. Со слов пациента, асимметричный отёк появился на верхней губе и был больше выражен с правой стороны, однако через несколько дней отёчность стала более выраженной и распространилась на всю верхнюю губу. По словам пациента, отёк был стойким и сохранялся несколько недель, далее самопроизвольно медленно регрессировал. Однако уже через 5 мес без видимых причин пациент вновь стал отмечать постепенное нарастание отёка верхней губы и появление сухости в полости рта, особенно выраженное при приёме пищи, в связи с чем он обратился за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства. Установлен диагноз: «Отёк Квинке», назначен курс антигистаминных препаратов (хлоропирамин, гель Фенистил), без эффекта. Пациент обратился в клинику кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

Из анамнеза жизни: атопический дерматит в ремиссии, аппендэктомия (в 1998 г.).

Аллергоанамнез: пищевая аллергия на шоколад и мёд.

Объективно при поступлении. Сознание ясное. Ориентирован в месте и времени. Телосложение нормостеническое. Лимфатические узлы не увеличены. По органам без особенностей.

Локальный статус. При осмотре лица наблюдается выраженный стойкий отёк верхней губы бледно-розового цвета на фоне асимметрии зоны носогубного треугольника. Кожные покровы верхней губы бледно-розовой окраски; верхняя губа увеличена более чем в 2 раза по сравнению с нижней, которая имеет обычные размеры, ярко-красную окраску и шелушение на поверхности (**рис. 1**).

При пальпации ткани верхней губы безболезненны, плотной эластической консистенции. При осмотре полости рта: видимые слизистые оболочки бледно-розового цвета, влажные, блестящие, без видимых патологических изменений. Язык отёчный, неравномерно утолщённый, подвижный. Поверхность языка неоднородная, бугристая, с наличием борозд и отпечатков зубов на боковых поверхностях. Обращают на себя внимание выраженная складчатость поверхности языка; на спинке языка и боковых поверхностях множественные очаги десквамации эпителия желтовато-коричневого и белесоватого цвета, легко снимающегося при поскабливании инструментом; гипертрофия сосочков (**рис. 2**).

Диагноз: Синдром Мелькерссона–Розенталя.

Пациент В. был госпитализирован в клинику кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова с диагнозом «Синдром Мелькерссона–Розенталя» для обследования и лечения.



Рис. 1. Пациент В., 36 лет, синдром Мелькерссона–Розенталя: выраженный стойкий отёк верхней губы ярко-розового цвета. Асимметрия в зоне носогубного треугольника.

Fig. 1. Patient V., 36 years old, Melkersson-Rosenthal syndrome: pronounced persistent swelling of the upper lip of a bright pink color. Asymmetry in the area of the nasolabial triangle.

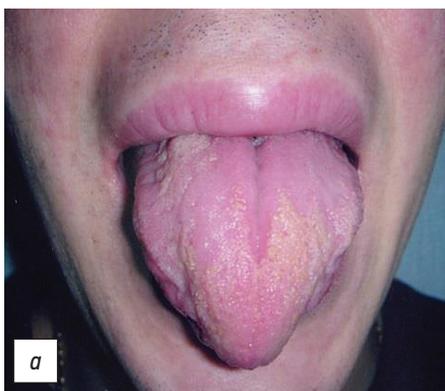
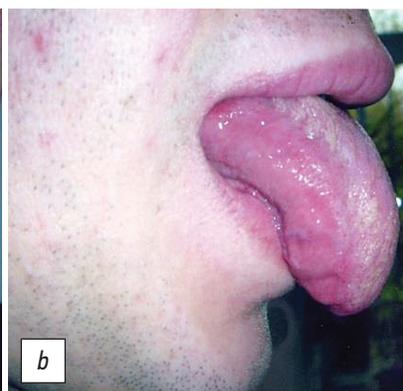


Рис. 2. Тот же пациент: *a* — складчатость языка с неравномерно выраженными очагами десквамации эпителия, гипертрофия сосочков; *b* — отёк верхней губы и языка в боковой проекции.

Fig. 2. The same patient: *a* — tongue folding with unevenly pronounced foci of epithelial desquamation, papillary hypertrophy; *b* — swelling of the upper lip and tongue in lateral projection.



Результаты лабораторного обследования

Общий анализ крови: гемоглобин 116 г/л, эритроциты $3,6 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,9, лейкоциты $5,4 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы 5%, нейтрофилы 49%, лимфоциты 40%, моноциты 5%, скорость оседания эритроцитов 5 мм/ч.

Общие анализы мочи и кала без патологии.

Биохимический анализ крови: глюкоза 5,3 ммоль/л, общий билирубин 12,8 мкмоль/л, уровень трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы) в норме, общий белок 69 г/л, тимоловая проба 2,7 ед.

Иммуноглобулины: IgA 2,14 г/л, IgM 1,57 г/л, IgG 25,8 г/л (N 0,8–20,0), IgE общий 278,2 МЕ/мл (N до 130).

HBsAg отрицательный; антитела к вирусу гепатита С не найдены.

Аллерготест: выявлены IgG на шоколад — 158 мг/л (умеренное количество).

Консультации специалистов

Гастроэнтеролог. На момент осмотра ротовой полости по средней линии языка от кончика до желобоватых сосочков расположена основная глубокая продольная складка, глубина которой не превышает 4 мм. Другие складки менее глубокие и направлены к глубокой продольной складке под разным углом, объединяясь в систему. Складчатость и увеличение языка захватывают преимущественно его переднюю треть.

В глубине складок присутствуют сосочки. Хорошо выражены нитевидные сосочки языка, располагающиеся на боковых поверхностях складок и на их дне. Язык утолщён и увеличен в размерах. Диагноз: Макроглоссия.

Стоматолог. Диагноз: Множественный кариес зубов. Необходима санация.

Оториноларинголог. Диагноз: Хронический двусторонний гайморит. Рекомендована санация. Гистологическое исследование: отмечается увеличение толщины собственной пластинки слизистой оболочки, визуализируется лимфоцитарный инфильтрат вокруг сосудов с развитием гранулематозного воспаления. Заключение: гранулематозный хейлит.

Лечение

Преднизолон в дозе 25 мг/сут с последующим снижением дозы (с корригирующей терапией препаратами кальция и кальция); доксициклин по 100 мг 2 раза/сут 10 дней; раствор натрия тиосульфата 30% по 5,0 мл 1 раз/сут, № 10; супрастин по 1,0 мл внутримышечно 1 раз/сут, № 10; тиамин гидрохлорида раствор 5% по 1,0 мл внутримышечно через день, № 10; цианокобаламина раствор 0,05% по 1,0 мл внутримышечно через день, № 10.

В результате проведённого лечения была достигнута клиническая ремиссия, что выражалось значительным регрессом отёка. Пациент направлен к стоматологу и оториноларингологу для санации очагов хронической инфекции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая редкую встречаемость синдрома Мелькерсона–Розенталя в популяции и трудности диагностики заболевания представленный клинический случай является показательным, так как у пациента проявлялись только два основных симптома — макрохейлит и складчатость языка в отсутствие паралича лицевого нерва. В большинстве случаев такие пациенты наблюдаются с диагнозом отёка Квинке. Как было отмечено выше, основную группу пациентов с описанным дерматозом (70–80%) составляют больные с моно- или двухсимптомными клиническими проявлениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что синдром Мелькерсона–Розенталя описан достаточно давно, его этиопатогенез до настоящего времени недостаточно изучен и вызывает большой междисциплинарный интерес.

Своевременная ранняя диагностика и тщательное обследование пациентов с синдромом Мелькерсона–Розенталя способствует большей эффективности терапии и профилактики рецидивов.

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. Я.Н. Медведева — сбор информации; Е.С. Снарская — контроль, редактирование и рецензирование, подготовка клинического случая. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии 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 INFORMATION

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

Patients permission. The 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. Эседов Э.М., Ахметова Ф.Д. Диагностика синдрома Россолимо-Мелькерссона-Розельтала // Вестник ДГМА. 2013. № 4. С. 13–17.
2. Дороженко И.Ю., Матюшенко Е.Н., Олисова О.Ю. Дистрофия у дерматологических больных с фациальной локализацией процесса // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014. Т. 17, N 1. P. 42–47.
3. El-Hakim M., Chauvin P. Orofacial granulomatosis presenting as persistent lip swelling: review of 6 new cases // *J Oral Maxillofac Surg.* 2004. Vol. 62, N 9. P. 1114–1117. doi: 10.1016/j.joms.2003.11.013
4. Xu X.G., Guan L.P., Lv Y., et al. Exome sequencing identifies FATP1 mutation in Melkersson-Rosenthal syndrome // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017. Vol. 31, N 5. P. 230–232. doi: 10.1111/jdv.14042
5. Резниченко Н.Ю., Веретельник А.В. Отчет о случае синдрома Мелькерссона-Розенталя // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2017. Т. 6, № 103. С. 46–47.
6. Saalman R., Sundell S., Kullberg-Lindh C., et al. Long-standing oral mucosal lesions in solid organ-transplanted children—a novel clinical entity // *Transplantation.* 2010. Vol. 89, N 5. P. 606–611. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ca7b04
7. White A., Nunes C., Escudier M., et al. Improvement in orofacial granulomatosis on a cinnamon- and benzoate-free

- diet // *Inflamm Bowel Dis.* 2006. Vol. 12, N 6. P. 508–514. doi: 10.1097/00054725-200606000-00011
8. Wong G.A., Shear N.H. Melkersson-Rosenthal syndrome associated with allergic contact dermatitis from octyl and dodecyl gallates // *Contact Dermatitis.* 2003. Vol. 49, N 5. P. 266–267. doi: 10.1111/j.0105-1873.2003.0225j.x
9. Почтарь В.Н., Скиба В.Я., Скиба А.В. Клинический случай синдрома Мелькерссона-Розенталя // *Клиническая стоматология.* 2013. № 2. С. 26–30.
10. Chen C., Huilgol S.C., James C., Selva D. Melkersson-Rosenthal syndrome presenting with upper lid edema and facial palsy // *Can J Ophthalmol.* 2002. Vol. 37, N 6. P. 361–363. doi: 10.1016/s0008-4182(02)80008-4
11. Chu Z., Liu Y., Zhang H., et al. Melkersson-Rosenthal syndrome with genitalia involved in a 12-year-old boy // *Ann Dermatol.* 2016. Vol. 28, N 2. P. 232–236. doi: 10.5021/ad.2016.28.2.232
12. Feng S., Yin J., Li J., et al. Melkersson-Rosenthal syndrome: a retrospective study of 44 patients // *Acta Otolaryngol.* 2014. Vol. 134, N 9. P. 977–981. doi: 10.3109/00016489.2014.927587
13. Брусенина Н.Д., Рыбалкина Е.А. Заболевания губ: учебное пособие для системы послевуз. проф. образования стоматологов / под ред. Г.М. Барера. Москва, 2005. 184 с.

REFERENCES

1. Esedov EM, Akhmetova FD. Diagnosis of Rossolimo-Melkersson-Rosenthal syndrome. *Bulletin of the DGMA.* 2013;(4):13–17. (In Russ).
2. Dorozhenok IY, Matyushenko EN, Olysova OY. Dismorphophobia in dermatological practi. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2014;17(1):42–47. (In Russ).
3. El-Hakim M, Chauvin P. Orofacial granulomatosis presenting as persistent lip swelling: review of 6 new cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(9):1114–1117. doi: 10.1016/j.joms.2003.11.013
4. Xu XG, Guan LP, Lv Y, et al. Exome sequencing identifies FATP1 mutation in Melkersson-Rosenthal syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(5):230–232. doi: 10.1111/jdv.14042
5. Reznichenko NYu, Veretelnyk A.V. Case report of Melkersson-Rosenthal syndrome. *Clinical Immunology. Allergology. Infectology.* 2017;6(103):46–47. (In Ukrainian).
6. Saalman R, Sundell S, Kullberg-Lindh C, et al. Long-standing oral mucosal lesions in solid organ-transplanted children—a novel clinical entity. *Transplantation.* 2010;89:606–611. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ca7b04
7. White A, Nunes C, Escudier M, et al. Improvement in orofacial granulomatosis on a cinnamon- and benzoate-

- free diet. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(6):508–514. doi: 10.1097/00054725-200606000-00011
8. Wong GA, Shear NH. Melkersson-Rosenthal syndrome associated with allergic contact dermatitis from octyl and dodecyl gallates. *Contact Dermatitis.* 2003;49(5):266–267. doi: 10.1111/j.0105-1873.2003.0225j.x
9. Pochtar VN, Skiba VY, Skiba AV. Clinical case of Melkersson-Rosenthal syndrome. *Clinical Dentistry.* 2013;(2):26–30. (In Russ).
10. Chen C, Huilgol SC, James C, Selva D. Melkersson-Rosenthal syndrome presenting with upper lid edema and facial palsy. *Can J Ophthalmol.* 2002;37(6):361–363. doi: 10.1016/s0008-4182(02)80008-4
11. Chu Z, Liu Y, Zhang H, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome with genitalia involved in a 12-year-old boy. *Ann Dermatol.* 2016;28(2):232–236. doi: 10.5021/ad.2016.28.2.232
12. Feng S, Yin J, Li J, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome: a retrospective study of 44 patients. *Acta Otolaryngol.* 2014;134(9):977–981. doi: 10.3109/00016489.2014.927587
13. Bruseniina ND, Rybalkina EA. Lip diseases: a textbook for the post-university system. prof. education of dentists. Ed. by G.M. Barer. Moscow; 2005. 184 p. (In Russ).

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

Медведева Яна Николаевна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2323-4339>;
e-mail: dr.yana.med@bk.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

Yana N. Medvedeva, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2323-4339>;
e-mail: dr.yana.med@bk.ru

* The author responsible for the correspondence.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv89959>

Оригинальное исследование

Эффективность применения транскраниальной электростимуляции и препарата фабомотизол в комплексном лечении больных красным плоским лишаём

М.М. Тлиш, П.С. Осмоловская

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Учитывая немаловажное значение стрессового фактора в патогенезе красного плоского лишая, представляется обоснованным и перспективным включение в терапию таких пациентов безопасных и эффективных методов, направленных на его коррекцию.

Цель — оценить эффективность комплексной терапии с включением транскраниальной электростимуляции и препарата фабомотизол у больных красным плоским лишаём.

Материал и методы. Объектом исследования были 65 больных распространённой типичной формой красного плоского лишая в возрасте от 18 до 75 ($43,8 \pm 15,3$) лет, из них мужчин было 23 (35,4%), женщин — 42 (64,6%). Длительность заболевания составляла от 1 до 42 ($13,3 \pm 11,6$) месяцев. Методом адаптивной рандомизации были сформированы две группы. В основной группе ($n=33$) больные получали хлорохин по 250 мг перорально 2 раза/сут, топические глюкокортикоиды и дополнительно транскраниальную электростимуляцию. В группе сравнения ($n=32$) проводилась аналогичная терапия, но вместо транскраниальной электростимуляции назначался фабомотизол по 10 мг перорально 3 раза в день после еды. Курс стационарного лечения в обеих группах составил 21 день, последующее наблюдение — 12 недель. Результаты терапии оценивали на 7; 14 и 21-е сутки. Алгоритм обследования включал оценку клинических проявлений с учётом дерматологического индекса (Index Lichen Planus), влияния зуда на повседневную жизнь пациентов — с помощью общепринятого опросника Behavioral Rating Scores; изучение психоэмоционального состояния больных — при помощи дерматологического индекса качества жизни, шкалы тревоги и депрессии Гамильтона.

Результаты. В обеих группах до назначения терапии статистически значимых различий ($p > 0,001$) по исследуемым индексам, шкалам и опроснику не обнаружено. После проведения комплексной терапии в сочетании с транскраниальной электростимуляцией у пациентов основной группы, начиная с 7-го дня терапии, были достигнуты достоверно лучшие результаты по изучаемым параметрам (Index Lichen Planus, дерматологический индекс качества жизни, шкала тревоги Гамильтона и шкала депрессии Гамильтона). Что касается влияния зуда на повседневную деятельность больных (опросник Behavioral Rating Scores), то в обеих группах отмечено его одинаковое статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение. Пациенты основной группы и группы сравнения переносили лечение хорошо, побочных эффектов не отмечено.

Заключение. В основной группе с применением транскраниальной электростимуляции нормализация показателей, отражающих активность кожного патологического процесса, психоэмоциональный статус и качество жизни, была статистически значимой и проходила в более короткие сроки.

Ключевые слова: красный плоский лишай; транскраниальная электростимуляция; фабомотизол.

Для цитирования:

Тлиш М.М., Осмоловская П.С. Эффективность применения транскраниальной электростимуляции и препарата фабомотизол в комплексном лечении больных красным плоским лишаём // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 5. С. 467–476. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv89959>

Рукопись получена: 08.12.2021

Рукопись одобрена: 14.12.2021

Опубликована: 18.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv89959>

Original study

Efficiency of appliance of cranial electrotherapy stimulation and fabomotizole medication as part of combination therapy of patients with lichen ruber planus

Marina M. Tlish, Polina S. Osmolovskaya

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Taking into consideration importance of a stress factor in the pathogenesis of lichen ruber planus, it seems reasonable and promising to include safe and effective methods for its correction in the therapy of such patients.

AIMS: To evaluate efficiency of the combination therapy in patients with lichen ruber planus with inclusion of cranial electrotherapy stimulation and fabomotizole medication.

MATERIALS AND METHODS: The object of the study included 65 patients (42 women — 64.6% and 23 men — 35.4% at the ages from 18 to 75 (43.8 ± 15.3 years) with a common typical form of lichen ruber planus. Duration of the disease ranged from 1 to 42 months (13.3 ± 11.6 months). Two groups were formed by the method of adaptive randomization. In the main group ($n=33$), patients received chloroquine of 250 mg orally twice a day, topical glucocorticosteroids and additionally cranial electrotherapy stimulation. In the comparison group ($n=32$), the similar therapy was carried out, but instead of cranial electrotherapy stimulation, fabomotizole of 10 mg was prescribed orally 3 times a day after meals. The course of hospital treatment in both groups was 21 days, the follow-up was 12 weeks. Results of the therapy were assessed on the 7; 14 and 21st days. The examination algorithm included: assessment of clinical manifestations taking into account the Index Lichen Planus; the impact of pruritus on the daily life of patients with the help of the generally accepted Behavioral rating scores questionnaire; study of the psychoemotional state of patients using the Dermatology Life Quality Index, Hamilton Anxiety Scale and Hamilton Depression Rating Scale.

RESULTS: Before prescription of the therapy in both groups, there were no statistically significant differences ($p > 0.001$) in the studied indices, scales, and questionnaire. After the combination therapy in association with cranial electrotherapy stimulation in patients of the main group, starting from the 7th day of the therapy, significantly more favorable results were achieved in terms of the studied parameters (Index Lichen Planus, Dermatology Life Quality Index, Hamilton Anxiety Scale and Hamilton Depression Rating Scale). As for the effect of pruritus on the daily activities of patients (Behavioral rating scores questionnaire), in both groups there was its equally statistically significant ($p < 0.001$) decrease. Patients of the main group and the comparison group tolerated the treatment well, there were no side effects.

CONCLUSIONS: In the main group, using cranial electrotherapy stimulation, normalization of indicators reflecting the activity of the skin pathological process, psychoemotional state and dermatology life quality was statistically significant and took place within a shorter period of time.

Keywords: lichen ruber planus; cranial electrotherapy stimulation; fabomotizole.

For citation:

Tlish MM, Osmolovskaya PS. Efficiency of appliance of cranial electrotherapy stimulation and fabomotizole medication as part of combination therapy of patients with lichen ruber planus. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(5):467–476. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv89959>

Received: 08.12.2021

Accepted: 14.12.2021

Published: 18.12.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Актуальность поиска новых путей повышения эффективности терапии красного плоского лишая (КПЛ) обусловлена распространённостью дерматоза, торпидностью к проводимой традиционной терапии, а также увеличением количества пациентов с тяжёлыми и рецидивирующими формами. Болезнь поражает в первую очередь взрослых (от 30 до 60 лет) людей, чаще регистрируется у лиц женского пола [1]. Удельный вес дерматоза в общей структуре дерматологических болезней составляет от 1,5 до 2,5%, а среди болезней слизистой оболочки полости рта — 32,0% [2].

КПЛ является хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием, поражающим в основном кожу и слизистую оболочку полости рта [3]. Механизмы, участвующие в патогенезе заболевания, до конца не выяснены, однако, по мнению ряда авторов, основной причиной его развития является аутоиммунная деструкция базальных кератиноцитов эпидермиса [4]. На современном этапе КПЛ рассматривается как мультифакторное заболевание, в формировании, характере течения и исходе которого определённую роль играют как эндогенные, так и экзогенные причины. Наиболее часто обсуждают токсико-аллергическую, инфекционную, иммунологическую, мембранодеструктивную теории, а также роль функциональных и органических расстройств нервной системы [5, 6].

Клинически дерматоз проявляется зудящими плоскими фиолетовыми полигональными папулами и бляшками, которые симметрично локализуются на сгибаемых поверхностях верхних конечностей, передней поверхности голеней, половых органах и слизистых оболочках ротовой полости. По некоторым данным, КПЛ часто протекает на фоне различных патологий желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, эндокринопатий [7].

В федеральных клинических рекомендациях терапия распространённых форм КПЛ предусматривает использование системных глюкокортикоидов, антималярийных препаратов, ароматических ретиноидов, цитостатиков, физиотерапевтических методов (ПУВА-терапии). Для купирования зуда допускается использование препаратов, обладающих антигистаминной активностью — H_1 -блокаторов и анксиолитика гидроксизина. Таким образом, в основе действия подавляющего большинства препаратов, используемых в терапии КПЛ, лежит коррекция иммунного ответа, а также подавление воспалительной активности [6].

Некоторые авторы полагают, что эмоциональный стресс является не только ключевым фактором в возникновении КПЛ, но также играет существенную роль в течении дерматоза, его тяжести и реакции на терапию [5, 8]. По современным представлениям, стресс способствует запуску нейроэндокринной реакции с последующим

изменением иммунного ответа, что приводит к острому или хроническому воспалению в коже [5]. У преобладающего числа больных КПЛ обнаруживаются стресс, тревога, беспокойство, чувство растерянности, нарушение сна, которые служат триггером в запуске или обострении заболевания [9, 10]. Кроме этого, косметический дефект и субъективные ощущения в виде зуда являются дополнительными стрессорами, утяжеляющими течение болезни и снижающими качество жизни. Распространённость тревоги и депрессии у пациентов с КПЛ, по разным данным, варьирует от 21 до 92% [11–13]. Такие сведения служат обоснованием для включения в комплексное лечение таких больных безопасных психотерапевтических методов воздействия.

Рассматривая патогенез КПЛ с позиции стрессового повреждения кожи, ключевое значение приобретают данные о протекторном эффекте стресс-лимитирующей системы организма, основное действие которой направлено на выработку нейропептидов, в частности β -эндорфинов — известных «гормонов счастья», под действием которых происходит адаптация организма к стрессору [14]. Одним из методов, способных воздействовать на стресс-лимитирующую систему организма, является транскраниальная электростимуляция (ТЭС). Метод разработан В.П. Лебедевым и группой его сотрудников в институте И.П. Павлова (Санкт-Петербург) [15]. В литературе описаны центральные и периферические эффекты ТЭС-терапии: регуляция психофизиологического состояния, антистрессорное воздействие, нормализация вазомоторных дисфункций и гормонального статуса, анальгезия, противозудное и иммуномодулирующее действие, ускорение репаративного регенерирования повреждённых тканей [15]. Кроме этого, ТЭС-терапия характеризуется безопасностью, высокой эффективностью, простотой применения, доступностью и экономической рентабельностью. Учитывая вышесказанное, применение данного метода для лечения больных КПЛ представляется перспективным и целесообразным.

Имеются отечественные работы, свидетельствующие о положительном терапевтическом результате ТЭС у больных с различными дерматозами (псориаз, экзема, атопический дерматит, акне) [16–18]. Показана клиническая эффективность данного метода у больных КПЛ с локализацией процесса только на слизистой оболочке полости рта [19].

Важным фактором, поддерживающим стрессовую реакцию у больных КПЛ, может быть зуд. В федеральных клинических рекомендациях для купирования распространённых форм дерматоза предусмотрено применение анксиолитика — гидроксизина [6]. Действие препарата направлено не только на симптоматическое уменьшение зуда, но и купирование симптомов, связанных с тревожными и депрессивными расстройствами, в связи с чем его также можно применять для стабилизации имеющихся психосоматических состояний

у пациентов с КПЛ. Однако сдерживающим фактором к широкому использованию гидроксизина являются побочные эффекты, связанные со снижением скорости психомоторных реакций у больных. В частности, это касается пациентов, управляющих транспортными средствами, или профессия которых сопряжена с другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания [20, 21]. В связи с этим представляется целесообразным использование селективного анксиолитика — фабомотизола, не имеющего перечисленных выше побочных эффектов гидроксизина. При его применении не формируется лекарственная зависимость, не развивается синдром отмены. При этом фабомотизол оказывает модулирующее действие на нейромедиаторные системы мозга, патология которых играет значимую роль в развитии депрессии, тревоги, нарушении сна и т.д. [22]. Имеются также сведения о выраженном противозудном действии фабомотизола [23].

Цель исследования — оценить эффективность комплексной терапии с применением транскраниальной электростимуляции и препарата фабомотизол у больных КПЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: наличие верифицированного диагноза; возраст от 18 лет и старше; строгое соблюдение медицинских рекомендаций и графика обследования.

Критерии исключения: беременность или лактация на момент исследования; тяжёлая соматическая патология; индивидуальная непереносимость используемых препаратов; наличие общих и частных противопоказаний для применения физиотерапевтического метода ТЭС (гипертоническая болезнь III стадии, травмы и опухоли головного мозга, судорожные состояния, эпилепсия, гипертонический криз, наличие вживлённых электростимуляторов, гидроцефалия, острые психические расстройства, повреждение кожи в местах наложения электродов); наличие противопоказаний к используемым в терапии лекарственными препаратами.

Условия проведения

Все пациенты находились на стационарном лечении в ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края (Краснодар). Исследование проводилось

на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (КубГМУ) на базе ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава России в период с июня 2020 г. по ноябрь 2021 г.

Продолжительность исследования

Длительность стационарного лечения в обеих группах составила 21 день, период наблюдения после терапии — 12 недель.

Описание медицинского вмешательства

Каждому пациенту проводилось клиническое обследование, которое включало сбор анамнеза, жалоб, осмотр кожи и слизистых. Для исключения наличия тяжёлого соматического заболевания, являющегося противопоказанием к участию в проводимом исследовании, все пациенты были проконсультированы смежными специалистами (терапевтом, кардиологом, стоматологом, гастроэнтерологом, окулистом, неврологом, эндокринологом).

Манифестация и обострение дерматоза у большинства больных (46; 70,8%) были связаны с периодами острого психологического стресса или длительной тревожностью, у 3 (4,6%) — с перенесёнными инфекционными болезнями, у 1 (1,5%) — с приёмом медикаментов, у 8 (12,3%) — с имеющейся соматической патологией. Ещё 7 (10,8%) больных причину обострения указать не смогли.

У всех пациентов присутствовал зуд различной интенсивности — от лёгкого до умеренного. Такие данные послужили поводом к включению в комплексное лечение ТЭС-терапии и фабомотизола.

Все пациенты методом адаптивной рандомизации были разделены на две группы: в основную вошли 33 (50,7%) человека в возрасте от 18 до 75 ($43,0 \pm 15,9$) лет, из них мужчин 11 (33,0%), женщин — 22 (67,0%), в группу сравнения — 32 (49,3%) человека в возрасте от 18 до 74 ($44,5 \pm 14,7$) лет, из них мужчин 12 (37,5%), женщин — 20 (62,5%). Течение кожного патологического процесса имело как подострый, так и хронический характер. В основной группе больные получали лечение в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями (хлорохин по 250 мг перорально 2 раза/сут, топические глюкокортикоиды) и дополнительно ТЭС-терапию при помощи импульсного электростимулятора «Трансаир-03» (Россия) в режиме 77,5 Гц, начиная с тока не менее 1,5 мА. На каждом последующем сеансе силу тока увеличивали на 0,2–0,4 мА. Процедуру продолжительностью 40 мин проводили ежедневно. Курс составлял 14 процедур. В группе сравнения проводилась аналогичная терапия, но вместо ТЭС назначался фабомотизол по 10 мг перорально 3 раза в день после еды. Курс терапии — 28 дней.

Результаты терапии оценивали на 7; 14 и 21-е сутки. Определён единый алгоритм обследования, который включал оценку клинических проявлений при помощи индекса дерматологического статуса (Index Lichen Planus, ILP) и влияния зуда на повседневную жизнь пациентов с помощью общепринятой поведенческой рейтинговой шкалы (Behavioral rating scores, BRS); изучение психоэмоционального состояния больных при помощи дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A) и шкалы депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол № 89 от 26.06.2020. У всех больных получено информированное письменное согласие на проведение исследования.

Статистический анализ

Расчёт размера выборки производился с помощью анализа мощности по критерию Стьюдента для независимых выборок с параметрами $\alpha=0,05$, мощность 90%. Было подсчитано, что для выявления различий между двумя независимыми группами потребуется не менее 33 пациентов в каждой группе. Анализ мощности проводился в пакете R Studio (2000-2021 R-Tools Technology Inc.), команда: `pwr.t.test (d=0.81, sig.level = .05, power = .9, type = «two.sample», alternative = «two.sided»)`.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета SPSS Version 26 (IBM, Чикаго, США). Проверку соответствия количественных данных критерию нормальности проводили с помощью критерия Шапиро–Вилка (Shapiro–Wilk Test), по результатам анализа которого данные были признаны непараметрическими. Соответственно, для статистического описания изучаемых клинических признаков использовали медиану (*Me*) и межквартильный диапазон ($Q1–Q3$). Для статистического сравнения средних значений по тестам в клинических группах использовали непараметрический критерий Манна–Уитни для двух независимых выборок (Mann–Whitney *U*-test). Сравнение средних значений по тестам в различные периоды скрининга (до лечения, на 7; 14 и 21-е сутки) проводили с использованием теста Вилкоксона (Wilcoxon test) для двух связанных выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Под нашим наблюдением находились 65 больных в возрасте от 18 до 75 ($43,8 \pm 15,2$) лет с распространённой типичной формой КПЛ, мужчин было 23 (35,4%),

женщин — 42 (64,6%). Поражение слизистой оболочки полости рта наблюдалось у 13 из них, гениталий — у 4, ногтевых пластин — у 5. Длительность заболевания составляла от 1 до 42 ($13,3 \pm 11,6$) месяцев.

Распределение включённых в исследование пациентов по полу, возрасту, соматической патологии, клиническим и психологическим характеристикам показало отсутствие достоверных различий между сравниваемыми группами. В группах преобладали лица женского пола — 42 (64,6%) против 23 (35,4%) мужчин. Подавляющее число больных имели постоянную работу — 33 (50,8%), второе место заняли пенсионеры — 15 (23,1%), третье — временно не работающие (9; 13,8%), четвёртое — учащиеся (5; 7,7%); 3 (4,6%) были домохозяйками. Среди сопутствующих заболеваний выявлены сердечно-сосудистый синдром (у 21; 32,3%), а также заболевания желудочно-кишечного тракта (у 31; 47,7%), гепатобилиарной (у 7; 10,8%) и эндокринной (у 6; 9,2%) системы.

Выявленный уровень тревоги и депрессии у испытуемых по шкале Гамильтона соответствовал умеренным проявлениям, при этом тревога выявлена в 47 (72,3%) случаях, депрессия — в 39 (60,0%); остальные 26 (40,0%) пациентов не имели нарушений со стороны психоэмоциональной сферы.

Основные результаты исследования

В результате проведённого лечения у пациентов основной группы зарегистрирован значимый положительный эффект с тенденцией к нормализации практически по всем применяемым оценочным шкалам и индексам, в отличие от больных группы сравнения.

Пациенты хорошо переносили лечение, нежелательных побочных эффектов в обеих группах не зафиксировано.

Исходные показатели ILP в двух группах статистически не отличались ($p=0,060$) и соответствовали среднетяжёлому течению дерматоза. На 7-е сутки лечения, по сравнению с первыми, на фоне проведённой терапии в основной группе зафиксировано статистически значимое снижение показателей ILP на 5 баллов ($p < 0,001$), тогда как в группе сравнения — на 1,5 балла ($p < 0,001$) (таблица). На 14-е сутки от начала лечения ILP снизился в основной группе на 9 баллов ($p < 0,001$), а в группе сравнения — на 5 баллов ($p < 0,001$); на 21-е сутки — на 11 ($p < 0,001$) и 8 ($p < 0,001$) баллов соответственно (см. таблицу).

Таким образом, совокупная оценка регресса клинической симптоматики и динамика ILP свидетельствуют о преимуществе комплексного лечения с применением ТЭС-терапии в отличие от комплексной терапии с включением фабомотизола.

По мере регресса кожного патологического процесса происходило постепенное угасание ДИКЖ. Показатели данного индекса в обеих группах до лечения были достаточно высокими и не отличались ($p=0,175$).

Таблица. Показатели уровней дерматологического статуса (ILP), дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), выраженности зуда (BRS), тревоги (HAM-A) и депрессии (HAM-D) по шкале Гамильтона

Table. Index Lichen Planus (ILP), dermatological quality of life index (DIQIQ), severity of itching (BRS), Hamilton anxiety (HAM-A) and Hamilton depression (HAM-D)

Показатель	Группа	До лечения	7-й день лечения		14-й день лечения			21-й день лечения			
		Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	p2	Me (Q1-Q3)	p2	p3	Me (Q1-Q3)	p2	p3	p4
ILP	Основная группа	13 (12-15)	8 (7-9)	<0,001	4 (3-6)	<0,001	<0,001	2 (1-2)	<0,001	<0,001	<0,001
	Группа сравнения	12 (9,25-15)	10,5 (8,25-12)	<0,001	7 (6-8)	<0,001	<0,001	4 (3,25-5)	<0,001	<0,001	<0,001
	p1	0,060	0,001	-	<0,001	-	-	<0,001	-	-	-
ДИКЖ	Основная группа	15 (12-17)	11 (10-13)	<0,001	6 (5-8)	<0,001	<0,001	5 (4-5)	<0,001	<0,001	<0,001
	Группа сравнения	15 (12,75-17)	13 (12-16)	<0,001	9 (8-10)	<0,001	<0,001	7 (6-7)	<0,001	<0,001	<0,001
	p1	0,175	<0,001	-	<0,001	-	-	<0,001	-	-	-
BRS	Основная группа	3 (3-3)	2 (1-2)	<0,001	1 (0-1)	<0,001	<0,001	0 (0-0)	<0,001	<0,001	<0,001
	Группа сравнения	3 (3-4,75)	2 (2-3)	<0,001	1 (0,25-2)	<0,001	<0,001	0 (0-1)	<0,001	<0,001	<0,001
	p1	0,632	0,781	-	0,144	-	-	0,110	-	-	-
HAM-A	Основная группа	14 (11-19)	9 (7,5-15)	<0,001	6 (7-9)	<0,001	<0,001	6 (5-7)	<0,001	<0,001	<0,001
	Группа сравнения	15 (8,25-17,75)	12 (7,5-15,75)	<0,001	9 (6,25-13)	<0,001	<0,001	8 (6,25-10)	<0,001	<0,001	<0,001
	p1	0,517	0,014	-	<0,001	-	-	<0,001	-	-	-
HAM-D	Основная группа	8 (6-12,5)	6 (5-9)	<0,001	4 (3-7)	<0,001	<0,001	4 (3-6,5)	<0,001	<0,001	0,001
	Группа сравнения	9 (6-13,75)	8 (6-12)	0,002	7 (6-8)	<0,001	<0,001	6 (6-8)	<0,001	<0,001	0,102
	p1	0,298	0,023	-	<0,001	-	-	<0,001	-	-	-

Примечание. p1 — результаты статистического сравнения показателей тестирования между клиническими группами (использован U-тест Манна-Уитни); p2 — результаты статистического сравнения средних значений по тестам в определённый период лечения по сравнению с состоянием до лечения (использован тест Вилкоксона); p3 — результаты статистического сравнения средних значений по тестам в определённый период лечения по сравнению с состоянием через 7 дней лечения (использован тест Вилкоксона); p4 — результаты статистического сравнения средних значений по тестам в определённый период лечения по сравнению с состоянием через 14 дней лечения (использован тест Вилкоксона).

Полученные результаты свидетельствовали о значительном влиянии заболевания на жизнь больных (см. таблицу). На 7; 14 и 21-е сутки в основной группе отмечено снижение данных показателей, по сравнению с первыми сутками, на 4; 9 и 10 баллов соответственно ($p < 0,001$), тогда как в группе сравнения — на 2; 6 и 8 баллов соответственно ($p < 0,001$). Сравнение показателей ДИКЖ после лечения между группами выявило статистически значимое отличие ($p < 0,001$), т.е. после применения комплексной терапии в сочетании с ТЭС наблюдалась более выраженная положительная динамика всех составляющих ДИКЖ (см. таблицу).

При оценке влияния зуда на повседневную жизнь больных использовали опросник BRS. Его исходные показатели статистически существенно не отличались в обеих группах ($p = 0,632$). На фоне лечения у пациентов

основной группы показатели BRS были незначительно лучше, однако статистически значимо они не отличались. На 7; 14 и 21-е сутки в основной группе и группе сравнения показатели BRS уменьшились на 1; 2 и 3 балла соответственно ($p < 0,001$) (см. таблицу).

Тревога у пациентов при заполнении шкалы HAM-A была выявлена в 47 (72,3%) случаях, депрессия (по HAM-D) — в 39 (60,0%). Медиана балла по шкалам HAM-A и HAM-D у больных до лечения в двух группах соответствовала умеренным проявлениям тревоги и депрессии и статистически не отличалась ($p = 0,517$ и $p = 0,298$). В процессе лечения в основной группе отмечен более выраженный благоприятный эффект — уменьшение проявления тревоги на 7-е сутки на 5 баллов, на 14-е — на 8, на 21-е — на 8 ($p < 0,001$), депрессии — на 2; 4 и 4 балла ($p < 0,001$) соответственно по отношению

к группе сравнения, где тревога уменьшилась на 3; 6 и 5 ($p < 0,001$), а депрессия — на 1; 2 и 3 балла ($p < 0,001$) соответственно (см. таблицу).

При осмотре больных через 12 недель по окончании терапии рецидивы КПЛ в группе сравнения имели место у 8 (25,0%) пациентов, в основной группе — только у 3 (9,0%) ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показывают, что у пациентов основной группы при помощи комплексной терапии с включением ТЭС достигнута более выраженная терапевтическая эффективность практически по всем изучаемым показателям (ILP, ДИКЖ, HAM-A и HAM-D). Все пациенты этой группы достаточно хорошо переносили лечение, побочных эффектов не обнаружено. К концу терапии у больных отмечались приподнятость настроения, нормализация сна, стабилизация эмоционального фона, уменьшение жалоб соматического характера, что, вероятно, связано с эндорфининдуцирующим действием ТЭС-терапии, которое сопровождается снижением тревожности, повышением стрессоустойчивости, что, в итоге, стабилизирует психоэмоциональный фон больного.

У пациентов группы сравнения по изучаемым параметрам (ILP, ДИКЖ, HAM-A и HAM-D) также отмечалась положительная динамика, однако полученные результаты оказались статистически менее значимыми. Необходимо отметить, что больные этой группы достаточно хорошо переносили терапию, нежелательные явления не зарегистрированы.

В обеих группах отмечено одинаково хорошее, статистически значимое ($p < 0,001$) снижение показателей по опроснику BRS.

Проведённое исследование во многом согласуется с зарубежными и отечественными работами, в которых доминирующее значение в манифестации дерматоза придаётся психогенному фактору. Так, L. Manolache и соавт. [24] в своей работе сделали вывод, что стрессовые ситуации не только могут спровоцировать развитие КПЛ, но и повлиять на его течение. N.S. Sawant и соавт. [5] тоже продемонстрировали связь заболевания со стрессом и зафиксировали нарушение качества жизни в 91% случаев. Наша работа сопоставима с вышеизложенной, так как показывает, что КПЛ практически у 100% больных оказывает сильное влияние на различные аспекты их жизни. Такие высокие показатели снижения качества жизни связаны, скорее всего, с наличием распространённых высыпаний, субъективных симптомов, присутствием эфлоресценций на открытых участках тела. В связи с этим пациенты испытывают повышенный психологический дискомфорт, который, в итоге, приводит к ограничению

социальной и профессиональной адаптации. Имеются и другие работы, подтверждающие сильное влияние КПЛ на качество жизни пациентов [25, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволили выявить преимущество комплексного лечения с применением ТЭС-терапии по сравнению с группой, принимавшей фабомотизол, что выражалось более быстрой и статистически значимой нормализацией показателей, отражающих активность кожного патологического процесса, психоэмоционального фона и дерматологического качества жизни.

На наш взгляд, важно раннее выявление психологических проблем у больных КПЛ и их коррекция с помощью включения в традиционное лечение безопасных и эффективных психотерапевтических методов.

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. *M.M. Tlish* — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; *P.S. Osmolovskaya* — анализ и интерпретация результатов исследования, написание и редактирование текста, статистическая обработка данных. 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 INFORMATION

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. *M.M. Tlish* — the concept and design of the study, analysis and interpretation of the results of the study, editing the text, approval of the final version of the text of the manuscript; *P.S. Osmolovskaya* — analysis and interpretation of the results of the study, writing and editing the text, statistical data processing. 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. Marquez L.K., Santos L.R., da Silva N.C., et al. Oral lichen planus associated with lichen pigmentosa and lichen sclerosus in monozygotic twins // *Am J Dermatopathol*. 2021. Vol. 43, N 5. P. 368–372 doi: 10.1097/DAD.0000000000001847
2. Молочкова Ю.В., Молочков В.А., Гринева Н.К. Частота и особенности различных форм красного плоского лишая в Московской области // *Альманах клинической медицины*. 2018. Т. 46, № 1. С. 82–87. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-82-87
3. Georgescu S.R., Mitran C.I., Mitran M.I., et al. Oxidative stress in cutaneous lichen planus — a narrative review // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 12. P. 2692. doi: 10.3390/jcm10122692
4. Gorouhi F., Davari P., Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis // *Sci World J*. 2014. Vol. 2014. P. 742826. doi: 10.1155/2014/742826
5. Sawant N.S., Vanjari N.A., Khopkar U., et al. A study of depression and quality of life in patients of lichen planus // *Sci World J*. 2015. Vol. 2015. P. 817481. doi: 10.1155/2015/817481
6. Кубанов А.А., Перламутров Ю.Н., Олисова О.Ю., и др. Федеральные клинические рекомендации. РОДВК. КПЛ. 2020 Режим доступа: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/>. Дата обращения: 15.03.2021.
7. Анисимова И.В., Симонян Л.А. Частота сочетания красного плоского лишая с соматической патологией и местными неблагоприятными факторами полости рта // *Проблемы стоматологии*. 2019. Т. 15, № 1. С. 16–22. doi: 10.18481/2077-7566-2018-15-1-16-22
8. Mansur A.T., Kilic Z., Atalay F. Psychological evaluation of patients with cutaneous lichen planus // *Dermatol Psychosomatics*. 2004. Vol. 5, N 3. P. 132–136. doi: 10.1159/000081157
9. Jalenques I., Lauron S., Almon S., et al. Prevalence and odds of signs of depression and anxiety in patients with lichen planus: systematic review and meta-analyses // *Acta Derm Venereol*. 2020. Vol. 100, N 18. P. 00330. doi: 10.2340/00015555-3660
10. 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.
11. Lundqvist E.N., Wahlin Y.B., Bergdahl M., et al. Psychological health in patients with genital and oral erosive lichen planus // *JEADV*. 2006. Vol. 20, N 6. P. 661–666. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01559.x
12. Hiremutt D.R., Mhapuskar A.A., Singh P., et al. Comparison of anxiety and depression scores in patients with oral lichen planus and normal individuals // *J Int Clin Dent Res Organ*. 2020. Vol. 12. P. 140–147. doi: 10.4103/jicdro.jicdro_42_19
13. Лукиных Л.М., Тиунова Н.В. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта (этиология, патогенез, клиника, современные методы лечения). Нижний Новгород: НГМА, 2013. 116 с.
14. Пшеничкова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии (лекция 5) // *Актуальные проблемы патофизиологии (избранные лекции) / под ред. Б.Б. Морозова*. Москва: Медицина, 2001. С. 220–253.
15. Лебедев В.П. Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. Т. 3. Санкт-Петербург: РАН, Институт физиологии им. И.П. Павлова, Центр ТЭС, 2009. 392 с.
16. Савченко Е.С., Назаров Р.Н., Апчел А.В., и др. Коррекция психовегетативных расстройств в процессе комплексного лечения больных хроническими дерматозами // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2012. № 3. С. 107–110.
17. Сизова В.Ю., Волчанский Е.И. Вегетативные и сосудистые изменения у детей с атопическим дерматитом на фоне применения транскраниальной электростимуляции // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2011. № 1. С. 25–28.
18. Силина Л.В., Яцун С.М. Использование транскраниальной электростимуляции в комплексной терапии акне // *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2009. № 1. С. 30–32.
19. Баркова С.В. Эффективность применения транскраниальной электростимуляции с целью коррекции психофизиологического статуса больных красным плоским лишаём слизистой оболочки полости рта // *Вестник ВолГМУ*. 2007. № 1. С. 35–37.
20. Tashiro M., Horikawa E., Mochizuki H., et al. Effects of fexofenadine and hydroxyzine on brake reaction time during car-driving with cellular phone use // *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2005. Vol. 20, N 7. P. 501–509. doi: 10.1002/hup.713
21. Orriols L., Luxcey A., Contrand B., et al. Road traffic crash risk associated with prescription of hydroxyzine and other sedating H1-antihistamines: a responsibility and case-crossover study // *Accid Anal Prev*. 2017. Vol. 106. P. 115–121. doi: 10.1016/j.aap.2017.05.030
22. Котова О.В. Лечение генерализованного тревожного расстройства: подходы к терапии // *Рациональная фармакотерапия*. 2012. № 1. С. 87–91.
23. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Афобазол (фабоматизол): анксиолитик, и не только (израильско-российский взгляд на проблему) // *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2017. Т. 19, № 4. С. 12–21.
24. Manolache L., Seceleanu-Petrescu D., Benea V. Lichen planus patients and stressful events // *JEADV*. 2008. Vol. 22, N 4. P. 437–441. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02458.x
25. Хайретдинова К.Ф., Юсупова Л.А. Коморбидные тревожные и депрессивные расстройства у больных красным плоским лишаём с учетом гендерных различий // *Лечащий врач*. 2016. № 11. С. 34.
26. López-Jornet P., Camacho-Alonso F. Quality of life in patients with oral lichen planus // *J Eval Clin Pract*. 2010. Vol. 16, N 1. P. 111–113. doi: 10.1111/j.1365-2753.2009.01124.x

REFERENCES

1. Marquez LK, Santos LR, da Silva NC, et al. Oral lichen planus associated with lichen pigmentosa and lichen sclerosus in monozygotic twins. *Am J Dermatopathol*. 2021;43(5):368–372. doi: 10.1097/DAD.0000000000001847
2. Molochkova YV, Molochkov VA, Grineva NK. Frequency and features of various forms of lichen planus in the Moscow region. *Almanac Clin Med*. 2018;46(1):82–87. (In Russ). doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-82-87
3. Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, et al. Oxidative stress in cutaneous lichen planus — a narrative review. *J Clin Med*. 2021;10(12):2692. doi: 10.3390/jcm10122692
4. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *Sci World J*. 2014;2014:742826. doi: 10.1155/2014/742826
5. Sawant NS, Vanjari NA, Khopkar U, et al. A study of depression and quality of life in patients of lichen planus. *Sci World J*. 2015;2015:817481. doi: 10.1155/2015/817481
6. Kubanov AA, Perlamutrov YU, Olisova OY, et al. Federal clinical guidelines. RODVK. LP 2020. (In Russ). Available from: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/>. Дата обращения: Accessed: 15.03.2021.
7. Anisimova IV, Simonyan LA. The frequency of the combination of lichen planus with somatic pathology and local adverse factors of the oral cavity. *Problems Dentistry*. 2019;15(1):16–22. (In Russ). doi: 10.18481/2077-7566-2018-15-1-16-22
8. Mansur AT, Kilic Z, Atalay F. Psychological evaluation of patients with cutaneous lichen planus. *Dermatol Psychosomatics*. 2004;5(3):132–136. doi: 10.1159/000081157
9. Jalenques I, Lauron S, Almon S, et al. Prevalence and odds of signs of depression and anxiety in patients with lichen planus: systematic review and meta-analyses. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(18):00330. doi: 10.2340/00015555-3660
10. Dorozhenok IY, Matyushenko EN, Olisova OY. Dismorphophobia in dermatological practice. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;17(1):42–47. (In Russ).
11. Lundqvist EN, Wahlin YB, Bergdahl M, et al. Psychological health in patients with genital and oral erosive lichen planus. *JEADV*. 2006;20(6):661–666. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01559x
12. Hiremutt DR, Mhapuskar AA, Singh P, et al. Comparison of anxiety and depression scores in patients with oral lichen planus and normal individuals. *J Int Clin Dent Res Organ*. 2020;12:140–147. doi: 10.4103/jicdro.jicdro_42_19
13. Lukinyh LM, Tiunova NV. Lichen planus of the oral mucosa (etiology, pathogenesis, clinical picture, modern methods of treatment). Nizhny Novgorod: NGMA; 2013. 116 p. (In Russ).
14. Pshennikova MG. The phenomenon of stress. Emotional stress and its role in pathology (lecture 5). In: Actual problems of pathophysiology (selected lectures). Ed. by B.B. Morozov. Moscow: Medicine; 2001. P. 220–253. (In Russ).
15. Lebedev VP. Transcranial electrical stimulation. Experimental clinical research. Vol. 3. Saint Petersburg; 2009. 392 p. (In Russ).
16. Savchenko ES, Nazarov RN, Apchel AV, et al. Correction of psychovegetative disorders in the process of complex treatment of patients with chronic dermatoses. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012;3(39):107–110. (In Russ).
17. Sizova VY, Volchanskiy EI. Vegetative and vascular changes in children with atopic dermatitis against the background of the use of transcranial electrical stimulation. *Volgograd Med Sci J*. 2011;(1):25–28. (In Russ).
18. Silina LV, Yacun SM. The use of transcranial electrical stimulation in the complex therapy of acne. *Palliative Med Rehabil*. 2009;(1):30–32. (In Russ).
19. Barkova SV. The effectiveness of the use of transcranial electrical stimulation in order to correct the psychophysiological status of patients with lichen planus of the oral mucosa. *Bulletin VolGMU*. 2007;(1):35–37. (In Russ).
20. Tashiro M, Horikawa E, Mochizuki H, et al. Effects of fexofenadine and hydroxyzine on brake reaction time during car-driving with cellular phone use. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2005;20(7):501–509. doi: 10.1002/hup.713
21. Orriols L, Luxcey A, Contrand B, et al. Road traffic crash risk associated with prescription of hydroxyzine and other sedating H1-antihistamines: a responsibility and case-crossover study. *Accid Anal Prev*. 2017;106:115–121. doi: 10.1016/j.aap.2017.05.030
22. Kotova OV. Treatment of generalized anxiety disorder: approaches to treatment. *Rational Pharmacotherapy*. 2012;(1):87–91. (In Russ).
23. Bekker RA, Bykov YU. Afobazol (fabomatizol): anxiolytic, and not only (Israeli-Russian view of the problem). *Psychiatry Psychopharmacotherapy named after P.B. Gannushkin*. 2017;19(4):12–21. (In Russ).
24. Manolache L, Seceleanu-Petrescu D, Benea V. Lichen planus patients and stressful events. *JEADV*. 2008;22(4):437–441. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02458.x
25. Hajretdinova KF, Yusupova LA. Comorbid anxiety and depressive disorders in patients with lichen planus, taking into account gender differences. *Therapist*. 2016;(11):34. (In Russ).
26. López-Jornet P, Camacho-Alonso F. Quality of life in patients with oral lichen planus. *J Eval Clin Pract*. 2010;16(1):111–113. doi: 10.1111/j.1365-2753.2009.01124.x

ОБ АВТОРАХ

* **Осмоловская Полина Сергеевна**, ассистент;
адрес: Россия, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6764-0796>;
eLibrary SPIN: 1358-3426;
e-mail: polina_osmolovskaya@mail.ru

Тлиш Марина Моссовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>;
eLibrary SPIN: 8452-4062;
e-mail: tlish_mm@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

* **Polina S. Osmolovskaya**, MD, Assistant Lecturer;
address: 4 Sedina Street, Krasnodar, 350063, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6764-0796>;
eLibrary SPIN: 1358-3426;
e-mail: polina_osmolovskaya@mail.ru

Marina M. Tlish, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>;
eLibrary SPIN: 8452-4062;
e-mail: tlish_mm@mail.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv90753>

Клинический случай

Острая крапивница у пациентов с COVID-19

С.Р. Сенчукова, О.П. Молодых, Ю.М. Криницына

Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, непрерывно дополняются и обновляются. Самыми распространёнными клиническими проявлениями COVID-19 являются гипертермия, симптомы интоксикации, кашель, одышка, снижение обоняния и вкуса, реже — боли в животе, рвота, диарея и другие экстрапульмонарные проявления. Основной мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа, что определяет поражение лёгких как основное клиническое проявление COVID-19. Повреждение нейронов головного мозга и глии приводит к неврологической симптоматике (лихорадка с головными болями, потеря обоняния, вкуса, атаксия и судороги). Особую роль в патогенезе коронавирусной инфекции COVID-19 играют иммунологические осложнения, приводящие к синдрому цитокинового шторма и острому респираторному дистресс-синдрому.

В последнее время всё чаще появляются клинические наблюдения, описывающие дерматологические поражения кожи как вариант манифестации коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе в дебюте заболевания, т.е. до появления каких-либо признаков болезни. Специфичность кожных симптомов при COVID-19 пока не доказана, и некоторые авторы используют термин «необъяснимые кожные проявления COVID-19».

В статье представлено описание клинических случаев острой идиопатической крапивницы в дебюте COVID-19, не поддающейся лечению антигистаминными препаратами. На коже груди, живота, спины, ягодиц, рук и ног пациентов наблюдались множественные, отёчные, сливающиеся между собой, ярко-розовые, различных размеров уртикарии, появившиеся одновременно со слабостью, частичной потерей вкуса, обоняния, болями в мышцах, подъёмом температуры до 38–39°C. Приём однократно глюкокортикоидного комбинированного препарата бетаметазона улучшил состояние пациентов уже через день: у приведённых в примере мужчины и женщины соответственно на 7-й и 3-й день противовирусной терапии фавипиравиром все высыпания исчезли. В общем анализе крови через 2 нед лечения отмечалась небольшая отрицательная динамика: у мужчины — абсолютная лейкопения ($3,6 \times 10^9/\text{л}$), относительный лимфоцитоз (51%), увеличение скорости оседания эритроцитов до 28 мм/ч, у женщины — абсолютная лейкопения ($3,4 \times 10^9/\text{л}$) и относительный лимфоцитоз (57%). Пациенты выписаны через месяц лечения противовирусными препаратами в удовлетворительном состоянии с двумя отрицательными результатами полимеразной цепной реакции на COVID-19.

Полученные данные позволяют думать, что не поддающуюся лечению антигистаминными препаратами острую крапивницу при COVID-19 можно рассматривать одним из вариантов течения новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2), и требуют дальнейшего глубокого изучения.

Ключевые слова: острая крапивница; COVID-19; вирус SARS-CoV-2; лечение.

Для цитирования:

Сенчукова С.Р., Молодых О.П., Криницына Ю.М. Острая крапивница у пациентов с COVID-19 // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 5. С. 477–484. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv90753>

Рукопись получена: 10.12.2021

Рукопись одобрена: 15.12.2021

Опубликована: 18.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv90753>

Case Report

Acute urticaria in patients with COVID-19

Svetlana R. Senchukova, Olga P. Molodykh, Yulia M. Krinitsyna

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Information about the epidemiology, clinical features, prevention and treatment of a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus is continuously updated and updated. The most common clinical manifestations of COVID-19 are hyperthermia, symptoms of intoxication, cough, shortness of breath, decreased sense of smell and taste, less often abdominal pain, vomiting, diarrhea and other extrapulmonary manifestations. The main target of SARS-CoV-2 is type II alveolar cells, which defines lung damage as the main clinical manifestation of COVID-19. Damage to the neurons of the brain and glia leads to neurological symptoms (fever with headaches, loss of sense of smell, taste, ataxia and seizures). Immunological complications leading to cytokine storm syndrome and acute respiratory distress syndrome play a special role in the pathogenesis of COVID-19 coronavirus infection.

Recently, clinical observations have been increasingly appearing describing dermatological skin lesions as a variant of the manifestation of COVID-19 coronavirus infection, including at the onset of the disease, i.e. before the appearance of any signs of the disease. The specificity of skin symptoms in COVID-19 has not yet been proven, and some authors use the term “unexplained skin manifestations of COVID-19”.

The article presents a description of clinical cases of acute idiopathic urticaria at the onset of COVID-19, that does not respond to treatment with antihistamines. On the skin of the chest, abdomen, back, buttocks, arms and legs of patients, multiple, edematous, merging, bright pink, various sizes of urticaria were observed, appearing simultaneously with weakness, partial loss of taste, smell, muscle pain, temperature rise to 38–39°C. Taking a single dose of the glucocorticoid combined drug betamethasone improved the patient's condition within a day; in a man on the 7th day and in a woman on the 3rd day of antiviral therapy with favipiravir, all rashes disappeared. In the general blood test after 2 weeks of treatment, a slight negative dynamics was noted: in a man — absolute leukopenia ($3.6 \times 10^9/l$), relative lymphocytosis (51%), an increase in ESR up to 28 mm/h, in a woman — absolute leukopenia ($3.4 \times 10^9/l$), relative lymphocytosis (57%). The patients were discharged after a month of treatment with antiviral drugs in satisfactory condition with two negative PCR results for COVID-19.

The data obtained suggest that acute urticaria that cannot be treated with antihistamines in COVID-19 can be considered one of the variants of the course of a new coronavirus infection (SARS-CoV-2), and require further in-depth study.

Keywords: acute urticarial; COVID-19; SARS-CoV-2 virus; treatment.

For citation:

Senchukova SR, Molodykh OP, Krinitsyna YuM. Acute urticaria in patients with COVID-19. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(5):477–484. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv90753>

Received: 10.12.2021

Accepted: 15.12.2021

Published: 18.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, РНК-вирусом, относящимся к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus* (COVID-19), непрерывно дополняются и обновляются. Самыми распространёнными клиническими проявлениями COVID-19 являются гипертермия, симптомы интоксикации, кашель, одышка, снижение обоняния и вкуса, реже — боли в животе, рвота, диарея и другие экстрапульмонарные проявления [1, 2]. В проникновении вируса в клетки-мишени основную роль играют ACE2-рецепторы [3], экспрессированные на поверхностях эпителия верхних дыхательных путей, эндотелия сосудов и капилляров, макрофагов. Основной мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа, что определяет поражение лёгких как основное клиническое проявление COVID-19. ACE2-рецепторы также есть в нейронах головного мозга и глии, повреждение которых приводит к неврологической симптоматике (лихорадка с головными болями, потеря обоняния, вкуса, атаксия и судороги) [4]. Особую роль в патогенезе коронавирусной инфекции COVID-19 играют иммунологические осложнения, приводящие к синдрому цитокинового шторма и острому респираторному дистресс-синдрому [5].

В последнее время всё чаще появляются клинические наблюдения, описывающие дерматологические поражения кожи как вариант манифестации коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе в дебюте [6–8], т.е. до появления каких-либо признаков болезни [9]. Специфичность кожных симптомов при COVID-19 пока не доказана, и некоторые авторы используют термин «необъяснимые кожные проявления COVID-19» [9, 10]. Врачи выездных бригад Станции скорой и неотложной медицинской помощи имени А.С. Пучкова (Москва) при осмотре пациентов в дебюте заболевания наблюдали разнообразные морфологические элементы с различной локализацией и площадью поражения: папуло-везикулёзные, папуло-сквамозные, эритематозные, уртикарные и др. [11]. Насколько связаны описанные изменения кожи с непосредственным воздействием возбудителя COVID-19 или проявлениями вторичных патогенетических факторов (инфекционно-аллергического, аллергического, токсического и др.), в настоящее время неизвестно. В некоторых случаях эти поражения кожи могут быть первым сигналом заражения SARS-CoV-2, поэтому дерматологам важно особенно внимательно относиться к высыпаниям на коже как к диагностическому критерию стадии заболевания.

Необходимо дальнейшее накопление и систематизация клинических наблюдений кожных проявлений при COVID-19 для возможности анализа и оценки их диагностической и прогностической ценности.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Общая характеристика пациентов с острой крапивницей

С июня 2020 по февраль 2021 г. в медицинский центр «Эколого-гигиенические и медицинские исследования, Сибирь» (Новосибирск, Россия), являющийся клинической базой ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», обратилось 45 пациентов с острой крапивницей в возрасте от 19 до 63 лет, что было на 27% больше в сравнении с 2019 г. Каждому пациенту было проведено клиничко-лабораторное обследование: изучение жалоб, сбор анамнеза, осмотр, лабораторные исследования. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на обследование, лечение и участие в исследовании. Полученные в ходе исследования данные были подвергнуты статистической обработке с применением программы Statistica for Windows версии 10; данные представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее, m — стандартная ошибка. Для оценки тяжести крапивницы использовали шкалу тяжести активности крапивницы UAS7 (Urticarial Activity Score) от 0 до 6 баллов (таблица). Оценка активности заболевания проводилась только в день приёма у дерматолога, так как далее пациент получал лечение у инфекциониста в условиях изоляции. Всем пациентам измеряли индекс массы тела (ИМТ): нормальным считали ИМТ от 18,5 до 25, от 25 до 30 — избыточным, более 30 — ожирением.

Из 45 пациентов с крапивницей выделили группу ($n=30$) с положительным ПЦР-тестом на COVID-19: 13 мужчин и 17 женщин; средний возраст $40,7 \pm 2,0$ лет; давность заболевания составила от 2 до 7 (в среднем $4,0 \pm 0,2$) дней; сатурация — $95,9 \pm 0,2\%$. Всех пациентов беспокоили зуд и высыпания на коже живота, рук, ног (с последующим распространением на другие участки), слабость, недомогание, боли, ломота в мышцах, временное снижение или утрата вкусовой чувствительности и обоняния. Высыпания на коже носили распространённый характер; волдыри сливались между собой, занимая большие площади; имели яркую розовую окраску. Температура тела по вечерам поднималась до $37,0–38,5^\circ\text{C}$. Антигистаминные препараты (дезлоратадин, лоратадин, левоцетиризин) без улучшения принимали 12 человек, остальные самостоятельно не лечились.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у 24 человек (80%) протекала легко, давность заболевания составила от 2 до 7 ($3,9 \pm 0,2$) дней, сатурация — от 95 до 98% ($96,3 \pm 0,1\%$); тяжесть течения крапивницы оценивалась от 3 до 5 ($4,2 \pm 0,2$) баллов; ИМТ — от 19,5 до 29 ($24,1 \pm 0,6$). Сахарный диабет был у 3 (12,5%) человек, гипотиреоз — у 5 (20,8%), хронический холецистит — у 7 (29,2%),

Таблица. Оценка тяжести крапивницы**Table.** Assessment of the severity of urticaria

Шкала, балл	Степень тяжести	Волдыри	Зуд
0	Нет	Нет	Нет
1	Лёгкая	<20 волдырей / 24ч	Есть (но не раздражает и не беспокоит)
2	Умеренная	20–50 волдырей / 24 ч	Умеренный (беспокоит, но не мешает обычной повседневной деятельности или сну)
3	Сильная	>50 волдырей / 24 ч и большая область распространения	Сильный (тяжёлый зуд со значительным беспокойством и влиянием на нормальную активность и сон)

Примечание. Оценка показателей: 0 — отсутствие зуда и высыпаний; 1–2 балла — лёгкая степень тяжести крапивницы; 3–4 балла — средняя степень тяжести крапивницы; 5–6 баллов — тяжёлое течение крапивницы.

гастродуоденит — у 10 (41,7%), хронический гастрит — у 8 (33,3%), сочетание сахарного диабета и хронического холецистита — у 2, сахарного диабета и хронического гастрита — у 1, хронического холецистита и гастродуоденита — у 2, гипотиреоза и хронического гастрита — у 3, гипотиреоза и хронического холецистита — у 2.

У 6 (20%) человек коронавирусная инфекция была средней степени тяжести с последующей полисегментарной пневмонией; сатурация — от 93 до 95% (94,3±0,3%); тяжесть течения крапивницы у всех оценивалась в 6 баллов; ИМТ — от 28,5 до 32 (30,7±0,5). У 2 человек наблюдалось сочетание сахарного диабета с гипотиреозом, хроническим холециститом, гастродуоденитом в одном случае и с хроническим холециститом и гастродуоденитом — в другом; у 3 — сочетание хронического холецистита и гастродуоденита, у 1 — хронический холецистит.

Далее представляем клинические наблюдения, демонстрирующие особенности кожных поражений в дебюте течения COVID-19.

Клинический случай 1

Пациент К., 52 года, обратился с жалобами на интенсивный, приступообразный кожный зуд, высыпания на коже, слабость, разбитость, частичную потерю вкуса, обоняния, боли в мышцах. Из истории заболевания известно, что слабость, недомогание, первые высыпания на коже живота и подъём температуры до 37,8°C начались два дня назад. Пациент самостоятельно в течение 2 дней принимал антигистаминные средства (левоцетиризин, 5 мг) без значительной положительной динамики — высыпания распространились на кожу груди, спины, рук, ног; температура 37,0–37,8°C, слабость, недомогание сохранялись, к вечеру нарастали, сопровождалась аносмией, агевзией.

Анамнез жизни: перенёс ветряную оспу в 6 лет, краснуху — в 11 лет, острые респираторные вирусные инфекции — 1–2 раза в год, в детстве привит АҚДС-вакциной; находится на диспансерном наблюдении у гастроэнтеролога с диагнозом хронического холангиохолецистита с дискинезией желчевыводящих путей по смешанному типу, хронического гастродуоденита вне обострения

(анализ на *Helicobacter pylori* отрицательный); в течение 3 мес принимает капсулы с урсодезоксихолиевой кислотой по 500 мг на ночь; лекарственной непереносимости нет.

Эпидемиологический анамнез: проживает с женой, которая госпитализирована в инфекционное отделение с вирусной пневмонией и подозрением на COVID-19 три дня назад; диагноз подтверждён.

Объективный статус. Сознание ясное, положение активное. Состояние удовлетворительное. Температура тела 36,8°C. Телосложение правильное, масса тела 92 кг, длина тела 195 см. Слизистая оболочка полости рта чистая, розовая, задняя стенка глотки гиперемирована, миндалины не увеличены, кариозных зубов нет, язык у корня обложен желтоватым налётом. Дыхание везикулярное; число дыхательных движений 16/мин; тоны сердца ясные, ритмичные; число сердечных сокращений 72/мин; артериальное давление 130/85 мм рт.ст.; сатурация 96%. Живот мягкий, умеренно болезненный при глубокой пальпации в области проекции желчного пузыря; печень +1 см от края рёберной дуги; область ануса свободна. На коже груди, живота, спины, ягодиц, рук и ног множественные отёчные, сливающиеся между собой ярко-розовые, различных размеров уртикарии (**рис. 1**). Рабочий диагноз: острая идиопатическая крапивница, тяжёлое течение (6 баллов).

Результаты лабораторного обследования. Соскоб со слизистых оболочек носа и зева на COVID-19 оказался положительным; общий анализ крови (ОАК) при обращении: гемоглобин 145 г/л, эритроциты $5,92 \times 10^{12}$ /л, цветной показатель 0,73, гематокрит 48,0%, лейкоциты $5,56 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 50,9%, лимфоциты 41,5%, моноциты 4,7%, эозинофилы 2,6%, базофилы 0,3%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 5 мм/ч, тромбоциты 307×10^9 /л; биохимическое исследование крови: общий белок 67,2 г/л, креатинин 48 мкмоль/л, глюкоза 5,4 ммоль/л, мочевины в сыворотке 4,0 ммоль/л, мочевины 174,9 мкмоль/л, общий билирубин 18,0 мкмоль/л, прямой билирубин 3,2 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза 21 ед/л, аланинаминотрансфераза 19 ед/л, общий холестерин 5,8 ммоль/л, С-реактивный белок 4 мг/л, антистрептолизин-О 100 МЕ/мл, общий анализ мочи без особенностей.



Рис. 1. Пациент К., 52 года. Острая крапивница, COVID-19, 2-й день заболевания: на коже живота множественные отёчные, сливающиеся между собой ярко-розовые, различных размеров уртикарии.

Fig. 1. Patient K., 52 years old. Acute urticaria, COVID-19, 2nd day of illness: on the skin of the abdomen, multiple, edematous, merging, bright pink, urticaria of various sizes.



Рис. 2. Пациентка Л., 32 года. Острая крапивница, COVID-19, 3-й день заболевания: на коже бедра множественные, часто отёчные, сливающиеся между собой ярко-розовые, различных размеров уртикарии.

Fig. 2. Patient L., 32 years old. Acute urticaria, COVID-19, 3rd day of illness: on the skin, the thighs are multiple, often edematous, merging with each other, bright pink, urticaria of various sizes.

Пациент находился на амбулаторном лечении с соблюдением строгого домашнего режима с самоизоляцией. Для лечения крапивницы было назначено лечение: комбинированный препарат бетаметазона (бетаметазона натрия фосфат 2,63 мг и бетаметазона дипропионат 6,43 мг) внутримышечно однократно, в 12.00. К вечеру состояние пациента улучшилось: зуд значительно уменьшился, прежние высыпания исчезли, свежие появлялись в небольшом количестве на коже живота, задней поверхности бёдер. После получения положительного результата полимеразной цепной реакции (ПЦР) на COVID-19 дальнейшее наблюдение и лечение осуществлялось совместно с участковым терапевтом. Назначен фавипиравир (таблетки, 200 мг) по 1800 мг (9 таблеток) 2 раза в сутки в первый день терапии, со 2-го по 10-й день лечения — по 800 мг (4 таблетки) 2 раза в сутки. На 3-й день отмечалось значительное улучшение: исчезли жалобы на резкую слабость, потерю обоняния, вкуса; редкие уртикарии до 1 см в диаметре появлялись на коже живота, сопровождались лёгким зудом; сохранялась субфебрильная температура. На 7-й день нормализовались температура тела, общее самочувствие; исчезли высыпания. Первые отрицательные результаты ПЦР на COVID-19 получены на 21-й день наблюдения. В ОАК через 2 нед лечения и наблюдения наметилась небольшая отрицательная динамика: абсолютная лейкопения ($3,6 \times 10^9/\text{л}$), относительный лимфоцитоз (51%), увеличение СОЭ до 28 мм/ч; биохимические показатели сохранились в пределах нормальных значений. На 30-й день лечения пациент выписан в удовлетворительном состоянии с двумя отрицательными результатами ПЦР на COVID-19.

Клинический случай 2

Пациентка Л., 32 года, обратилась к дерматологу с жалобами на интенсивный, приступообразный кожный зуд, высыпания на коже, резкую слабость, частичную потерю вкуса, боли в мышцах. Заболела три дня назад: появились резкая слабость, недомогание, первые высыпания на коже груди и плеч, поднялась температура до $38,9^\circ\text{C}$. Самостоятельно принимала антигистаминные средства (фексофенадин, 180 мг) без положительной динамики — высыпания распространились на кожу спины, предплечий, ягодиц, ног; температура держалась на уровне $37,2\text{--}38,0^\circ\text{C}$; слабость, недомогание сохранялись, к вечеру нарастали, сопровождались агевзией, на третий день — аносмией.

Анамнез жизни. В 4 года перенесла ветряную оспу, острые респираторные вирусные инфекции — 2–3 раза в год; привита АКДС-вакциной.

Гинекологический анамнез: менархе в 12 лет, менструальный цикл 4/23 дня, установился сразу, безболезненный, последняя менструация 19 дней назад. Лекарственной непереносимости нет.

Эпидемиологический анамнез: проживает одна; две недели назад была в контакте с больным COVID-19.

Объективный статус. Сознание ясное, положение активное. Состояние удовлетворительное. Температура тела $37,1^\circ\text{C}$. Телосложение правильное, нормостеническое, вес 64 кг, рост 165 см. Слизистая полости рта чистая, розовая; задняя стенка глотки гиперемирована, миндалины не увеличены; кариозных зубов нет; язык у корня обложен беловатым налётом. Дыхание везикулярное, число дыхательных движений 16/мин, тоны сердца ясные, ритмичные; число

сердечных сокращений 68/мин; артериальное давление 115/75 мм рт.ст.; сатурация 97%. Живот мягкий, безболезненный; печень не увеличена, область ануса свободна. На коже груди, живота, спины, ягодич, рук и ног множественные ярко-розовые, отёчные, различных размеров, сливающиеся между собой уртикарии (рис. 2). Рабочий диагноз: острая идиопатическая крапивница, тяжёлое течение (6 баллов); см. таблицу.

Результаты лабораторного обследования. Соскоб со слизистых носа и зева на COVID-19 оказался положительным; ОАК при обращении: гемоглобин 135 г/л, эритроциты $4,9 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 39,0%, лейкоциты $5,4 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 49%, лимфоциты 35%, моноциты 4,4%, эозинофилы 2,5%, базофилы 0,1%, СОЭ 6 мм/ч, тромбоциты 301×10^9 /л; биохимическое исследование крови: общий белок 67,2 г/л, креатинин 48 мкмоль/л, глюкоза 4,4 ммоль/л, мочевина в сыворотке 4,1 ммоль/л, мочевая кислота 161,3 мкмоль/л, общий билирубин 19,0 мкмоль/л, прямой билирубин 2,3 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза 18 ед/л, аланинаминотрансфераза 17 ед/л, общий холестерин 4,8 ммоль/л, С-реактивный белок 5 мг/л, антистрептолизин-О 150 МЕ/мл; общий анализ мочи без особенностей.

Пациентка находилась на амбулаторном лечении с соблюдением строгого домашнего режима и самоизоляции. Для лечения крапивницы было назначено лечение: комбинированный препарат бетаметазона (бетаметазона натрия фосфат 2,63 мг и бетаметазона дипропионат 6,43 мг) внутримышечно однократно, выполнено в 10.00. К вечеру состояние улучшилось: зуд значительно уменьшился, прежние высыпания исчезли, свежие появлялись в небольшом количестве на коже живота, задней поверхности бёдер. После получения положительного результата ПЦР на COVID-19 наблюдение и лечение осуществлялось совместно с участковым терапевтом. Назначен фавипиравир (таблетки, 200 мг) по 1600 мг (8 таблеток) 2 раза в первый день терапии, со 2-го по 10-й день лечения — по 600 мг (3 таблетки) 2 раза в сутки. На второй день отмечалось значительное клиническое улучшение: исчезли жалобы на резкую слабость, головные боли; редкие уртикарии до 1 см в диаметре появлялись на коже живота, сопровождалась лёгким зудом; сохранялась субфебрильная температура. На 3-й день нормализовались температура тела, общее самочувствие; исчезли высыпания. На 21-й день наблюдения получены отрицательные результаты ПЦР на COVID-19. В ОАК сохранялся относительный лимфоцитоз (57%) на фоне абсолютной лейкопении ($3,4 \times 10^9$ /л); биохимические показатели сохранялись в пределах нормальных значений. На 29-й день лечения пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с двумя отрицательными результатами ПЦР на COVID-19.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время под термином «крапивница» подразумевают внезапное появление на коже волдырей (ограниченный поверхностный отёк кожи, развивающийся, как правило, на фоне выраженной эритемы и сопровождающийся сильным зудом), развитие ангионевротического отёка; оба симптома могут быть одновременно [12, 13]. Общим патогенетическим звеном для всех клинических разновидностей крапивницы являются повышенная проницаемость сосудов микроциркуляторного русла и острое развитие отёка вокруг этих сосудов, обусловленные увеличением содержания гистамина и других медиаторов (фактора активации тромбоцитов, PAF; цитокинов, высвобождаемых активированными тучными клетками) в сыворотке крови, что приводит к расширению сосудов и экстравазации плазмы.

Основным вариантом терапии, направленным на облегчение симптомов, является снижение воздействия гистамина на H_1 -рецепторы, расположенные на эндотелиальных клетках (волдырь) и на чувствительных нервах (нейрогенное обострение и зуд) с помощью лечения H_1 -антигистаминными препаратами. Однако крапивница, вызванная другими медиаторами тучных клеток (PAF, лейкотриены, цитокины), реагирует только на кратковременный приём глюкокортикоидов и относительно невосприимчива к антигистаминным препаратам [13].

Ранее сообщалось об уникальном случае в амбулаторных условиях, в частности о появлении у пациента признаков и клинического проявления COVID-19 и через 4 дня — появления на всем теле уртикарий; тест на COVID-19 был положительным. Госпитализация пациенту не потребовалась, были предоставлены поддерживающая терапия и антигистаминные препараты [14].

Описанные нами клинические случаи острой крапивницы, возникшей в дебюте COVID-19, не поддавались лечению антигистаминными препаратами в процессе самолечения, а улучшение с последующим выздоровлением произошло только при приёме синтетического глюкокортикоида бетаметазона, обладающего выраженным противовоспалительным и сосудосуживающим эффектом.

Вместе с тем показано, что именно резкое увеличение уровня PAF, наиболее мощного триггера активации тромбоцитов и образования тромбов, стимулирует периваскулярную активацию тучных клеток и обуславливает у пациентов с COVID-19 развитие воспаления лёгких с последующим тяжёлым острым респираторным синдромом в финале болезни (SARS) [15]. Возможно, именно резкое увеличение уровня PAF у отдельных больных COVID-19 в дебюте болезни провоцирует развитие острой крапивницы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные случаи демонстрируют, что появление первых симптомов новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (повышение температуры тела, симптомы интоксикации, слабость, частичная или полная агевзия и аносмия и т.д.), могут сопровождаться поражением кожи в виде острой крапивницы: интенсивным, приступообразным кожным зудом; яркими сочными уртикариями различных размеров, сливающимися между собой. Безусловно, патофизиология крапивницы при COVID-19 остаётся неясной и многофакторной. Полученные данные позволяют думать о том, что острую крапивницу, не поддающуюся антигистаминным препаратам, при COVID-19 можно рассматривать как один из вариантов течения новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, и требуют дальнейшего глубокого изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691). Исследование выполнено при финансировании Минобрнауки России по Государственному заданию ФИЦ ФТМ (по теме НИР «Патоморфогенез и молекулярные механизмы хронических патологических процессов инфекционного и неинфекционного генеза в современных экологических условиях, разработка молекулярно-морфологических диагностических и прогностических критериев, оценка эффективности новых методов лечения» и по теме НИР «Исследовать молекулярно-клеточные и системные механизмы преобразований внеклеточного матрикса и паренхимы органов в процессах физиологического роста, инволюции и на разных стадиях развития патологических процессов, индуцированных бактериями, токсинами, факторами корпускулярной природы; разработать эффективные средства профилактики и лечения фибролитических осложнений социально значимых инфекционных заболеваний»).

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

Вклад авторов. С.Р. Сенчукова — концепция исследования, получение, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи, одобрение финальной версии рукописи; О.П. Молодых, Ю.М. Криницина — анализ данных и интерпретация

результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии статьи перед публикацией, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающие надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы).

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в Российском журнале кожных и венерических болезней.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The work was performed using the equipment of the Proteomic Analysis Center for Collective Use, supported by funding from the Russian Ministry of Education and Science (agreement No. 075-15-2021-691). The study was funded by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation under the State task of the FRC FTM (on the topic of research "Pathomorphogenesis and molecular mechanisms of chronic pathological processes of infectious and non-infectious genesis in modern environmental conditions, development of molecular morphological diagnostic and prognostic criteria, evaluation of the effectiveness of new methods of treatment" and on the topic Research work "To study molecular-cellular and systemic mechanisms of transformations of the extracellular matrix and parenchyma of organs in the processes of physiological growth, involution and at different stages of development of pathological processes induced by bacteria, toxins, corpuscular factors; to develop effective means of preventing and treating fibrolytic complications of socially significant infectious diseases").

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

Author contribution. S.R. Senchukova — the concept of research, obtaining, analyzing data and interpreting results, writing an article, approving the final version of the manuscript; O.P. Molodykh, Yu.M. Krinitsyna — analyzing data and interpreting results, making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approving the final version of the 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.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления // Терапевтический архив. 2020. Т. 92, № 8. С. 4–11. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000767
2. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N Engl J Med. 2020. Vol. 382, N 18. P. 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein // Cell. 2020. Vol. 181, N 2. P. 281–292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058

4. Baig A.M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2 // CNS Neurosci Ther. 2020. Vol. 26, N 5. P. 499–501. doi: 10.1111/cns.13372
5. Soy M., Keser G., Atagündüz P., et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment // Clin Rheumatol. 2020. Vol. 39, N 7. P. 2085–2094. doi: 10.1007/s10067-020-05190-5
6. Дворников А.С., Силин А.А., Гайдина Т.А., и др. Кожные проявления при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) // Архивъ внутренней медицины. 2020. Т. 10, № 6. С. 422–429. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429

7. Marzano A.V., Cassano N., Genovese G., et al. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue // *Br J Dermatol.* 2020. Vol. 183, N 3. P. 431–442. doi: 10.1111/bjd.19264
8. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. Vol. 34, N 5. P. e212–e213. doi: 10.1111/JDV.16387
9. Henry D., Ackerman M., Sancelme E., et al. Urticarial eruption in COVID-19 infection // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. Vol. 34, N 6. P. e244–e245. doi: 10.1111/JDV.16472
10. Galván Casas C., Català A., Carretero Hernández G., et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases // *Br J Dermatol.* 2020. Vol. 183, N 1. P. 71–77. doi: 10.1111/BJD.19163
11. Плавунув Н.Ф., Кадышев В.А., Сидоров А.М., и др. Кожные проявления у пациентов с COVID-19 в практи-

- ке скорой и неотложной медицинской помощи // Архивъ внутренней медицины. 2020. Т. 10, № 3. С. 223–229. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-223-229
12. Дворянкова Е.В., Корсунская И.М. К вопросу о хронической крапивнице // Клиническая дерматология и венерология. 2020. Т. 19, № 3. С. 413–418. doi: 10.17116/klinderma202019031413
13. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA2LEN EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 7. P. 868–887. doi: 10.1111/all.12313
14. Farhan M., Bilori B., Aronin S. COVID-19 (SARS-CoV-2) infection presenting as acute urticaria // *Clin Dermatol.* 2021. Vol. 39, N 2. P. 312–313. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.09.004
15. Demopoulos C., Antonopoulou S., Theoharides T.C. COVID-19, microthromboses, inflammation, and platelet activating factor // *Biofactors.* 2020. Vol. 46, N 6. P. 927–933. doi: 10.1002/biof.1696

REFERENCES

1. Maev IV, Shpektor AV, Vasilyeva EY, et al. Novel coronavirus infection COVID-19. *Ther Arch.* 2020;92(8):4–11. (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2020.08.000767
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281–292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058
4. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(5):499–501. doi: 10.1111/cns.13372
5. Soy M, Keser G, Atagündüz P, et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2085–2094. doi: 10.1007/s10067-020-05190-5
6. Dvornikov AS, Silin AA, Gaydina TA, et al. The Dermatological manifestations in the coronavirus infection COVID-19. *Arch Int Med.* 2020;10(6):422–429. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429
7. Marzano AV, Cassano N, Genovese G, et al. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol.* 2020;183(3):431–442. doi: 10.1111/bjd.19264
8. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):e212–e213. doi: 10.1111/JDV.16387
9. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, et al. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):e244–e245. doi: 10.1111/JDV.16472
10. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):71–77. doi: 10.1111/BJD.19163
11. Plavunov NF, Kadyshev VA, Sidorov AM, et al. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19 in the practice of emergency medical care. *Arch Int Med.* 2020;10(3):223–229. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-223-229
12. Dvoryankova EV, Korsunskaya IM. Revisiting the chronic urticaria. *Clin Dermatol Venereol.* 2020;19(3):413–418. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma202019031413
13. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69(7):868–887. doi: 10.1111/all.12313
14. Farhan M, Bilori B, Aronin S. COVID-19 (SARS-CoV-2) infection presenting as acute urticaria. *Clin Dermatol.* 2021;39(2):312–313. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.09.004
15. Demopoulos C, Antonopoulou S, Theoharides TC. COVID-19, microthromboses, inflammation, and platelet activating factor. *Biofactors.* 2020;46(6):927–933. doi: 10.1002/biof.1696

ОБ АВТОРАХ

* **Сенчукова Светлана Робертовна**, д.м.н.;
адрес: Россия, 630117, Новосибирск, ул. Российская, д. 21;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4637-1865>;
eLibrary SPIN: 2191-8473;
e-mail: senchukova@ngs.ru

Молодых Ольга Павловна, д.б.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1001-3310>;
eLibrary SPIN: 6956-5589

Криницына Юлия Михайловна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9383-0745>;
eLibrary SPIN: 5925-9031

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

* **Svetlana R. Senchukova**, MD, Dr. Sci. (Med.);
address: 21 Rossiyskaya street, 630117 Novosibirsk, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4637-1865>;
eLibrary SPIN: 2191-8473;
e-mail: senchukova@ngs.ru

Olga P. Molodykh, Dr. Sci. (Biol.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1001-3310>;
eLibrary SPIN: 6956-5589

Yulia M. Krinitsyna, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9383-0745>;
eLibrary SPIN: 5925-9031

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv96248>

Оригинальное исследование

Биологическая терапия псориаза в эпоху COVID-19: рассуждаем о риске и пользе

О.А. Притуло¹, И.В. Рычкова², М.Я.Н. Мараках¹¹ Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация² Клинический кожно-венерологический диспансер, Симферополь, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в 2020 году широко распространилась по всему миру, в том числе по территории Российской Федерации. Такие факторы риска неблагоприятных исходов COVID-19, как ожирение, диабет, хронические заболевания сердца и почек, неалкогольный жировой гепатоз печени, часто сопутствуют псориазу, особенно при его тяжёлой степени. Оценка и снижение данных рисков являются неотъемлемой задачей терапии псориаза. Важным вопросом стало применение иммуносупрессивной терапии у пациентов в период пандемии.

Цель. В данной статье мы попытались проанализировать с фокусом на псориаз международный опыт коллег и соотнести его с результатами собственных наблюдений; оценить влияние псориаза, сопутствующих синдромов и применяемой биологической и небологической системной терапии на риск инфицирования и характер течения COVID-19.

Материал и методы. Проведён анализ доступных научных публикаций по влиянию псориаза, сопутствующих коморбидностей и применяемой терапии на заболеваемость, характер течения и исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19. Выполнен сбор данных (анкетирование и анализ доступной медицинской документации о перенесённых случаях COVID-19 и обнаружении антител) и ретроспективный анализ анамнеза заболевания COVID-19 у больных псориазом в Республике Крым, находящихся на диспансерном учёте и получающих системную (биологическую и таргетную) терапию ($n=146$). Поиск статей по теме осуществлялся в базе данных PubMed на английском и русском языках, опубликованных в период с 2019 по 2021 г.

Результаты. По имеющимся литературным данным, системные биологические препараты из группы ингибиторов интерлейкинов (ИЛ) для терапии псориаза не ухудшали течение COVID-19.

Установлен упреждающий противовоспалительный эффект для препаратов из группы ингибиторов ИЛ-17.

Согласно последней, 14-й версии рекомендаций по лечению COVID (от 27.12.2021), ингибитор ИЛ-17А нетакимаб внесён в группу препаратов упреждающей противовоспалительной терапии. Из 146 пациентов с псориазом, получающих биологическую и таргетную терапию, за 18 мес перенесли острые респираторные заболевания 8 пациентов; подтверждённая инфекция COVID-19 установлена в 26 случаях, антитела обнаружены у 54. Из числа заболевших пневмонией с установленным COVID-19 госпитализация пациентам на биологической терапии не потребовалась, и зафиксирован лишь один случай госпитализации на терапии препаратом апремиласт (КТ-1). Следует отметить, что в семьях больных, находящихся на биологической терапии, наблюдались случаи COVID-19 (КТ 2–3) и даже летальный исход, однако у наших пациентов не было клинических проявлений заболевания, а при лабораторном обследовании у них выявлены антитела.

Заключение. На сегодняшний день отсутствуют убедительные данные, что препараты для системной терапии псориаза могут ухудшать течение COVID-19. Отмечен упреждающий противовоспалительный эффект для препаратов из группы ингибиторов ИЛ-17. Имеющиеся международные и российские рекомендации по ведению пациентов на биологической терапии в пандемию COVID-19 отражают актуальный опыт и взгляды экспертного сообщества, при этом по мере эволюции пандемии необходимы изучение и анализ новых данных и обмен клиническим опытом. Доступные вакцины против COVID-19 с учётом отсутствия в них живого компонента, могут с осторожностью применяться во время иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: псориаз; биологическая и таргетная терапия; течение COVID-19.

Для цитирования:

Притуло О.А., Рычкова И.В., Мараках М.Я.Н. Биологическая терапия псориаза в эпоху COVID-19: рассуждаем о риске и пользе // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 5. С. 485–492. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv96248>

Рукопись получена: 12.12.2021

Рукопись одобрена: 15.12.2021

Опубликована: 18.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv96248>

Original study

Biological therapy of psoriasis in the era of COVID-19: discussing the risks and benefits

Olga A. Prytulo¹, Irina V. Rychkova², Marwan Yakin Naje Maraqa¹¹ V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation² Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Simferopol, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The new coronavirus infection COVID-19 in 2020 has spread widely around the world, including the Russian Federation. Risk factors for adverse outcomes of COVID-19, such as obesity, diabetes, chronic heart and kidney diseases, non-alcoholic fatty liver hepatosis, often accompany psoriasis, especially severe. Assessment and reduction of these risks have become an integral task of psoriasis therapy. An important issue was the use of immunosuppressive therapy in patients during the pandemic.

AIMS: In this article, we tried to analyze the international experience of colleagues with a focus on psoriasis and correlate it with our own experience. To assess the impact of psoriasis, concomitant syndromes and applied biological and non-biological systemic therapy on the risk of infection and the nature of the course of COVID-19.

MATERIALS AND METHODS: The analysis of available scientific publications on the effect of psoriasis, concomitant comorbidities and the therapy used on the incidence, nature of the course and outcomes of the new coronavirus infection COVID-19 was carried out. Data collection (questionnaire and analysis of available medical documentation on transferred COVID-19 cases and detection of antibodies) and a retrospective analysis of the history of COVID-19 disease in psoriasis patients in the Republic of Crimea who are on dispensary registration and receiving systemic (biological and targeted) therapy ($n=146$) were performed. The search for articles on the topic was carried out in the PubMed database in English and Russian, published in the period from 2019 to 2021.

RESULTS: According to available literature data, systemic biological drugs from the group of interleukin inhibitors for the treatment of psoriasis did not worsen the course of COVID-19.

Established a proactive anti-inflammatory effect for drugs from the group of IL-17 inhibitors.

According to the latest version 14 of the recommendations for the treatment of COVID from 27.12.2021, the IL-17A inhibitor netakimab is included in the group of drugs of proactive anti-inflammatory therapy. Out of 146 patients with psoriasis receiving biological and targeted therapy, 8 patients underwent acute respiratory infections in 18 months, confirmed COVID-19 was established in 26 cases, antibodies were detected in 54 patients. Out of the patients with pneumonia and COVID-19, hospitalization for biological therapy was not required and only one case of hospitalization for therapy with apremilast (CT 1) was recorded. It should be noted that in the families of patients undergoing biological therapy, there were cases of COVID-19 (CT 2–3) and even a fatal outcome, however, no clinical manifestations of the disease were observed in our patients, and antibodies were detected during laboratory examination.

CONCLUSIONS: To date, there is no convincing evidence that drugs for systemic therapy of psoriasis can worsen the course of COVID-19. A proactive anti-inflammatory effect was noted for drugs from the group of IL-17 inhibitors. The existing international and Russian recommendations on the management of patients on biological therapy in the COVID-19 pandemic reflect the current experience and views of the expert community, it is necessary to further accumulate new data and exchange clinical experience along with the evolution of the pandemic. Available vaccines against COVID-19 that are not live may be used with caution during immunosuppressive therapy.

Keywords: psoriasis; biological and targeted therapy; the course of COVID-19.

For citation:

Prytulo OA, Rychkova IV, Maraqa MYaN. Biological therapy of psoriasis in the era of COVID-19: discussing the risks and benefits. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(5):485–492. DOI <https://doi.org/10.17816/dv96248>

Received: 12.12.2021

Accepted: 15.12.2021

Published: 18.12.2021

ПСОРИАЗ И COVID-19: НОВЫЕ ВЫЗОВЫ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в 2020 году широко распространилась по всему миру, в том числе по территории Российской Федерации. По состоянию на декабрь 2021 года в России выявлено более 10 млн случаев COVID-19¹. Разработанные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 претерпели уже 14 редакций: опыт непрерывно накапливается и обновляется².

В первые месяцы распространения пандемии COVID-19 перед профильными врачебными сообществами возник важнейший вопрос: как влияет конкретное заболевание и его терапия на инфицирование и протекание COVID-19? Особенно остро данная проблема коснулась пациентов, страдающих иммуновоспалительными и аутоиммунными заболеваниями. По мере выхода вакцин против COVID-19 возникли вопросы необходимости иммунизации пациентов с псориазом и сочетания вакцин с системной терапией. Национальные сообщества дерматологов создали рабочие группы, участвующие в разработке рекомендаций по ведению пациентов с псориазом в период пандемии.

Рабочая группа Национального фонда псориаза США опубликовала вторую версию руководства по ведению пациентов с псориатической болезнью в период COVID-19, вакцинации и применяемым методам лечения. Авторы отмечают, что на сегодняшний день нет убедительных данных о влиянии собственно псориаза на заболеваемость и исходы COVID-19, тем не менее такие факторы риска неблагоприятных исходов COVID-19, как ожирение, диабет, хронические заболевания сердца и почек, часто сопутствуют псориазу, особенно тяжёлой степени.

Известно, что значимым звеном в патогенезе COVID-19 является тромбообразование, для профилактики и лечения которого, согласно клиническим рекомендациям, применяются низкомолекулярные гепарины и антикоагулянты². Хроническое воспаление, сопутствующее псориазу, связано с атеросклерозом и тромбозом. Популяционное когортное исследование в Объединённом Королевстве подтвердило значение среднетяжёлого и тяжёлого псориаза как фактора риска инсульта, независимого от других известных факторов [2]. Тяжёлое течение псориаза и ревматоидный артрит ассоциируются также с повышенным риском

тромбоэмболии лёгочной артерии, а сопутствующее им хроническое воспаление рассматривается как риск тромбоза глубоких вен [3]. Повышение активности фермента циклоксигеназы-1 при псориазе связывают с активацией тромбоцитов и воспалением эндотелия, а назначение низких доз аспирина улучшает сосудистое здоровье данных пациентов [4]. Потенциальным медиатором повышенного тромбообразования при COVID-19 может являться интерлейкин-17А (ИЛ-17А) [5] — цитокин, роль которого несомненна в патогенезе псориатической болезни, и таргетирование которого уже показало прекрасные результаты в лечении псориаза и псориатического артрита.

Таким образом, многочисленные данные подтверждают повышенную склонность пациентов с псориазом к тромбозам, а также возможные общие пути патогенеза тромбозов с COVID-19. Безусловно, эти риски требуют внимания и дальнейшего уточнения по мере накопления опыта.

ПСОРИАЗ И СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

На заре пандемии COVID-19 у дерматологов Италии одними из первых возникли вопросы о рисках для пациентов с псориазом, находящихся на иммуносупрессивной терапии. Обращаясь к прошлому опыту, они приводили примеры случаев тяжёлого течения свиного гриппа у пациентов на биологической терапии. Авторы призывали в первую очередь к оценке рисков для пациентов на метотрексате, циклоспорине А и ингибиторах ФНО как самых назначаемых препаратов первого выбора для среднетяжёлого и тяжёлого псориаза и уточнению необходимости снижения доз и частоты назначения системных препаратов в пользу топической терапии [6].

По мере накопления опыта и оценки рисков отношение к системной небиологической терапии в целом и метотрексату в частности менялось. Так, в более поздней статье [7], учитывая низкий риск инфекций и реактивации туберкулёза на терапии метотрексатом по данным руководства Американской ассоциации дерматологов (American Dermatological Association, ADA), авторы уже рекомендуют продолжить лечение, но воздержаться от инициации.

Группа экспертов из Германии, ведущая регистр PsoBest, опираясь на анализ регистров и фармаконадзора, заявляет об отсутствии дополнительного риска вирусных инфекций для пациентов с псориазом, получающих терапию метотрексатом [8]. Рабочая группа Европейской академии дерматологии и венерологии (European Academy of Dermatology and Venereology, EADV) поддерживает данное заявление (EADV&SPIN (Skin Inflammation and Psoriasis International Network)³).

³ https://www.eadv.org/cms-admin/showfile/7_PSORIASIS-SPIN_TF_Recommendations_Covid-Corner.pdf

¹ стопкоронавирус.рф. Официальный правительственный сайт. Оперативные данные. Режим доступа: <https://xn--80aesfpebagmfbcl0a.xn--p1ai/> (дата обращения: 15.09.2021).

² Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11» (утв. Министерством здравоохранения РФ 7 мая 2021 г.). Режим доступа: <https://base.garant.ru/400738625/> (дата обращения: 15.09.2021).

Безусловно, принцип «не навреди» на период неопределённых рисков был оправданным подходом, и многие дерматологи в начале пандемии старались избегать терапии метотрексатом, однако, несмотря на накопленный в дальнейшем опыт и заявления рабочих групп экспертов ведущих дерматологических сообществ, назначение метотрексата в целом снизилось. Был проведён опрос среди 254 дерматологов Франции, 237 (93,3%) из которых, работающих в стационаре (82,6%) и в амбулаторной практике (10,7%), применяли метотрексат регулярно для лечения среднетяжёлого и тяжёлого псориаза до пандемии COVID-19. Большинство из них регулярно оценивали риски длительной терапии, включая назначение фиброскана (70%). С началом пандемии 54% сообщили, что сохранили назначение метотрексата на прежнем уровне, 30% — снизили и 1,3% — повысили частоту назначения; 11,8% дерматологов с началом пандемии вообще перестали инициировать терапию метотрексатом [9].

Российские рекомендации, опираясь во многом на экспертные заявления EADV (EADV&SPIN), поддерживают продолжение терапии метотрексатом пациентам со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом в период пандемии COVID-19, а также возможность инициировать терапию с учётом тщательного анализа пользы/риска и наличия информированного согласия пациента на лечение.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19: НАЗНАЧАТЬ И ПРОДОЛЖАТЬ

С началом пандемии COVID-19 вопросы рисков системной терапии псориаза возникли и для биологических препаратов. В первую очередь, это коснулось ингибиторов ФНО, которые имеют предостережение от Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) о повышенном риске инфекций в соответствующем разделе. Опираясь на результаты различных клинических исследований, повышение рисков острых респираторных вирусных инфекций для пациентов с псориазом на терапии ингибиторами ФНО составило до 7% (кроме этанерцепта) [7].

Прежде чем перейти к выводам рабочих групп США, Европы и Российской Федерации по рискам генно-инженерной биологической терапии, хотелось бы отметить, что такие страны, как Италия, уже с первых дней пандемии столкнувшиеся с ростом COVID-19, дали большой пул наблюдательных исследований и клинических данных, что позволило в кратчайшие сроки выработать согласованный подход по данной проблеме. Мы хотим остановиться на наиболее интересных публикациях.

Одними из первых результаты ретроспективного многоцентрового наблюдательного исследования представила группа авторов из Италии. Исследование включало 5206 пациентов с бляшечным псориазом, находящихся на биологической терапии; целью исследования было выявить частоту госпитализаций и смертей от COVID-19 весной 2020 года. Авторы выявили 4 госпитализации по поводу COVID-19 и отсутствие смертей, связанных с коронавирусной инфекцией в данной популяции за этот период [10]. Позднее P. Gisondi с соавт. [11] в большом анализе доступных публикаций заявляют об отсутствии убедительных данных в пользу приостановки системной (включая биологическую) терапии и отказа от инициации, хотя говорят о возможной целесообразности более частого мониторинга у недавно инициированных пациентов.

В одноцентровое наблюдательное исследование в Италии было включено 100 пациентов с псориазом на топической терапии и 80 — на биологической. Авторы не нашли статистической разницы ни в заболеваемости COVID-19, ни в течении болезни и рекомендуют не прерывать биологическую терапию даже в регионах со вспышкой коронавирусной инфекции.

В ранней статье группы французских авторов сообщается об отсутствии повышенного риска госпитализации и потребности в интенсивной терапии у пациентов с псориазом, получающих биологические препараты; более того, предполагается их возможный протективный эффект. Возможным ограничением данной работы является отсутствие контрольной группы [12].

Обращаясь к влиянию биологической терапии на патогенез новой коронавирусной инфекции, невозможно обойти изучение влияния отдельных классов современных таргетных препаратов. Так, ИЛ-17А рассматривается как важный цитокин в цепочке воспалительного каскада, обладающий синергизмом с ИЛ-6, уже имеющим доказанную ключевую роль в COVID-19. Активация Th₁₇-лимфоцитов и последующее усиление ИЛ-6-зависимого воспаления рассматривается как ключевое звено в этой цепочке. Доказано влияние ИЛ-17А не только на воспаление лёгочной ткани, но и на её вторичное фиброзирование. Блокирование янус-киназ и пути ИЛ-17А рассматривается возможной терапевтической опцией наряду с блокадой ИЛ-6 [13]. Ряд авторов приводит доказательства в пользу участия ИЛ-17А в механизме развития острого респираторного дистресс-синдрома, а также указывает на его связь с системой ангиотензинпревращающего фермента, рецептор которого является входным для вируса SARS-CoV-2 [14]. Отмечено повышение ИЛ-17А у больных новой коронавирусной инфекцией, а его участие в механизмах COVID-19-ассоциированного васкулита и тромбозов также может быть дополнительным обоснованием применения ингибиторов ИЛ-17А [5].

Эти теоретические данные согласуются со многими публикациями клинических случаев, где блокирование

оси ИЛ-17А/ИЛ-23 приводило, по мнению авторов, к более благоприятному течению COVID-19. Так, пациент с псориазом, врач общей практики, был переключён на иксекизумаб по причине вторичной неэффективности адалимумаба. После контакта с COVID-19-позитивным пациентом он также получил положительный тест на ковид, о котором не сообщил лечащему дерматологу. Так как в данный период очные визиты к дерматологам были приостановлены, в дальнейшем с ним планомерно связывались по телефону. Месяц спустя, на первом очном визите после двух отрицательных тестов на ковид, он подтвердил, что не испытывал каких-либо симптомов вирусной инфекции [15]. К похожим выводам приходят авторы из Турции, описывая мягкое течение COVID-19 у пациента с анкилозирующим спондилитом с последующим сетевым анализом доступных публикаций по данной теме [16].

Интересен опыт применения оригинального российского ингибитора ИЛ-17А нетакимаба в патогенетической терапии COVID-19 [17]. Представлен ретроспективный анализ лечения 12 пациентов с COVID-19, получавших терапию нетакимабом и бетаметазоном на 7-е сутки от начала заболевания с повторным введением нетакимаба у пациентов с недостаточным купированием гипертермии и/или гипоксемии. Госпитализация в стационар не потребовалась ни в одном случае.

Согласно последней версии методических рекомендаций Минздрава России по лечению COVID⁴, ингибитор ИЛ-17А нетакимаб внесён в группу препаратов упреждающей противовоспалительной терапии наряду с блокаторами янус-киназы тофацитинибом и барицитинибом.

Выводы рабочих групп ADA, EADV и российские рекомендации в целом гармонизированы и заявляют об отсутствии дополнительных рисков развития вирусной инфекции у пациентов, получающих терапию анти-ИЛ-17, анти-ИЛ-23 и анти-ИЛ-12/23 генно-инженерными биологическими препаратами, апремиластом и метотрексатом, рекомендуют продолжать начатое лечение и инициировать терапию с учётом анализа пользы/риска. При выявлении COVID-19 лечение рекомендовано прекратить до выздоровления.

Заметим, что в рекомендациях EADV и российских рабочих групп указывается на возможные риски терапии ингибиторами ФНО. Тем не менее данное исключение отсутствует в рекомендациях ADA, а популяционное когортное исследование германо-израильского коллектива авторов указывает даже на возможное снижение рисков госпитализации по поводу COVID-19 у пациентов с псориазом на терапии ингибиторами ФНО [18].

⁴ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021)». Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0-COVID-19_V14_27-12-2021.pdf (дата обращения: 15.07.2021).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19: НАШ ОПЫТ

Выполнен сбор данных (анкетирование и анализ доступной медицинской документации о перенесённых случаях COVID-19) и проведён ретроспективный анализ анамнеза заболевания COVID-19 у больных псориазом среднетяжёлого и тяжёлого течения в Республике Крым, находящихся на диспансерном учёте и получающих биологическую и таргетную терапию ($n=146$): препарат нетакимаб получали 40 пациентов, устекинумаб — 57, гуселькумаб — 12, секукинумаб — 14, апремиласт — 23. Во время пандемии за период с 2019 по декабрь 2021 года ни один пациент на генно-инженерной биологической терапии не был госпитализирован и не прервал терапию; зарегистрирован лишь один случай госпитализации (КТ-1) у пациента, получавшего апремиласт. Следует отметить, что в семьях больных, находящихся на биологической терапии, отмечались случаи COVID-19 (КТ 2–3) и даже летальный исход, однако у наших пациентов не наблюдались клинические проявления заболевания, а при лабораторном обследовании выявлены антитела.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИММУНОСУПРЕССАНТЫ И ВАКЦИНАЦИЯ: СОВМЕСТНОЕ РЕШЕНИЕ И НАЗНАЧЕНИЕ С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Профессор Л. Пуиг, сопредседатель рабочей группы EADV по COVID-19, дал следующий комментарий: «В общем, поскольку в настоящее время одобренные или разрабатываемые вакцины против SARS-Cov-2 не являются живыми или аттенуированными, не должно быть противопоказаний для их введения пациентам с псориазом, получающим лечение биопрепаратами» [19].

Согласно данным официального правительственного сайта «стопкоронавирус.рф»⁵, на 15 июля 2021 года ни одна из отечественных вакцин против коронавируса не содержит живого вируса или его компонентов.

Для большинства иммуносупрессантов действует правило: вакцинация живыми вакцинами до начала терапии

⁵ стопкоронавирус.рф. Официальный правительственный сайт. Оперативные данные. Режим доступа: <https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/information/> (дата обращения: 15.07.2021).

препаратом, а также интервал между вакцинацией и началом терапии должны соответствовать действующим клиническим рекомендациям. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии такими препаратами должна выполняться с осторожностью, решение о вакцинации и продолжении терапии должно приниматься совместно с лечащим врачом. Информация может обновляться по мере регистрации новых вакцин или получения новых данных по уже зарегистрированным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день отсутствуют убедительные данные, что препараты для системной терапии псориаза могут ухудшать течение COVID-19. Отмечен упреждающий противовоспалительный эффект для препаратов группы ингибиторов ИЛ-17. Имеющиеся международные и российские рекомендации по ведению пациентов на биологической терапии в пандемию COVID-19 отражают актуальный опыт и взгляды экспертного сообщества. Вместе с эволюцией пандемии необходимы дальнейшее накопление новых данных и обмен клиническим опытом.

ЛИТЕРАТУРА

- Gelfand J.M., Armstrong A.W., Bell S., et al. National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force guidance for management of psoriatic disease during the pandemic: Version 2 —Advances in psoriatic disease management, COVID-19 vaccines, and COVID-19 treatments // *J Am Acad Dermatol*. 2021. Vol. 84, N 5. P. 1254–1268. doi: 10.1016/j.jaad.2020.12.058
- Gelfand J.M., Dommasch E.D., Shin D.B., et al. The risk of stroke in patients with psoriasis // *J Invest Dermatol*. 2009. Vol. 129, N 10. P. 2411–2418. doi: 10.1038/jid.2009.112
- Ogdie A., Kay McGill N., Shin D.B., et al. Risk of venous thromboembolism in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: A general population-based cohort study // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39, N 39. P. 3608–3614. doi: 10.1093/eurheartj/ehx145
- Garshick M.S., Tawil M., Barrett T.J., et al. Activated platelets induce endothelial cell inflammatory response in psoriasis via COX-1 // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020. Vol. 40, N 5. P. 1340–1351. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.314008
- Raucci F., Mansour A.A., Casillo G.M., et al. Interleukin-17A (IL-17A), a key molecule of innate and adaptive immunity, and its potential involvement in COVID-19-related thrombotic and vascular mechanisms // *Autoimmun Rev*. 2020. Vol. 19, N 7. P. 102572. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102572
- Conforti C., Giuffrida R., Dianzani C., et al. COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action // *Dermatol Ther*. 2020. Vol. 33, N 4. P. e13298. doi: 10.1111/dth.13298

Доступные вакцины против COVID-19 не являются живыми, поэтому могут с осторожностью применяться во время иммуносупрессивной терапии.

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

ADDITIONAL INFORMATION

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.

- Sadeghinia A., Daneshpazhoo M. Immunosuppressive drugs for patients with psoriasis during the COVID-19 pandemic era: a review // *Dermatol Ther*. 2021. Vol. 34, N 1. P. e14498. doi: 10.1111/dth.14498
- Psobest. Recommendations for systemic therapy in persons with psoriasis during the pandemic phase of SARS-CoV-2 (corona virus). 2020. Режим доступа: <https://www.psobest.de/en/recommendations-for-systemic-therapy-in-persons-with-psoriasis-during-the-pandemic-phase-of-sars-cov-2-corona-virus/>. Дата обращения: 15.09.2021.
- Fougerousse A.C., Bossard L.M., Parier J., et al. Use of methotrexate in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in france: a practice survey // *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2021. Vol. 14. P. 389–393. doi: 10.2147/CCID.S311269
- Gisondi P., Facheris P., Dapavo P., et al. The impact of the COVID-19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biological therapy: the Northern Italy experience // *Br J Dermatol*. 2020. Vol. 183, N 2. P. 373–374. doi: 10.1111/bjd.19158
- Gisondi P., Bellinato F., Chiricozzi A., Girolomoni G. The risk of covid-19 pandemic in patients with moderate to severe plaque psoriasis receiving systemic treatments // *Vaccines (Basel)*. 2020. Vol. 8, N 4. P. 728. doi: 10.3390/vaccines8040728
- Fougerousse A.C., Perrussel M., Bécherel P.A., et al. Systemic or biologic treatment in psoriasis patients does not increase the risk of a severe form of COVID-19 // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Vol. 34, N 11. P. 676–e679. doi: 10.1111/jdv.16761
- Shibabaw T. Inflammatory cytokine: IL-17a signaling pathway in patients present with covid-19 and current treatment strategy // *J Inflamm Res*. 2020. Vol. 13. P. 673–680. doi: 10.2147/JIR.S278335

14. Orlov M., Wander P.L., Morrell E.D., et al. A case for targeting Th17 cells and IL-17A in SARS-CoV-2 infections // *J Immunol*. 2020. Vol. 205, N 4. P. 892–898. doi: 10.4049/jimmunol.2000554

15. Balestri R., Rech G., Girardelli C.R. SARS-CoV-2 infection in a psoriatic patient treated with IL-17 inhibitor // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Vol. 34, N 8. P. 357–e358. doi: 10.1111/jdv.16571

16. Benlidayi I.C., Kurtaran B., Tirasci E., Guzel R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a patient with ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a case-based review // *Rheumatol Int*. 2020. Vol. 40, N 10. P. 1707–1716. doi: 10.1007/s00296-020-04635-z

17. Павлов Р.Е., Царенко С.В., Секинаева А.В., и др. Опыт применения глюкокортикоидов и нетакимаба при лечении больных COVID-19 в амбулаторных условиях //

Клиническая медицина. 2020. Т. 98, № 6. С. 449–455. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-6-449-455

18. Kridin K., Schonmann Y., Damiani G., et al. Tumor necrosis factor inhibitors are associated with a decreased risk of COVID-19-associated hospitalization in patients with psoriasis — a population-based cohort study // *Dermatol Ther*. 2021. Vol. 34, N 4. P. e15003. doi: 10.1111/dth.15003

19. Belinchón I., Puig L., Ferrándiz L., et al. Managing Psoriasis Consultations During the COVID-19 Pandemic: Recommendations From the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV) [Article in English, Spanish] // *Actas Dermosifiliogr*. 2020. Vol. 111, N 9. С. 802–804. doi: 10.1016/j.ad.2020.05.004

REFERENCES

1. Gelfand JM, Armstrong AW, Bell S, et al. National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force guidance for management of psoriatic disease during the pandemic: Version 2 —Advances in psoriatic disease management, COVID-19 vaccines, and COVID-19 treatments. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1254–1268. doi: 10.1016/j.jaad.2020.12.058

2. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(10):2411–2418. doi: 10.1038/jid.2009.112

3. Ogdie A, Kay McGill N, Shin DB, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2018;39(39):3608–3614. doi: 10.1093/eurheartj/ehx145

4. Garshick MS, Tawil M, Barrett TJ, et al. Activated platelets induce endothelial cell inflammatory response in psoriasis via COX-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;5:1340–1351. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.314008

5. Raucci F, Mansour AA, Casillo GM, et al. Interleukin-17A (IL-17A), a key molecule of innate and adaptive immunity, and its potential involvement in COVID-19-related thrombotic and vascular mechanisms. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102572. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102572

6. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, et al. COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13298. doi: 10.1111/dth.13298

7. Sadeghinia A, Daneshpazhooh M. Immunosuppressive drugs for patients with psoriasis during the COVID-19 pandemic era: a review. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14498. doi: 10.1111/dth.14498

8. Psobest. Recommendations for systemic therapy in persons with psoriasis during the pandemic phase of SARS-CoV-2 (corona virus). 2020. Available from: <https://www.psobest.de/en/recommendations-for-systemic-therapy-in-persons-with-psoriasis-during-the-pandemic-phase-of-sars-cov-2-corona-virus/>. Accessed: 15.09.2021.

9. Fougousse AC, Bossard LM, Parier J, et al. Use of methotrexate in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in france: a practice survey. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:389–393. doi: 10.2147/CCID.S311269

10. Gisondi P, Facheris P, Dapavo P, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biological therapy: the Northern Italy experience. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):373–374. doi: 10.1111/bjd.19158

11. Gisondi P, Bellinato F, Chiricozzi A, Girolomoni G. The risk of covid-19 pandemic in patients with moderate to severe plaque psoriasis receiving systemic. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(4):728. doi: 10.3390/vaccines8040728

12. Fougousse AC, Perrussel M, Bécherel PA, et al. Systemic or biologic treatment in psoriasis patients does not increase the risk of a severe form of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):e676–e679. doi: 10.1111/jdv.16761

13. Shibabaw T. Inflammatory cytokine: IL-17a signaling pathway in patients present with covid-19 and current treatment strategy. *J Inflamm Res*. 2020;13:673–680. doi: 10.2147/JIR.S278335

14. Orlov M, Wander PL, Morrell ED, et al. A case for targeting Th17 Cells and IL-17A in SARS-CoV-2 infections. *J Immunol*. 2020;205(4):892–898. doi: 10.4049/jimmunol.2000554

15. Balestri R, Rech G, Girardelli CR. SARS-CoV-2 infection in a psoriatic patient treated with IL-17 inhibitor. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):357–e358. doi: 10.1111/jdv.16571

16. Benlidayi IC, Kurtaran B, Tirasci E, Guzel R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a patient with ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a case-based review. *Rheumatol Int*. 2020;40(10):1707–1716. doi: 10.1007/s00296-020-04635-z

17. Pavlov RE, Tsarenko SV, Sekinaeva AV, et al. Experience with the use of glucocorticoids and netakimab in the treatment of patients with COVID-19 in outpatient settings. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(6):449–455. (In Russ). doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-6-449-455

18. Kridin K, Schonmann Y, Damiani G, et al. Tumor necrosis factor inhibitors are associated with a decreased risk of COVID-19-associated hospitalization in patients with psoriasis — a population-based cohort study. *Dermatol Ther*. 2021;34(4):e15003. doi: 10.1111/dth.15003

19. Belinchón I, Puig L, Ferrándiz L, et al. Managing Psoriasis Consultations During the COVID-19 Pandemic: Recommendations From the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV) [Article in English, Spanish]. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111(9):802–804. doi: 10.1016/j.ad.2020.05.004

ОБ АВТОРАХ

* **Рычкова Ирина Владимировна**, к.м.н.;

адрес: Россия, 295006, Симферополь,

ул. Александра Невского, д. 25;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8690-8727>;

eLibrary SPIN: 5855-0535;

e-mail: zkissskaz@mail.ru

Питуло Ольга Александровна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>;

eLibrary SPIN: 2988-8463;

e-mail: 55550256@mail.ru

Мараках Марван Якин Нажи, к.м.н., доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5579-4413>;

eLibrary SPIN: 5558-4308;

e-mail: marwan0074@gmail.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

* **Irina V. Rychkova**, MD, Cand. Sci. (Med.);

address: 25, Alexandra Nevskogo st., Simferopol', 295006, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8690-8727>;

eLibrary SPIN: 5855-0535;

e-mail: zkissskaz@mail.ru

Olga A. Pritulo, MD, Doc. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>;

eLibrary SPIN: 2988-8463;

e-mail: 55550256@mail.ru

Naje M.Ya. Maraqa, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5579-4413>;

eLibrary SPIN: 5558-4308;

e-mail: marwan0074@gmail.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv88819>

Клинический случай

Особенности течения и диагностики гнёздной алопеции в условиях коморбидности. Клинические наблюдения

В.В. Дубенский, Е.Г. Некрасова

Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Гнёздная алопеция (круговое облысение) — приобретённая нерубцовая алопеция, которая начинается, как правило, с округлых очагов на волосистой части головы. В течение гнёздной алопеции различают три стадии — активную (прогрессирующая, или прогрессирующая), стационарную и регрессирующую. Изучение причин развития и механизмов патогенеза гнёздной алопеции указывает на выраженную роль нейротрофических расстройств, аутоиммунных и генетических факторов, эндокринных заболеваний и травм.

Течение гнёздной алопеции чаще хроническое, рецидивирующее (у 85% больных установлено более одного эпизода), однако у половины пациентов возможна спонтанная ремиссия без лечения. При манифестации гнёздной алопеции до пубертатного периода высок риск развития тотальной формы заболевания (до 50%). Вероятность полного излечения при тяжёлых формах алопеции составляет менее 10% случаев.

Развитию гнёздной алопеции нередко сопутствует поражение ногтевых пластин, однако встречаемость ониходистрофий значительно варьирует (6–77%). Описано более десяти разновидностей изменений ногтевых пластин: так, при наблюдении за 6 больными гнёздной алопецией у всех выявлены ониходистрофии с деформациями по типу напёрстка (у детей) и продольных линий (у взрослых). Отсутствие доказательных данных в литературе по частоте и специфичности поражения ногтевых пластин требует дополнительных исследований.

Коморбидные состояния у пациентов (системная красная волчанка, псориаз, витилиго, atopический дерматит и др.) могут быть триггерными факторами в развитии гнёздной алопеции и затруднять диагностику и лечение основного заболевания и сопутствующих дерматозов. Это определяет необходимость чёткого разграничения лечебно-диагностических подходов, исходя из их достоверной значимости, что позволит исключить устаревшие либо необоснованные терапевтические процедуры.

В статье приведены два клинических наблюдения: сочетание гнёздной алопеции с анемией, хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и целиакией у ребёнка в возрасте одного года и с анемией, тиреоидитом, заболеваниями желудочно-кишечного тракта у взрослого с постковидным синдромом.

Ключевые слова: гнёздная алопеция; анемия; тиреоидит; заболевания желудочно-кишечного тракта; целиакия; COVID-19; коморбидность; клинические особенности.

Для цитирования:

Дубенский В.В., Некрасова Е.Г. Особенности течения и диагностики гнёздной алопеции в условиях коморбидности. Клинические наблюдения // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 5. С. 493–502. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv88819>

Рукопись получена: 22.11.2021

Рукопись одобрена: 08.12.2021

Опубликована: 18.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv88819>

Case report

Peculiarities of clinical course and diagnostic of alopecia areata with comorbidity.

Clinical observations

Valeriy V. Dubenskiy, Elizavena G. Nekrasova

Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

ABSTRACT

Nest alopecia (circular baldness) — acquired non-pubescent alopecia, which begins, as a rule, with rounded foci on the scalp. During nest alopecia, there are three stages — active (progressive, or progressive), stationary and regressive. The study of the causes and mechanisms of the pathogenesis of nest alopecia indicates a pronounced role of neurotrophic disorders, autoimmune and genetic factors, endocrine diseases and injuries.

The course of alopecia areata is often chronic, recurrent (more than one episode was found in 85% of patients), however, spontaneous remission without treatment is possible in 50% of patients. In cases where the manifestations of alopecia areata start before puberty, the risk of developing a total form of the disease is high (up to 50%). The probability of a complete cure in severe forms of alopecia is less than 10% of cases.

The development of alopecia areata is often accompanied by damage to the nail plates, however, the incidence of onychodystrophies varies significantly (6–77%). More than ten types of changes in the nail plates have been described. According to our observations, onychodystrophies were seen in all 6 patients with alopecia areata, with thimble-type deformities in children and longitudinal lines in adults. The lack of evidence in the literature on the frequency and specificity of damage to the nail plates requires additional research.

Comorbid conditions in patients (systemic lupus erythematosus, psoriasis, vitiligo, atopic dermatitis, etc.) can be trigger factors in the development of nest alopecia and complicate the diagnosis and treatment of the underlying disease and concomitant dermatoses. This determines the need for a clear distinction between therapeutic and diagnostic approaches, based on their reliable significance, which will eliminate outdated or unreasonable therapeutic procedures.

The article presents two clinical observations: a combination of alopecia areata with anemia, chronic gastrointestinal diseases and celiac disease in a one-year-old child and with anemia, thyroiditis, and gastrointestinal diseases in an adult patient with post-COVID syndrome.

Keywords: alopecia areata; anemia; thyroiditis; gastrointestinal diseases; celiac disease; COVID-19; comorbidity; clinical features.

For citation:

Dubenskiy VV, Nekrasova EG. Peculiarities of clinical course and diagnostic of alopecia areata with comorbidity. Clinical observations. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(5):493–502. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv88819>

Received: 22.11.2021

Accepted: 08.12.2021

Published: 18.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Основной причиной потери волос являются алопеции, наиболее часто (86% случаев) они регистрируются в возрасте 6–15 лет, при этом на долю гнездной алопеции (ГА) приходится 89% случаев.

ГА в общей структуре кожной патологии составляет от 0,7 до 3,8% (в популяции показатели — 1: 1000) с 1,7% риском развития болезни в течение жизни без гендерных различий. Часто развивается в возрасте 15–30 лет и реже в более старших возрастных категориях [1–4]. У 50% больных возможна спонтанная ремиссия без лечения. При манифестациях ГА до пубертатного периода высока вероятность развития тотальной формы заболевания (до 50%). Вероятность полного излечения при тяжёлых формах алопеции составляет менее 10% случаев.

К рискам неблагоприятного течения и прогноза относят отягощённый семейный анамнез, ранний дебют заболевания, продолжительное течение ГА, большую площадь поражения, изменения ногтевых пластин, коморбидные состояния [1–7]. Морфологически при ГА определяются сформированные перифолликулярные лимфоцитарные инфильтраты [1].

В соответствии с Международной классификацией болезней Десятого пересмотра, различают пять форм ГА: тотальную (L63.0), универсальную (L63.1), гнездную плешивость (лентовидная форма) (L63.2), другую гнездную алопецию (L63.8), гнездную алопецию неуточнённую (L63.9) [2, 4].

Проявления ГА зависят от клинических форм: при локальной отмечается один или несколько очагов алопеции; при субтотальной отсутствует более 40% волос; тотальная форма характеризуется полным выпадением волос. К тяжёлым формам ГА относят тотальную и универсальную разновидность облысения с $\geq 50\%$ поражением площади волосистой части головы.

В течение ГА различают три стадии: активную (прогрессирующую, или прогрессирующую), стационарную и регрессирующую. В активной стадии субъективные симптомы отсутствуют (редко зуд, жжение или локальная боль); появляются очаги облысения с неизменённой кожей. По периферии очагов шириной 0,5–1 см располагается зона расшатанных пигментированных волос, в центре — обломанные прямые волосы. В стационарной стадии зона расшатанных волос не определяется. При купировании процесса или самоизлечении вначале происходит рост непигментированных волос (веллус) с постепенным замещением окрашенными волосами [1–9].

Изучение причин развития и механизмов патогенеза ГА указывает на выраженную роль нейротрофических расстройств, аутоиммунных и генетических факторов, эндокринных заболеваний и травм. В этой связи представляют большой интерес исследования корреляционной связи количественного уровня витамина D и возникновения ГА с включением аутоиммунных механизмов [1, 2, 5, 6].

Установлена высокая корреляция (10–42%) ГА с отягощённым семейным анамнезом [1, 5–7, 10]. При этом человеческий лейкоцитарный антиген DR (HLA-DR) на хромосоме 6 является основным фактором риска развития ГА, а гены HLA класса II тесно связаны с CD4+ и CD8+ Т-клетками, играющими значительную роль в развитии заболевания. В этом механизме задействован и BCL2-подобный белок 11 (известный также как BIM), участвующий в регуляции процессов аутофагии. Гены, кодирующие естественные лиганды рецептора Т-клеток-киллеров и нисходящие эффекторные пути JAK, также влияют на возможность развития ГА [1–6, 9, 11–15].

Полученные данные позволили сформулировать определение ГА с учётом механизмов патогенеза [1, 5]: ГА (круговое облысение) — приобретённая нерубцовая алопеция, которая часто начинается с округлых очагов на волосистой части головы.

У пациентов с ГА отмечается высокий уровень психических (чаще тревожно-депрессивных) расстройств; заболевания щитовидной железы встречаются в 8–28% случаев (без корреляционной связи между тяжестью облысения и уровнем тиреоидных антител). Описаны сочетания с различными формами анемии (пернициозными и гемолитическими), ревматоидным артритом, синдромами Кронкайта–Канады (лентигоноз с полипозом желудочно-кишечного тракта, алопецией и дистрофией ногтей), Дауна и Шерешевского–Тернера (появление признака «маленькие ногти»), целиакией, дефицитом витамина D [1, 2, 5–7, 14, 16–23]. Целиакия у больных аутоиммунными заболеваниями может быть связана с общим генотипом HLA-DQ2 (*DQA1*0501* и *DQB1*0201*) [22, 23].

Наиболее частой причиной дебюта ГА является стресс [3, 7, 10, 21]. Повышенные уровни адренокортикотропного гормона и кортизола коррелируют с высокими показателями провоспалительных цитокинов в коже, что может играть потенциальную роль психологических и физиологических стрессовых триггеров в возникновении ГА. К другим провоцирующим факторам относят вакцинацию, перенесённые вирусные инфекции (в том числе вирус иммунодефицита человека, а с недавнего времени и новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2), а также гипопаратиреоз и сахарный диабет [2, 3, 5, 17, 18, 21, 24–26].

При ГА возможны коморбидные состояния на коже, связанные с наличием других заболеваний, в частности системной красной волчанки (3,5%), псориаза (1,8%), витилиго, атопического дерматита и др. При этом показатели уровня заболеваемости ГА могут превышать их в популяции: так, при витилиго ГА встречается у 3–8% больных, а при атопии — в 2 раза чаще (3,5%) [2–5, 9, 16, 17, 19, 25, 26]. Известно, что коморбидные состояния затрудняют как диагностику, так и лечение основного заболевания и сопутствующих дерматозов. Это определяет необходимость чёткого разграничения лечебно-диагностических подходов исходя из их достоверной значимости, что позволит исключить лишние либо устаревшие мероприятия [1–5, 16, 25–30].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Приводим два клинических наблюдения ГА — у ребёнка с анемией и целиакией и развитие ГА у взрослого с железодефицитной анемией и аутоиммунным тиреоидитом после перенесённой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2).

Клиническое наблюдение 1

О пациенте. Под наблюдением находился ребёнок А. с возраста одного года, диагнозом «Гнёздная алопеция, прогрессирующая стадия, субтотальная форма, ониходистрофия».

Анамнез заболевания. На приём к педиатру Тверской областной детской больницы (ОДКБ) обратилась женщина с ребёнком в возрасте 1 года с жалобами на замедленный рост девочки, появление учащённой и обильной дефекации, вздутие живота и выпадение волос в течение последних 2 мес. Первым появился очаг облысения в височной области, через 2–3 нед процесс приобрёл множественный характер. В начале заболевания очаги быстро увеличивались в размерах, а через 2–3 нед рост замедлился.

Диагноз. После клинического обследования врачом-педиатром, гастроэнтерологом Тверской ОДКБ и сотрудниками кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии Тверского ГМУ (заведующий кафедрой — профессор В.В. Дубенский), а также ряда лабораторных, функциональных и морфологических исследований (клинический анализ периферической крови; генетические и серологические тесты; эзофагогастродуоденоскопия, ЭГДС; ультразвуковое исследование, УЗИ; дерматоскопия кожи и ногтей пластин; гистологическое исследование биоптата слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки) установлен диагноз: «Гнёздная алопеция, субтотальная форма, прогрессирующая стадия. Ониходистрофия». Сопутствующие диагнозы: «Железодефицитная анемия I степени. Целиакия, типичная форма. Хронический гастрит, атрофический дуоденит. Реактивный панкреатит».

Дерматологический статус. Кожные покровы бледные, с землистым оттенком. Процесс локализован по всей поверхности волосистой части головы, захватывает височные, теменную, затылочную области с сохранением волос по зоне их роста на коже лобной и височной области. Кожа в очагах не изменена, телесного цвета, при отсутствии розового компонента соответствует общему цвету кожи лица (рис. 1, а). Отмечается положительный тест на «натяжение волос»; по периферии шириной от 0,5 до 1 см размещается зона расшатанных волос. Ногтевые пластины всех пальцев обеих кистей розового цвета, с полосовидной продольной исчерченностью и выраженными «напёрстковидными» вдавлениями. Незначительный подногтевой гиперкератоз.

Физикальное, лабораторное и инструментальное исследования. Клинический анализ крови соответствовал диагностическим критериям железодефицитных анемий у детей: цветовой показатель <0,85; MCH (mean corpuscular hemoglobin) <26 пг/кл; микроцитоз эритроцитов: MCV (mean corpuscular volume) <80 фл; норморегенерация. Заключение: железодефицитная анемия I степени. Серологические тесты для диагностики целиакии оказались отрицательными (IgA, IgG к тканевой трансглутаминазе, IgA, IgG к глиадину). На основании HLA-типирования обнаружены гены предрасположенности к целиакии — локус DQ2, DQ8. УЗИ органов брюшной полости: дисхолия, реактивные изменения поджелудочной железы. ЭГДС: поверхностный гастрит, атрофический дуоденит.

Гистологическое исследование слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: слизистая истончена; крипты расширены и уплощены; ворсинки укорочены; эпителий зрелый; количество слизиобразующих клеток уменьшено; собственная пластинка отёчная с диффузной инфильтрацией лимфоцитами. Заключение: хронический гастрит, дуоденит; целиакия, типичная форма.

Дерматоскопия. Определяются «чёрные точки» и волосы в виде «восклицательного знака» (см. рис. 1, б). При исследовании ногтевых пластин пальцев кистей обнаружены дистрофические изменения по типу «напёрстка». При культуральном исследовании фрагментов ногтевых пластин грибки не обнаружены.

Лечение. Учитывая наличие сочетанных заболеваний внутренних органов, кроветворной системы и кожи ребёнка, лечение назначено комиссионно, на междисциплинарном консилиуме дерматолога, гастроэнтеролога и педиатра. Лечение ГА: наружное применение топического стероида (метилпреднизолона ацепонат) в виде мази 0,1% (рег. номер: П013 563/03 от 06.07.2011; дата перерегистрации: 18.08.2020) до полного отрастания волос. Лечение целиакии, анемии и заболеваний желудочно-кишечного тракта: безглютеновая диета, приём препаратов железа, пробиотиков, ферментов, витаминов в соответствии с клиническими рекомендациями [22, 23].

Исходы. В течение второго года жизни полностью восстановился рост волос в очагах облысения. Вначале волосы были беспигментными (веллус), далее произошла их постепенная репигментация. Наблюдения в течение 2–3 лет жизни подтвердили стойкое клиническое излечение (см. рис. 1, в), однако сохранились изменения ногтевых пластин пальцев кистей по типу «напёрстка» (см. рис. 1, д). На фоне безглютеновой диеты (в первые 2–4 мес терапии) были купированы клинические симптомы целиакии, а к исходу второго года жизни — клинические и лабораторные признаки анемии.

Рис. 1. Пациентка А., диагноз: «Гнёздная алопеция, субтотальная форма, прогрессирующая стадия. Выпадение волос на голове и поредение бровей»: *a* — больная А. в возрасте 10 мес; *b* — дерматоскопия, $\times 20$: наличие «чёрных точек» и волос в виде «восклицательного знака» в пределах волосяных фолликулов; *c* — клиническое выздоровление: восстановление волосяного покрова в возрасте 3 лет; *d* — деформация ногтевых пластин пальцев кисти в виде «напёрстка» в возрасте 3 лет.



Fig. 1. Patient A., diagnosis: "Alopecia areata, subtotal form, progressive stage. Hair loss on the head and thinning of the eyebrows": *a* — patient A., 10 months; *b* — dermatoscopy, $\times 20$: presence of «black dots» and hair in the form of an «exclamation mark» within the hair follicles; *c* — clinical recovery: restoration of hair growth at the age of 3 years; *d* — deformation of the finger nail plates in the form of a "thimble" at the age of 3 years.

Рис. 2. Пациентка И., 24 года, диагноз: «Гнёздная алопеция, прогрессирующая стадия, универсальная форма»: *a* — ежедневное выпадение волос; *b* — тотальное выпадение волос на волосистой части головы, в области бровей, ресниц и подмышечных впадин; *c* — восстановление роста волос через 3 мес; *d* — продольные борозды ногтевой пластины II пальца левой кисти (верхнее изображение), поперечные борозды (линии Бо) ногтевой пластины I пальца левой стопы (нижнее изображение); *e* — полное восстановление волосяного покрова через 6 мес.

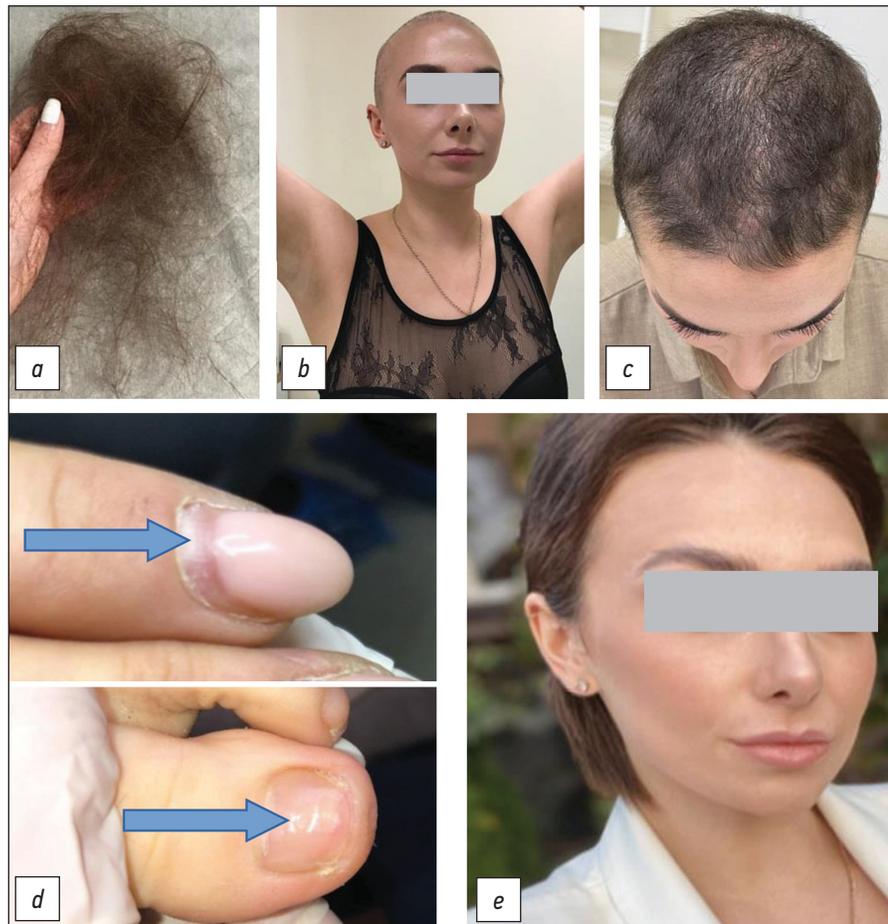


Fig. 2. Patient I., 24 years old, diagnosis: "Alopecia areata, progressive stage, universal form": *a* — hair loss every day; *b* — total hair loss on the scalp, in the area of eyebrows, eyelashes and armpits; *c* — restoration of hair growth after 3 months; *d* — longitudinal grooves on the nail plate of the second finger of the left hand (top image), transverse grooves (Bo lines) of the nail plate of the first toe of the left foot (bottom image); *e* — complete hair restoration after 6 months.

Клиническое наблюдение 2

Под наблюдением с ноября 2020 г. находилась больная И. в возрасте 24 лет.

Основной диагноз: «Гнёздная алопеция, универсальная форма, прогрессирующая стадия».

Анамнез заболевания. Впервые с жалобами на выпадение волос (до 300–400 в день) (рис. 2, а) обратилась к дерматовенерологу в декабре 2020 г., далее заболевание прогрессировало, и в течение 1 мес произошло полное выпадение волос. За 1 мес до этого был период с сильными головными и мышечными болями, слабостью, недомоганием, незначительным повышением температуры тела. В этот же период муж пациентки болел коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной лабораторно. Сама пациентка на инфекцию не обследовалась. В течение нескольких лет больная И. страдает аутоиммунным тиреоидитом и получает лечение, назначенное эндокринологом.

Дерматологический статус. Кожные покровы бледные, отсутствует розовая компонента в её цвете. Процесс облысения захватывает всю волосистую часть головы, полностью ресницы, отмечается диффузное поредение бровей, полностью отсутствуют волосы на остальном кожном покрове (см. рис. 2, б). Ногтевые пластины пальцев кистей с цианотичным оттенком, несколько истончены, ломкие, на поверхности определяется выраженная продольная исчерченность. На ногтевых пластинах пальцев стоп имеются три белые поверхностные, поперечно расположенные бороздки (линии Бо). Поверхность пластин бугристая, дистальный край неровный.

Физикальное, лабораторное и инструментальное исследования (ноябрь 2020 г.). Клинический анализ крови: лейкоциты $12,6 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,85 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 9,7 г/дл, лимфоциты 12,9% ($1,64 \times 10^9/\text{л}$), моноциты 2,9% ($0,37 \times 10^9/\text{л}$), скорость оседания эритроцитов 23 мм/ч. Биохимические исследования: глюкоза 5,87 ммоль/л; аспартатаминотрансфераза 64,90 ед/л; аланинаминотрансфераза 109,1 ед/л; общий белок 56,07 мг/л; Т3св. (трийодтиронин свободный) 3,34 пмоль/л; Т4св. (тироксин свободный) 8,32 пмоль/л; тиреотропный гормон 0,07 мкМЕ/мл. Антинуклеарный фактор на HEp-2-клетках положительный (титр 640). Обнаружены антитела IgG к рецепторсвязывающему домену (RBD) S1 белка коронавируса SARS-CoV-2 (201,6 BAU/мл). УЗИ брюшной полости: признаки небольшого осадка в желчном пузыре; деформация желчного пузыря; правосторонний нефроптоз. УЗИ щитовидной железы: признаки хронического аутоиммунного тиреоидита. ЭГДС: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, катаральный эзофагит; эрозивный гастрит; поверхностный бульбит, обострение. Эндокринолог: аутоиммунный тиреоидит. Терапевт: гастроэзофагеальный рефлюкс; эзофагит; железодефицитная анемия I степени; перенесённый SARS-CoV-2.

Дерматоскопия: в очагах облысения в области волосистой части головы, предплечий, подмышечных впадин и лобка обнаружены «жёлтые» и «чёрные точки», волосы в виде «восклицательного знака». Ногтевые пластины пальцев кистей имеют дегенеративный характер с истончением, цианотичным цветом и продольной полосовидностью. На ногтевых пластинах пальцев стоп определяются три поверхностные поперечные бороздки белого цвета с бугристыми краями (линии Бо). При культуральном исследовании фрагментов ногтевых пластин роста грибков нет.

Лечение. По итогам консилиума с терапевтом, эндокринологом и дерматологом назначена терапия по поводу заболеваний щитовидной железы, анемии. Лечение ГА проводилось согласно федеральным клиническим рекомендациям: преднизолон по 40 мг/сут с постепенным снижением суточной дозы по мере улучшения, наружно — противовоспалительная терапия 0,05% кремом клобетазола пропионатом в сочетании с 5% миноксидилом дважды в день в течение 3 мес. Рекомендовано использовать 5% миноксидил в качестве стимулятора до полного отрастания волос [2, 4].

Исходы. В течение 3 мес системной гормонотерапии глюкокортикоидами отмечен активный рост волос, вначале — непигментированных, в дальнейшем — пигментированных, с полным восстановлением волосяного покрова на всех участках. Отмечается определённая последовательность отрастания волос: вначале на волосистой части головы, далее в области подмышечных впадин и лобка, позже — бровей и ресниц (см. рис. 2, в). Изменился цвет ногтевых пластин пальцев кистей до розового, уменьшилась ломкость ногтевых пластин, но сохранилась продольная исчерченность на кистях и линии Бо на стопах (см. рис. 2, д). К 6-му мес терапии удалось добиться коррекции гематологических показателей анемии и снижения активности тиреоидита, на этом фоне полностью восстановился волосяной покров (см. рис. 2, е).

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе имеется значительный разброс мнений на причины возникновения, факторы патогенеза и даже частоту встречаемости ГА, а также ряд её клинических проявлений (в частности поражение ногтевых пластин). При этом данные по частоте и возрасту возникновения не соответствуют требованиям доказательной медицины и основаны, как правило, на отдельных клинических случаях и наблюдениях [1, 2–5, 7]. Если в аспекте клинических форм и основных проявлений ГА взгляды исследователей совпадают, то в отношении поражения ногтевых пластин существуют совершенно различные мнения: от «поражаются у всех», «у отдельных больных» до «иногда», при этом частота поражения варьирует от 6 до 77%, что указано и в определении

заболевания в федеральных клинических рекомендациях [2, 4]. В доступной литературе приводятся различные клинические формы поражения ногтевых пластин при ГА без статистических данных и корреляционных связей. На этом основании можно сделать вывод о сочетании ониходистрофии и ГА, но не о специфичности патологии ногтевых пластин, т.к. имеется около 10 разновидностей дегенеративных изменений.

В отношении триггерных факторов или коморбидных состояний при ГА также имеются различные данные [1, 2–5, 7, 9, 14, 17–21, 23–26]. Результаты собственных наблюдений за 6 больными ГА (2 детей и 4 взрослых, из них 1 мужчина и 3 женщины) выявили наличие железодефицитной анемии и тиреоидита у всех больных. Из других заболеваний были диагностированы целиакия, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, постковидный синдром.

Лечение сопутствующей патологии и ГА приводит к восстановлению волосяного покрова при нормализации гематологических показателей и состояния щитовидной железы. Имеется определённая аналогия по частоте развития анемии у получающих химиотерапию больных при злокачественных новообразованиях и последующее развитие у них тотальной или субтотальной диффузной токсической алопеции. В этих случаях анемия чаще носит транзиторный характер, завершение химиотерапии и коррекция гематологических показателей коррелируют с отрастанием волос.

Имеются также различные взгляды на диагностику ГА. Так, в федеральных клинических рекомендациях предлагаются довольно обширные клинические и лабораторные исследования, касающиеся как непосредственного процесса облысения, так и общего состояния органов и систем. Однако есть и другие мнения, в частности зарубежных специалистов, которые считают, что диагноз ГА может быть поставлен компетентным дерматологом на основании характерных данных анамнеза и клинических проявлений (в том числе симптомов). Дополнительные объективные исследования, например диагностическая биопсия, требуются 1 больному из 400. Излишними также считаются трихограммы, консультации с другими специалистами, биохимические и гормональные исследования, что обосновано их неубедительностью при применении к ним требований доказательной медицины [1, 5].

Нам представляется важным для диагностики ГА чёткое разграничение основных и дополнительных методов диагностики, при этом к основным методам можно отнести данные анамнеза, объективного клинического осмотра, дерматоскопию волос и ногтевых пластин, к дополнительным — морфологическое исследование биоптата, клиническое и биохимическое исследование крови, включающее ферментативную активность печени, концентрацию витамина D, сывороточного железа, ферритина, гормонов щитовидной железы; определение антинуклеарного фактора, серологические реакции на сифилис, микроскопические

и культуральные методы диагностики дерматофитии. Объём дополнительных исследований определяется индивидуально, при этом морфологические исследования служат подтверждением основного диагноза, исследования на сифилис — дифференциальной диагностикой с сифилитической плешивостью, на грибки — с дерматофитиями, морфологические — для исключения рубцовых алопеций; гематологические показатели необходимы для выявления сопутствующих коморбидных состояний, а также при назначении иммуносупрессивной терапии ГА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные литературы и результаты собственных наблюдений ГА указывают на возможные коморбидные состояния: анемии, тиреоидит, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, целиакии, постковидный синдром. Исходя из этого, при обследовании больных ГА необходимо использовать не только основные, но и дополнительные методы диагностики, с помощью которых можно выявить сопутствующие заболевания, чтобы обоснованно и безопасно назначить иммуносупрессивную терапию.

Основные проявления ГА достаточно полно описаны в литературе и объективно регламентируются клиническими и статистическими классификациями. Однако частота встречаемости и особенности поражения ногтевых пластин при ГА вызывают сомнения в достоверности имеющихся данных. Существующее многообразие форм ониходистрофий не позволяет выделить специфические поражения ногтевых пластин при ГА, а статистически — не соответствует критериям доказательной медицины и требует дальнейшего изучения.

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. В.В. Дубенский — концепция исследования и дизайн клинических случаев, написание статьи и внесение в рукопись правок с целью повышения её научной ценности, одобрение финальной рукописи; Е.Г. Некрасова — получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание одного из разделов статьи, одобрение финальной рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией, согласие нести ответственность за все аспекты работы).

Согласие пациента. Пациент (клинический случай 2) и законный представитель пациента (клинический случай 1) добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFORMATION

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. *V.V. Dubensky* — creating the concept of research and design of clinical cases, writing the article and making changes to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approval of the final manuscript, agreement to be responsible for all aspects of the work; *E.G. Nekrasova* — obtaining, analyzing data, interpreting the

results, writing one of the sections of the article, approving the final manuscript, agreeing to be responsible for all aspects of the work. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Patients permission. The patient (clinical case 2) and the patient's legal representative (clinical case 1) 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. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология-2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Москва: Деловой экспресс, 2016. С. 28–38.
2. Кацамбас Ф.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / пер. с англ. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ, 2014. С. 40–45.
3. Алопеции. Диагностика и лечение / под ред. П. Боханна, Э. Боханна. Пер. с англ. под ред. А.Г. Гаджигороевой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 320 с. doi: 10.33029/9704-5540-1-ADL-2020-1-320
4. Барило А.А., Смирнова С.В., Олянина И.М. Клинический случай очаговой алопеции у ребенка с атопией // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23, № 1. С. 191–196. doi: 10.15789/1563-0625-CCO-2074
5. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации [электронный ресурс]. Гнездная алопеция / под ред. А.А. Кубанова, Ю.А. Галлямовой, И.Н. Кондрахиной, А.Н. Мареевой. Москва, 2020.
6. Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилккест Б.А., и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике / пер. с англ. под ред. Н.Н. Потеева, А.Н. Львова. Изд. 2-е, испр., перер. и доп. Москва: Издательство Панфилова, 2015. С. 1100–1102.
7. Бутов Ю.С. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 623–668.
8. Балтабаев А.М., Ткачев В.П., Балтабаев М.К. Дифференциально-диагностические критерии гнездной алопеции // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016. Т. 19, № 6. С. 259–263.
9. Alkhalifah A., Alsantali A., Wang E., et al. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology and pathogenesis // J Am Acad Dermatol. 2010. Vol. 62, N 2. P. 177–188. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.032
10. Златогорский А., Шапиро Д. Трихология / под ред. А. Литуса. Пер. с англ. Ю. Овчаренко. 2-е изд., доп. и перераб. Киев: Родовид, 2016. 276 с.
11. Biran R., Zlotogorski A., The genetics of alopecia areata: new approaches, new findings, new treatments // J Dermatol Sci. 2015. Vol. 78. P. 11–20.
12. Spano F., Donovan J.C. Alopecia areata: part 1: pathogenesis, diagnosis, and prognosis // Can Fam Physician. 2015. Vol. 61, N 9. P. 751–755.
13. Suchonwanit P., Kositkuljorn C., Pomsoong C. Alopecia areata: an autoimmune disease of multiple players // Immunotargets Ther. 2021. Vol. 10. P. 299–312. doi: 10.2147/ITT.S266409
14. Simakou T., Butcher J.P., Reid S., Henriquez F.L. Alopecia areata:

a multifactorial autoimmune condition // J Autoimmun. 2019. Vol. 98. P. 74–85. doi: 10.1016/j.jaut.2018.12.001

15. Betrolini M., Zilio F., Rossi A., et al. Abnormal interactions between perifollicular mast cells and CD8+ T-cells may contribute to the pathogenesis of alopecia areata // PLoS One. 2014. Vol. 9, N 5. P. 94260. doi: 10.1371/journal.pone.0094260

16. Некрасова Е.Г., Александрова О.А., Дубенский В.В., Муравьева Е.С. Особенности консультирования детей с патологией волос врачом-дерматологом // XIV Санкт-Петербургские дерматологические чтения: материалы научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 2020. С. 80–81.

17. Mulinari-Brenner F. Psychosomatic aspects of alopecia areata // Clin Dermatol. 2018. Vol. 36, N 6. P. 709–713. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.08.011

18. Puavilai S., Puavilai G., Charuwichitratana S., et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata // Int J Dermatol. 1994. Vol. 33, N 9. P. 632–633.

19. Huang K.P., Mullangi S., Guo Y., Qureshi A.A. Autoimmune, atopic and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States // J Am Acad Dermatol. 2013. Vol. 149, N 7. P. 789–794. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.3049

20. Rork J.F., Rashighi M., Harris J.E. Understanding autoimmunity of vitiligo and alopecia areata // Curr Opin Pediatr. 2016. Vol. 28, N 4. P. 463–469. doi: 10.1097/MOP.0000000000000375

21. Van der Steen P.H., Boezeman J., Duller P., Happle R. Can alopecia areata be triggered by emotional stress? An uncontrolled evaluation of 178 patients with extensive hair loss // Acta Derm Venerol. 1992. Vol. 72, N 4. P. 279–280.

22. Целиакия у детей. Федеральные клинические рекомендации. Москва: Союз педиатров России, 2016.

23. Карякина Л.А., Кукушкина К.С., Карякин А.С. Коморбидность гнездной алопеции и целиакии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 4. С. 194–198. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-194-198

24. Сакания Л.Р., Мельниченко О.О., Корсунская И.М. Потеря волос на фоне новой коронавирусной инфекции: подходы к лечению // Медицинский совет. 2021. № 8. С. 77–80. doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-77-80

25. Chang Y.J., Lee Y.H., Wang Y.H., Wei J.C. Impact of rheumatoid arthritis on alopecia: a nationwide population-based cohort study in Taiwan // Front Med. (Lausanne). 2020. Vol. 7. P. 150. doi: 10.3389/fmed.2020.00150

26. Lim C.P., Severin R.K., Petukhova L. Big data reveal insights into

alopecia areata comorbidities // *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2018. Vol. 19. P. 57–61. doi: 10.1016/j.jisp.2017.10.006

27. Молочков В.А., Снарская Е.С. Гигантская остроконечная кондилома Бушке-Левенштейна у пациента с ВИЧ-инфекцией // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2006. № 5. С. 14–16.

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

REFERENCES

1. Federal clinical guidelines. Dermatovenereology-2015. Skin diseases. Sexually transmitted infections. Moscow: Business Express; 2016. P. 28–38. (In Russ).
2. Katsambas FD, Lotti TM. European guidelines for the treatment of dermatological diseases. Transl. from English. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2014. P. 40–45. (In Russ).
3. Alopecia. Diagnostics and treatment. Ed. by P. Bohann, E. Bohann. Trans. from English. Ed. by A.G. Gadzhigoroeva. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 320 p. (In Russ). doi: 10.33029/9704-5540-1-ADL-2020-1-320
4. Barilo AA, Smirnova SV, Lenina IM. Clinical case of focal alopecia in a child with atopy. *Medical Immunology*. 2021;23(1):191–196. (In Russ). doi: 10.15789/1563-0625-CCO-2074
5. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. Federal clinical guidelines [electronic resource]. Nest alopecia. Ed. by A.A. Kubanov, Yu.A. Gallyamova, I.N. Kondrakhina, A.N. Mareeva. Moscow; 2020. (In Russ).
6. Goldsmith LA, Katz SI, Gilcrest BA, et al. Fitzpatrick's dermatology in clinical practice. Trans. from English. Ed. by N.N. Potekaev, A.N. Lvova. 2nd ed., corrected, revised and supplemented. Moscow: Panfilov Publishing House; 2015. P. 1100–1102. (In Russ).
7. Butov YuS. Dermatovenereology. National leadership. Short edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. P. 623–668. (In Russ).
8. Baltabaev AM, Tkachev VP, Baltabaev MK. Differential diagnostic criteria of nest alopecia. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(6):259–263. (In Russ).
9. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, et al. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):177–188. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.032
10. Zlatogorsky A, Shapiro D. Trichology. Ed. by A. Litus. Transl. from English. Yu. Ovcharenko. 2nd ed., supplement and revision. Kiev: Rodovid; 2016. 276 p. (In Russ).
11. Biran R, Zlotogorski A. The genetics of alopecia areata: new approaches, new findings, new treatments. *J Dermatol Sci*. 2015;78:11–20.
12. Spano F, Donovan JC. Alopecia areata: part 1: pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Can Fam Physician*. 2015;61(9):751–755.
13. Suchonwanit P, Kositkuljorn C, Pomsoong C. Alopecia areata: an autoimmune disease of multiple players. *Immunotargets Ther*. 2021;10:299–312. doi: 10.2147/ITT.S266409
14. Simakou T, Butcher JP, Reid S, Henriquez FL. Alopecia areata: a multifactorial autoimmune condition. *J Autoimmun*. 2019;98:74–85. doi: 10.1016/j.jaut.2018.12.001
15. Betrolini M, Zilio F, Rossi A, et al. Abnormal interactions between perifollicular mast cells and CD8+ T-cells may contribute to the pathogenesis of alopecia areata. *PLoS One*. 2014;9(5):94260. doi: 10.1371/journal.pone.0094260
16. Nekrasova EG, Alexandrova OA, Dubenskiy VV, Muravyeva ES. Features of consulting children with hair pathology by a dermatologist. In: XIV St. Petersburg dermatological readings:

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

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

materials of the scientific and practical conference. Saint Petersburg; 2020. P. 80–81. (In Russ).

17. Mulinari-Brenner F. Psychosomatic aspects of alopecia areata. *Clin Dermatol*. 2018;36(6):709–713. doi: 10.1016/j.clinidmatol.2018.08.011

18. Puavilai S, Puavilai G, Charuwichitratana S, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata. *Int J Dermatol*. 1994;33(9):632–633.

19. Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA. Autoimmune, atopic and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2013;149(7):789–794. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.3049

20. Rork JF, Rashighi M, Harris JE. Understanding autoimmunity of vitiligo and alopecia areata. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(4):463–469. doi: 10.1097/MOP.0000000000000375

21. Van der Steen PH, Boezeman J, Duller P, Happle R. Can alopecia areata be triggered by emotional stress? An uncontrolled evaluation of 178 patients with extensive hair loss. *Acta Derm Venereol*. 1992;72(4):279–280.

22. Celiac disease in children. Federal clinical guidelines. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2016. (In Russ).

23. Karyakina LA, Kukushkina KS, Karyakin AS. Comorbidity of nest alopecia and celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(4):194–198. (In Russ). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-194-198

24. Sakaniya LR, Melnichenko OO, Korsunskaya IM. Hair loss due to a new coronavirus infection: treatment approaches. *Medical Council*. 2021;(8):77–80. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2021-8-77-80

25. Chang YJ, Lee YH, Wang YH, Wei JC. Impact of rheumatoid arthritis on alopecia: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:150. doi: 10.3389/fmed.2020.00150

26. Lim CP, Severin RK, Petukhova L. Big data reveal insights into alopecia areata comorbidities. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2018;19: 57–61. doi: 10.1016/j.jisp.2017.10.006

27. Molochkov VA, Snarskaya ES. Giant genital warts of Buschke-Levenshtein in a patient with HIV infection. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2006;(5):14–16. (In Russ).

28. Dubenskiy VV, Nekrasova EG, Muravyova ES, Alexandrova OA. Psoriasis in a patient with vitiligo. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;20(4):232–233. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-232-233

29. Олисова О.Ю., Гараян Л.Г. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе — новые факты. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;20(4):214–219. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-214-219

30. Dubenskiy VV, Nekrasova EG, Aleksandrova OA, Muravyova ES. Vulgar psoriasis and squamous cell carcinoma in a patient with discoid lupus erythematosus. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2020;96(4):60–66. (In Russ). doi: 10.25208/vdv1120-2020-96-4-60-66

ОБ АВТОРАХ

* **Дубенский Валерий Викторович**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 170642, Тверь, ул. Советская, д. 4;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1671-461X>;
eLibrary SPIN: 3577-7335;
e-mail: valerydubensry@yandex.ru

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

* Автор, ответственный за переписку.

AUTHORS INFO

* **Valeriy V. Dubenskiy**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 4, Sovetskaya st., Tver', 170642, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1671-461X>;
eLibrary SPIN: 3577-7335;
e-mail: valerydubensry@yandex.ru

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

* The author responsible for the correspondence.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv96529>

Клинический случай

Поздняя кожная порфирия. Описание клинического случая

А.В. Моторина, Н.В. Палкина, В.А. Хоржевский, Ю.А. Фелелова

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Поздняя кожная порфирия представляет собой редкое дерматологическое заболевание, характеризующееся хроническим течением и появлением на коже под воздействием ультрафиолетового излучения болезненных пузырных элементов, локализованных преимущественно на открытых участках тела. Известно, что развитие порфирии примерно в 1/3 случаев носит семейный характер и может быть связано в том числе со злоупотреблением алкоголя, воздействием бензина и других токсичных веществ, курением, наличием ВИЧ-инфекции, высоким уровнем железа в организме и поражением печени вирусным гепатитом С. Ключевым звеном патогенеза поздней кожной порфирии считается нарушение функции одного из ферментов в клетках печени, принимающих участие в синтезе гема уропорфириногендекарбоксилазы, что вызывает нарушение пигментного обмена с повышенной аккумуляцией в организме порфиринов, которые откладываются в коже и выступают в качестве эндогенных фотосенсибилизаторов.

В качестве вспомогательного инструмента дифференциальной диагностики при подозрении на позднюю кожную порфирию, кроме сбора подробного анамнеза, следует уточнить наличие патогномичного симптома — изменение окраски мочи, поскольку накопление порфирина в организме в некоторых случаях может изменить цвет мочи на красновато-коричневый. Другим инструментом служит биопсия кожи, которая обычно помогает при дифференциальной диагностике.

В терапии поздней кожной порфирии, кроме лечения вирусного гепатита С, используют низкие дозы гидроксихлорохина. Несмотря на то что заболевание не поддается полному излечению, его течение можно успешно контролировать. В этой связи своевременная диагностика поздней кожной порфирии позволяет обеспечивать контроль над заболеванием. Устранение и лечение кожных проявлений заключается в первостепенном устранении тех факторов, которые спровоцировали обострение заболевания. Таким пациентам требуется ношение защитной одежды, ограничение воздействия солнечного света по мере возможности, так как на сегодняшний день средств, существенно снижающих уровень порфирина и восстанавливающих ферментативную недостаточность уропорфириногендекарбоксилазы, не существует.

Актуально молекулярно-генетическое тестирование с целью последующего снижения риска развития заболевания у потомства, для чего требуется ограничение факторов, снижающих уровни и активность уропорфириногендекарбоксилазы.

Поиск и разработка эффективных препаратов для лечения поздней кожной порфирии продолжается во всём мире.

В статье представлен клинический случай поздней кожной порфирии у пациента на фоне хронического гепатита С.

Ключевые слова: поражения кожи; поздняя кожная порфирия; клинический случай.

Для цитирования:

Моторина А.В., Палкина Н.В., Хоржевский В.А., Фелелова Ю.А. Поздняя кожная порфирия. Описание клинического случая // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 5. С. 503–508. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv96529>

Рукопись получена: 16.11.2021

Рукопись одобрена: 02.12.2021

Опубликована: 18.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv96529>

Case Report

Clinical case of porphyria cutanea tarda

Anna V. Motorina, Nadezhda V. Palkina, Vladimir A. Khorzhevsky, Yulia A. Fefelova

Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Cutaneous porphyria tarda is a rare skin disease characterized by a chronic course and the appearance of painful vesicular elements on the skin, localized mainly in open areas of the body under the influence of ultraviolet radiation. It is known that the development of porphyria in about a third of cases is familial and can also be associated with alcohol abuse, exposure to gasoline and other toxic substances, smoking, the presence of HIV infection, high iron levels in the body and liver damage with viral hepatitis C. A key link in the pathogenesis late cutaneous porphyria is considered a violation of the function of one of the enzymes in the liver cells involved in the synthesis of heme – uroporphyrinogen decarboxylase, which causes a violation of pigment metabolism with increased accumulation of porphyrins in the body, which are deposited in the skin and act as endogenous photosensitizers.

As an auxiliary tool for differential diagnosis in case of suspicion of late cutaneous porphyria, in addition to collecting a detailed anamnesis, it is necessary to clarify the presence of a pathognomonic symptom — a change in the color of urine, since the accumulation of porphyrin in the body in some cases can change the color of urine to reddish-brown. Another tool is a skin biopsy, which usually helps with differential diagnosis.

In the treatment of late cutaneous porphyria, in addition to the treatment of viral hepatitis C, low doses of hydroxychloroquine are used. Although the disease is not completely curable, its course can be successfully controlled. In this regard, timely diagnosis of tardive cutaneous porphyria allows for control of the disease. The elimination and treatment of skin manifestations consists in the primary elimination of those factors that provoked the exacerbation of the disease. Such patients need to wear protective clothing, limit exposure to sunlight as much as possible, since to date there are no means that significantly reduce the level of porphyrin and restore the enzymatic insufficiency of uroporphyrinohendecarboxylase.

Molecular genetic testing is relevant in order to further reduce the risk of developing the disease in offspring, which requires limiting factors that reduce the levels and activity of uroporphyrinohendecarboxylase.

The search and development of effective drugs for the treatment of late cutaneous porphyria continues all over the world.

In the present paper we present a clinical case of cutaneous porphyria tarda associated with hepatitis C virus infection.

Keywords: skin lesions; porphyria; clinical case.

For citation:

Motorina AV, Palkina NV, Khorzhevsky VA, Fefelova YA. Clinical case of porphyria cutanea tarda. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(5):503–508. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv96529>

Received: 16.11.2021

Accepted: 02.12.2021

Published: 18.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Современные исследования показывают, что развитие заболевания поздней кожной порфирии зачастую связано с печёночной недостаточностью, а именно с нарушением активности печёночного фермента уропорфириногендекарбоксилазы.

Начало заболевания регистрируется в довольно зрелом возрасте. Мужской пол, наличие вирусного гепатита С, ВИЧ-инфекции, злоупотребление алкоголем, избыток железа в организме повышают риск развития заболевания, так как указанные факторы напрямую снижают уровень уропорфириногендекарбоксилазы [1]. Данный фермент превращает уропорфириноген III в копропорфириноген III, что является одним из этапов синтеза гема [2]. Недостаточность фермента приводит к накоплению в коже производных порфирина, которые связываются с белком TSP0, опосредующим антиоксидантные процессы [3].

При окислении производных порфирина под воздействием ультрафиолетового излучения вызывается

активация мастоцитов и их дегрануляция с формированием специфичных для этого заболевания пузырей на открытых участках кожи [4]. Другим специфичным изменением при поздней кожной порфирии является развитие гипертрихоза [5]. Сравнительно необычное осложнение заболевания — развитие псевдосклеродермии с характерными изменениями компонентов внеклеточного матрикса, в частности увеличением содержания коллагена в коже претеральной области [6, 7].

Терапия данного заболевания заключается в назначении низких доз гидроксихлорохина, применении солнцезащитных средств, терапии вирусного гепатита С.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Пациент Ч., 1980 года рождения, в июне 2021 года обратился к дерматологу с жалобами на пузыри на кожных покровах, долго заживающих на открытых участках тела.

При осмотре: на открытых участках тела, а именно кистях рук, лице, шее имеются множественные везикулы и буллы с признаками атрофии, гипер- и гипопигментации (рис. 1). Со слов больного, с 2011 года страдает вирусным гепатитом С.



Рис. 1. Поражение кожи кистей рук.

Fig. 1. Skin lesions of the hands.

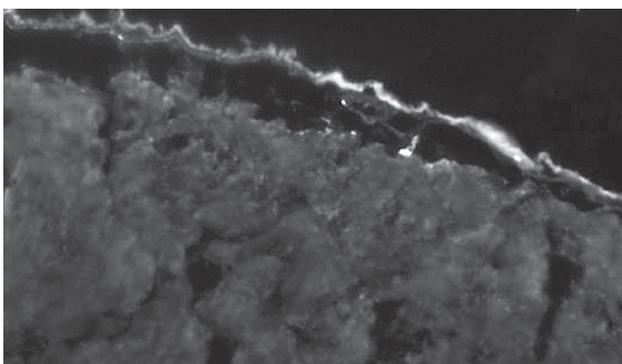


Рис. 2. Линейное отложение IgG и IgM вдоль базальной мембраны; IgA — свечения нет. ×50.

Fig. 2. Linear deposition of IgG, IgM along the basement membrane; IgA — no luminescence. ×50.

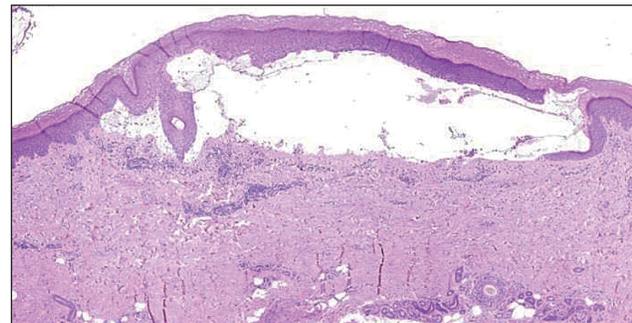


Рис. 3. Результаты гистохимического исследования кожи: отложения гиалина в верхней части дермы и утолщённых стенках капилляров. ×50.

Fig. 3. Results of histochemical assay of the skin: hyaline deposits in the upper part of the dermis and thickened capillary walls. ×50.

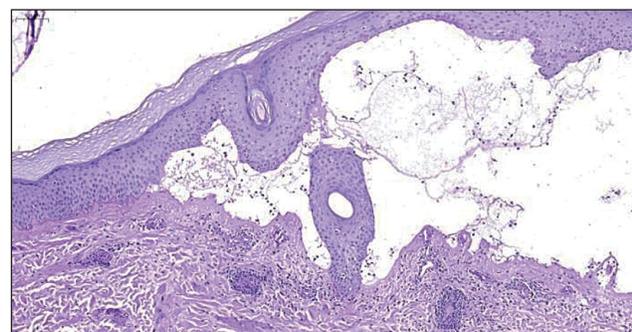


Рис. 4. ШИК-реакция с диастазой: в стенках сосудов выявлены ШИК-поло-жительные диастазорезистентные вещества. ×100.

Fig. 4. Periodic acid-Schiff reaction with diastase: PAS-positive diastase-resistant substances were detected in the vessel walls. ×100.

На основании анамнеза, клинических проявлений и лабораторных исследований, а также результатов патоморфологического исследования пациенту выставлен диагноз: «Поздняя кожная порфирия». Рекомендовано наблюдение гепатолога и терапевта.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования. При постановке реакции иммунофлюоресценции определяется линейное отложение IgG, IgM вдоль базальной мембраны. В реакциях с антителами IgA свечения нет (**рис. 2**). При гистохимическом исследовании обнаружены субэпидермальные пузыри, состоящие из малодифференцированных фибробластов; в верхней части дермы и утолщённых стенках капилляров имеются отложения гиалина (**рис. 3**). В стенках сосудов выявлены ШИК*-положительные диастазорезистентные вещества (**рис. 4**).

Дифференциальный диагноз. Данная патология требует дифференциальной диагностики с буллёзным эпидермолизом, экземой, буллёзной формой многоформной экссудативной эритемы, системной склеродермией. В данном случае решающим является результат исследования на порфирины.

Анализ мочи на общие порфирины положительный.

Исход и результаты последующего наблюдения. О дальнейшем состоянии пациента информации нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве вспомогательного инструмента дифференциальной диагностики при подозрении на позднюю кожную порфирию у пациента, кроме сбора подробного анамнеза с тщательным расспросом о любых факторах восприимчивости, обсуждаемых выше, таких как алкоголь, курение, воздействие химических веществ, следует уточнить наличие патогномичного симптома, а именно изменение окраски мочи, поскольку накопление порфирина в организме в некоторых случаях может изменить цвет мочи на красновато-коричневый. Кроме того, мочу, кровь и стул пациента можно дополнительно исследовать на предмет выявления повышенного уровня порфирина [8].

Другим инструментом служит биопсия кожи, которая обычно не требуется для диагностики данного заболевания, но помогает при дифференциальной диагностике. При этом в литературных источниках сообщается, что результатом данного исследования при кожных порфириях, как правило, является гистологическая картина субэпидермальных пузырей и отложений иммунных комплексов [9], что соответствует гистологической картине результатов биопсии пациента в представленном клиническом случае.

* Реакция Шифф-йодной кислотой — кожная проба, предложенная австрийским педиатром В. Schick (1877–1967), применяемая для оценки выраженности местной реакции.

Кроме общих рекомендаций, которыми являются избегание воздействия ультрафиолетового излучения (защитные кремы; ношение одежды, защищающей от воздействия ультрафиолетового излучения), ограничение попадания в организм токсических веществ, ограничение употребления алкоголя, данному больному показано назначение гидроксихлорохина [1]. Рекомендована консультация врача-инфекциониста для решения вопроса о терапии вирусного гепатита, так как прогноз заболевания поздней кожной порфирии осложняется наличием данного инфекционного заболевания. Важно отметить, что патогенез ухудшения течения поздней порфирии с сопутствующим гепатитом С связан не со снижением активности ферментов, а с прямым повреждением клеток печени [10].

Несмотря на то, что порфирии — редкая группа метаболических нарушений, которые могут быть как унаследованными, так и приобретёнными, данное заболевание в настоящее время приобретает большое значение, так как охватывает многие социально-гигиенические вопросы: влияние на организм человека профессиональных вредностей, бытовых факторов, вредных привычек и т.д.

В связи с этим необходимо обсудить провоцирующее действие алкоголя на нарушенный порфириновый обмен, что даёт возможность правильно оценить роль этого вещества в патогенезе поздней кожной порфирии. Несмотря на то, что этиловый спирт не является истинным, а только лишь провоцирующим печёночным порфириногеном, заболевание порфирией у лиц, употребляющих алкоголь, протекает более тяжело. Это обусловлено также тем, что при употреблении алкогольных напитков происходит снижение уровня гепсидина и увеличивается всасывание железа [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Устранение и лечение кожных проявлений заключается в первостепенном устранении тех факторов, которые спровоцировали обострение заболевания. Таким пациентам требуется ношение защитной одежды, ограничение воздействия солнечного света по мере возможности, так как на сегодняшний день средств, существенно снижающих уровень порфирина и восстанавливающих ферментативную недостаточность уропорфириногендекарбоксилазы, не существует.

Актуально молекулярно-генетическое тестирование с целью последующего снижения риска развития заболевания у потомства, для чего требуется ограничение факторов, снижающих уровни и активность уропорфириногендекарбоксилазы.

В отношении лечения поиск и разработка эффективных препаратов продолжается во всём мире.

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. *А.В. Моторина* — анализ данных и интерпретация результата, написание статьи; *Н.В. Палкина, В.А. Хоржевский* — получение, анализ данных и интерпретация результата, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; *Ю.А. Фефелова* — интерпретация данных, внесение в рукопись важной правки. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии 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 INFORMATION

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. *A.V. Motorina* — data analysis and interpretation of the result, writing an article; *N.V. Palkina, V.A. Khorzhevsky* — obtaining, analyzing data and interpreting the result, making an important edit to the manuscript in order to increase the scientific value of the article; *Yu.A. Fefelova* — a significant contribution to the interpretation of the data, making an important revision to the 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.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Singal A.K. Porphyria cutanea tarda: Recent update // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2019. Vol. 128, N 3. P. 271–281. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.01.004
2. Christiansen A.L., Aagaard L., Krag A., et al. Cutaneous porphyrias: causes, symptoms, treatments and the danish incidence 1989–2013 // *Acta Derm Venereol*. 2016. Vol. 96, N 7. P. 868–872. doi: 10.2340/00015555-2444
3. Ruksha T., Aksenenko M., Papadopoulos V. Role of Translocator protein in melanoma growth and progression // *Archives of Dermatological Research*. 2012. Vol. 304, N 10. P. 839–845. doi: 10.1007/s00403-012-1294-5
4. Lim H.W. Mechanisms of phototoxicity in porphyria cutanea tarda and erythropoietic protoporphyria // *Immunol Ser*. 1989. Vol. 46, N 7. P. 671–685.
5. Frank J., Poblete-Gutiérrez P. Porphyria cutanea tarda—when skin meets liver // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010. Vol. 24, N 5. P. 735–745. doi: 10.1016/j.bpg.2010.07.002
6. Рукша Т.Г., Аксененко М.Б., Климина Г.М., Новикова Л.В. Внеклеточный матрикс кожи: роль в развитии дерматологических заболеваний // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013. Т. 89, № 6. С. 32–39.

REFERENCES

1. Singal AK. Porphyria cutanea tarda: Recent update. *Mol Gen Metab*. 2019;128(3):271–281. doi:10.1016/j.ymgme.2019.01.004
2. Christiansen AL, Aagaard L, Krag A, et al. Cutaneous porphyrias: causes, symptoms, treatments and the danish incidence 1989–2013. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(7):868–872. doi: 10.2340/00015555-2444
3. Ruksha T, Aksenenko M, Papadopoulos V. Role of Translocator protein in melanoma growth and progression. *Arch Derm Res*. 2012;304(10):839–845. doi: 10.1007/s00403-012-1294-5.

7. Wallaey E., Thierling U., Lang E., et al. Porphyria cutanea tarda with sclerodermatous changes and hemochromatosis // *Hautarzt*. 2014. Vol. 65, N 4. P. 272–274. doi: 10.1007/s00105-014-2783-6
8. Stölzel U., Doss M., Schuppan D. Clinical guide and update on porphyrias // *Gastroenterology*, 2019. Vol. 157, N 2. P. 365–381.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.050.
9. Maynard B., Peters M.S. Histologic and immunofluorescence study of cutaneous porphyrias // *Journal of Cutaneous Pathology*. 1992. Vol. 19, N 1. P. 40–47. doi: 10.1111/j.1600-0560.1992.tb01557.x
10. Moran M.J., Fontanellas A., Brudieux E., et al. Hepatic uroporphyrinogen decarboxylase activity in porphyria cutanea tarda patients: the influence of virus C infection // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1998. Vol. 27, N 2. P. 584–589. doi: 10.1002/hep.510270237
11. Doss M.O., Kühnel A., Gross U. Alcohol and porphyrin metabolism // *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. 2000. Vol. 35, N 2. P. 109–125. doi: 10.1093/alcalc/35.2.109

4. Lim HW. Mechanisms of phototoxicity in porphyria cutanea tarda and erythropoietic protoporphyria. *Immunol Ser*. 1989;46(7):671–685.
5. Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Porphyria cutanea tarda—when skin meets liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5):735–745. doi: 10.1016/j.bpg.2010.07.002
6. Ruksha TG, Aksenenko MB, Klimina GM, Novikova LV. Extracellular matrix of the skin: role in the development of dermatological diseases. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2013;89(6):32–39. (In Russ).

7. Wallaey E, Thierling U, Lang E, et al. Porphyria cutanea tarda with sclerodermatous changes and hemochromatosis. *Hautarzt*. 2014;65(4):272–274. doi: 10.1007/s00105-014-2783-6
8. Stölzel U, Doss M, Schuppan D. Clinical guide and update on porphyrias. *Gastroenterology*. 2019;157(2):365–381.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.050
9. Maynard B, Peters MS. Histologic and immunofluorescence study of cutaneous porphyrias. *J Cut Pathol*. 1992;19(1):40–47. doi: 10.1111/j.1600-0560.1992.tb01557.x

10. Moran MJ, Fontanellas A, Brudieux E, et al. Hepatic uroporphyrinogen decarboxylase activity in porphyria cutanea tarda patients: the influence of virus C infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1998;27(2):584–589. doi: 10.1002/hep.510270237
11. Doss MO, Kühnel A, Gross U. Alcohol and porphyrin metabolism. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. 2000;35(2):109–125. doi: 10.1093/alcalc/35.2.109

ОБ АВТОРАХ

* **Палкина Надежда Владимировна**, к.м.н.;
адрес: Россия, 660022, Красноярск,
ул. Партизана Железняка, д. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2211-1708>;
eLibrary SPIN: 7534-4443;
e-mail: MosmanNV@yandex.ru

Моторина Анна Викторовна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2211-1708>;
eLibrary SPIN: 4368-3288;
e-mail: kozlova.v@mail.ru

Хоржевский Владимир Алексеевич, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>;
e-mail: vladpatholog@yandex.ru

Фефелова Юлия Анатольевна, д.б.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5434-7155>;
eLibrary SPIN: 9210-6780,
e-mail: fefelovaja@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку.

AUTHORS INFO

* **Nadezhda V. Palkina**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: Partizana Zheleznyaka str., 1, Krasnoyarsk,
660022, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2211-1708>;
eLibrary SPIN: 7534-4443;
e-mail: MosmanNV@yandex.ru

Anna V. Motorina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2211-1708>;
eLibrary SPIN: 4368-3288;
e-mail: kozlova.v@mail.ru

Vladimir A. Khorzhevsky, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>;
e-mail: vladpatholog@yandex.ru

Yulia A. Fefelova, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5434-7155>;
eLibrary SPIN: 9210-6780,
e-mail: fefelovaja@mail.ru

* The author responsible for the correspondence.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv89495>

Оригинальное исследование

Высокоинтенсивная лазеротерапия у пациентов с атрофическими рубцами: сравнительное проспективное интервенционное когортное исследование

И.Г. Курганская, С.В. Ключарёва

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Рубцы, различные по площади и локализации, формируются более чем у 100 млн пациентов ежегодно. Атрофические рубцовые дефекты кожи верифицируют более чем у 80% пациентов с акне и у 30% пациентов с иными повреждениями. Различные технологии ремоделирования кожи обладают неодинаковой эффективностью, что актуализирует поиск оптимальных методов коррекции рубцов. Наиболее перспективными из них являются комбинации высокоинтенсивного лазерного излучения.

Цель — определение лечебных эффектов высокоинтенсивной лазеротерапии у пациентов с атрофическими рубцами кожи.

Материал и методы. Проведено проспективное интервенционное когортное сравнительное исследование лечебных эффектов высокоинтенсивной лазеротерапии у пациентов с атрофическими рубцами кожи. У пациентов с формирующимися рубцами применяли комбинацию гомогенного фототермолиза излучением длинноимпульсного Nd:YAG лазера ($\lambda=1,064$ мкм) с последующим фракционным аблятивным фототермолизом CO₂ лазера ($\lambda=10,6$ мкм), а у пациентов со зрелыми рубцами — комбинацию гомогенного фототермолиза длинноимпульсного Nd:YAG лазера ($\lambda=1,064$ мкм) и плоскостной лазерной фотодеструкции CO₂ лазером ($\lambda=10,6$ мкм). Обследовано 115 пациентов с диагнозом «Атрофические рубцы» (МКБ-Х, Класс XII «Болезни кожи и подкожной клетчатки», L90.5), среди которых были выделены группы с формирующимися ($n=49$) и зрелыми ($n=66$) рубцами. Применены методы исследования эмпирического уровня — клинические, инструментальные и медико-социологические. Анализ полученных данных выполнен с помощью методов описательной, параметрической и многофакторной статистики с определением удельного веса изученных признаков.

Результаты. Выявлено улучшение клинического статуса, выраженное ремоделирование кожи в области атрофических рубцов под действием различных комбинаций высокоинтенсивной лазеротерапии. Отмечено повышение показателей качества жизни по шкале Skindex-29 и дерматологическому индексу качества жизни, более выраженное в группах пациентов с формирующимися атрофическими рубцами по сравнению с группой пациентов со зрелыми рубцовыми деформациями. Комбинации высокоинтенсивной лазеротерапии обладают благоприятным профилем безопасности, характеризуются высокой степенью комплаентности и удовлетворённости результатами лечения. Эффективность вариантной высокоинтенсивной лазеротерапии пациентов с атрофическими рубцами составляет 86–90%.

Заключение. Комбинации высокоинтенсивной лазеротерапии у пациентов с формирующимися атрофическими рубцами вызывают дермопластический и фибромодулирующий, а у пациентов со зрелыми — реэпителизирующий и фиброкорректирующий лечебные эффекты.

Ключевые слова: атрофические рубцы; фракционный аблятивный фототермолиз; гомогенный фототермолиз; лазерная фотодеструкция; лечебные эффекты.

Для цитирования:

Курганская И.Г., Ключарёва С.В. Высокоинтенсивная лазеротерапия у пациентов с атрофическими рубцами: сравнительное проспективное интервенционное когортное исследование // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 5. С. 509–518. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv89495>

Рукопись получена: 30.11.2021

Рукопись одобрена: 11.12.2021

Опубликована: 18.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv89495>

Original study

High-intensity laser therapy of patients with atrophic scars: results of a comparative prospective interventional cohort study

Inga G. Kurganskaya, Svetlana V. Kluchareva

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Scars of various sizes and localization are formed in more than 100 million patients annually. Atrophic scarring defects of the skin are verified in more than 80% of patients with acne and in 30% of patients with other injuries. Different skin remodeling technologies have different effectiveness, which actualizes the search for optimal methods of scar correction. The most promising of them are combinations of high-intensity laser radiation.

AIMS: Determination of therapeutic effects of high-intensity laser therapy in patients with atrophic skin scars.

MATERIALS AND METHODS: A prospective interventional cohort comparative study of the therapeutic effects of high-intensity laser therapy in patients with atrophic skin scars was conducted. In patients with emerging scars, a combination of homogeneous photothermolysis by long-pulse Nd:YAG laser radiation ($\lambda=1.064$ microns) followed by fractional ablative photothermolysis of CO₂ laser ($\lambda=10.6$ microns) was used, and in patients with mature scars, a combination of homogeneous photothermolysis of long-pulse Nd:YAG laser ($\lambda=1.064$ microns) and planar laser photodestruction of CO₂ laser ($\lambda=10.6$ microns).

115 patients with the diagnosis of "atrophic scars" (ICD-X, Class XII "Diseases of the skin and subcutaneous tissue", L90.5) were examined, among which groups with emerging (49 patients) and mature (66 patients) scars were identified. Empirical research methods — clinical, instrumental, and medico-sociological — have been applied. The analysis of the obtained data was carried out using the methods of descriptive, parametric and multifactorial statistics with the determination of the specific weight of the studied features.

RESULTS: The improvement of the clinical status, pronounced remodeling of the skin in the area of atrophic scars, under the influence of various combinations of high-intensity laser therapy was revealed. An increase in the quality of life indicators according to the Skindex-29 and Dermatology Life Quality Index (DLQI) scales was determined, more pronounced in the groups of patients with atrophic scars in comparison with the group of patients with mature scar deformities. Combinations of high-intensity laser therapy have a favorable safety profile, are characterized by a high degree of compliance and satisfaction with the results of treatment. The effectiveness of variant high-intensity laser therapy in patients with atrophic scars is 86–90%.

CONCLUSIONS: Combinations of high-intensity laser therapy in patients with developing atrophic scars cause dermoplastic and fibromodeling therapeutic effects, in patients with mature ones — reepithelizing, fibrocorrecting therapeutic effects.

Keywords: atrophic scars; fractional ablative photothermolysis; homogeneous photothermolysis; laser photodestruction; therapeutic effects.

For citation:

Kurganskaya IG, Kluchareva SV. High-intensity laser therapy of patients with atrophic scars: results of a comparative prospective interventional cohort study. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(5):509–518. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv89495>

Received: 30.11.2021

Accepted: 11.12.2021

Published: 18.12.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Частота формирования атрофических рубцов после акне, преимущественно в области лица, и иных повреждений кожи составляет 80–85% [1–3]. Рубцовые деформации различных, особенно открытых, участков тела существенно ограничивают подвижность кожи, вызывают зуд, болезненные ощущения, психоэмоциональные расстройства и значимо ухудшают качество жизни пациентов [4–6]. Несмотря на широкий арсенал медикаментозных и немедикаментозных методов коррекции атрофических рубцов, стандартизованные протоколы ведения таких пациентов не разработаны. Данные вопросы составили предпосылки для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — определить лечебные эффекты высокоинтенсивной лазеротерапии (ВИЛТ) у пациентов с атрофическими рубцами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено сравнительное проспективное интервенционное когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст пациентов 18–65 лет; наличие атрофических рубцов со сроками существования от 6 мес до 15 лет, возникших спонтанно в результате инфекционных и воспалительных заболеваний кожи, после хирургических вмешательств, эстетических процедур, травм, ожогов, ампутаций; отсутствие противопоказаний для проведения высокоинтенсивной лазеротерапии; добровольное информированное согласие участника; высокая комплаентность (выполнение назначений врача) пациентов.

Критерии не включения: недавнее (до 1 мес) рубцевание; местные аппликации дефиброзирующих наружных средств; активные инсоляции; сопутствующие тяжёлые соматические и острые инфекционные заболевания или состояния; беременность и лактация; злокачественные новообразования; хронические кожные заболевания в стадии обострения; индивидуальная непереносимость процедур.

Условия проведения

Базами для проведения настоящего исследования являлись кафедра физической и реабилитационной медицины и кафедра дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; клиника и институт протезирования и ортезирования ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов имени Г.А. Альбрехта» Минтруда России; СПб

ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 4» Приморского района (Санкт-Петербург); Северо-Западный центр лазерной медицины (Санкт-Петербург).

Продолжительность исследования

Исследование осуществлялось в период 2014–2020 гг. Обследование пациентов проводили до, после курса высокоинтенсивной лазеротерапии и спустя 1 мес. Продолжительность периода наблюдения за обследованной выборкой пациентов составила 4 мес без смещения запланированных временных интервалов.

Описание медицинского вмешательства

В обследовании 115 пациентов с атрофическими рубцами использован комплекс клинических, функциональных и медико-социологических методов исследования. Клинические методы обследования пациентов включали оценку анамнеза, верификацию факторов риска и predisposing факторов развития патологического рубцевания, оценку жалоб и объективного статуса пациентов. Балльную оценку состояния рубца выполняли врач и пациент по шкале POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale, Draaijers, 2004) [7, 8].

Микрорельеф, пигментацию, чувствительность, эластичность, влажность и жирность кожи оценивали методом видеодерматоскопии (прибор Aramo SG, Южная Корея); конфигурацию и размеры рубцов — методом высокочастотной ультрасонографии (ультразвуковая доплеровская цифровая система Affiniti 70, линейный датчик Transducer L12-5 50 с частотой 13 МГц; компания Philips, Нидерланды); поперечную упругость — методом динамометрии с помощью модифицированного дюрметра Шора; продольную упругость — методом тензометрии при помощи специально разработанного оригинального устройства поверхностного растяжения рубца *in situ*, калиброванного по вторичному эталону с поправочным коэффициентом [9].

Оценку окислительного метаболизма тканей рубцов выполняли путём определения температурного поля рубца с помощью медицинского тепловизора (ТВС300-мед) с точностью 0,03°C [10]. Состояние микроциркуляции тканей рубцов оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии на диагностическом комплексе «ЛАКК-М» (ЛАЗМА, Россия) [11].

Оценку качества жизни пациентов выполняли при помощи специального опросника Skindex-29 и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ, Dermatology Life Quality Index, DLQI) [12, 13].

Удовлетворённость результатами лечения оценивали по модифицированной международной шкале GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale). Оценку приверженности пациентов к проведению процедур выполняли с помощью четырёхбалльной шкалы комплаентности Мориски–Грин (Morisky D.E. и соавт., 1986); профиль безопасности оценивали с помощью

регистрации нежелательных явлений, возникающих после процедур, посредством визуальной аналоговой шкалы.

Эффективность оценивали как долю пациентов с выраженным регрессом клинических проявлений в обследованных выборках пациентов (ГОСТ Р 52379-2005).

Выбор физических методов лечения осуществлён на основе комплексного наукометрического анализа полученной научной информации по специальным библиографическим дескрипторам в базах данных оригинальных исследований (Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований, CENTRAL Cochrane database), PubMed, PEDro, систематических обзоров (Cochrane Library, DARE) и клинических рекомендаций (NGC, GERICIS, NZGG, NICE) [14–17]. Параметры процедур рассчитывали индивидуально в зависимости от фототипа кожи.

Гомогенный фототермолиз выполняли с помощью Nd:YAG-лазера Friendly light NEO (Aerolase, США) с длиной волны 1,064 мкм, плотность энергии излучения 25–40 Дж/см², длительность импульса 0,6 мс. Использовали коллимированный объектив 6 мм с частотой повторения 1,5 Гц, по 1–3 прохода на одну область лечения. Продолжительность процедур составила 5–10 мин, курс — 3–4 процедуры, проводимые через 3–4 нед.

Фракционный аблятивный фототермолиз и плоскостную аблятивную фотодеструкцию выполняли импульсами высокоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона ($\lambda=10,6$ мкм) с максимальной мощностью 3–5 Вт от газового импульсного углекислотного лазера АЛМ-30-01 «Л'Мед-1» в режимах сканера для косметологии СК-К-03 или «сфокусированного луча» диаметром 0,25–0,5 мм. Длительность процедуры составила 5–12 мин, курс лечения — 3–4 процедуры, которые выполняли через 3–4 нед.

Этическая экспертиза

Индивидуальная регистрационная карта (Case Report Form, CRF) пациента, форма информированного согласия на участие в исследовании, методы оценки и коррекции рубцов одобрены локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова 03.11.2010 (разрешение на проведение исследования получено в 2010 году; в настоящее время институт расформирован, номера протокола нет).

Статистический анализ

Полученные результаты подвергали статистическому анализу согласно единому стандарту представления результатов рандомизированных контролируемых исследований (CONsolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT). Выполняли сравнительный анализ показателей с оценкой уровней значимости различий при помощи непараметрических и параметрических критериев с использованием пакета программ Statistica for Windows v. 10.0. Для оценки различий между двумя

независимыми выборками по уровню количественного признака использовали критерий Манна–Уитни; для проверки равенства средних значений в двух выборках — критерий Стьюдента. Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону применяли критерий Колмогорова–Смирнова. Сравнение частоты бинарного признака в двух независимых группах выполняли с применением точного критерия Фишера (χ^2) с поправкой Йейтса (для качественных признаков). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p < 0,05$.

Сравнительный анализ показателей эффективности ВИЛТ выполняли с применением многопольных таблиц и критерия хи-квадрат Пирсона. Определение внутренних закономерностей реализации механизмов действия ВИЛТ выполняли при помощи факторного анализа, определявшего дисперсию наблюдавшихся признаков главных компонент [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Обследовано 115 пациентов с диагнозом «Атрофические рубцы» (МКБ-Х, Класс XII «Болезни кожи и подкожной клетчатки», L90.5), среди которых выделены группы с формирующимися ($n=49$) и зрелыми ($n=66$) рубцами. При анализе фототипа кожи по Фитцпатрику у большинства пациентов с атрофическими рубцами выявлено преобладание II фототипа кожи в обеих группах (59 и 58% соответственно). Ведущими причинами образования рубцов являлись акне (55 и 59% соответственно) и травмы (25 и 24% соответственно).

Основные результаты исследования

Под действием ВИЛТ выявлена значимая динамика показателей функциональных свойств кожи по оценкам пациента и врача. Сумма баллов оценки внешнего вида рубца у пациентов с формирующимися рубцами уменьшилась с $6,59 \pm 0,16$ до $1,65 \pm 0,07$ баллов ($p < 0,05$), а у пациентов со зрелыми рубцами — с $5,24 \pm 0,14$ до $2,56 \pm 0,12$ баллов ($p < 0,05$). Изменения регистрируемых показателей были выше в группе пациентов с формирующимися, чем в группе со зрелыми рубцами, и значительно отличались по динамике микрорельефа кожи.

Улучшение клинического статуса (рис. 1, 2) пациентов с атрофическими рубцами под действием ВИЛТ сопровождалось значимым улучшением морфофункциональных показателей у пациентов обеих групп исследования (табл. 1). Величина изменений показателей до и через 3 мес по окончании курса лечения в обеих группах достоверно ($p < 0,05$) отличалась между собой, тогда как межгрупповые различия динамики показателей не достигали уровня достоверной значимости ($p > 0,05$).



Рис. 1. Динамика клинических признаков формирующихся атрофических рубцов под действием высокоинтенсивной лазеротерапии.

Fig. 1. Dynamics of clinical signs of developing atrophic scars under the influence of high-intensity laser therapy.



Рис. 2. Динамика клинических признаков зрелых атрофических рубцов под действием высокоинтенсивной лазеротерапии.

Fig. 2. Dynamics of clinical signs of mature atrophic scars under the influence of high-intensity laser therapy.

Таблица 1. Динамика функциональных показателей у пациентов с атрофическими рубцами**Table 1.** Dynamics of functional parameters in patients with atrophic scars

Параметры	1-я группа (n=49)				2-я группа (n=66)			
	Нормальная кожа	До лечения	Через 1 мес	Через 3 мес	Нормальная кожа	До лечения	Через 1 мес	Через 3 мес
Микрорельеф, усл. ед.	43,2±0,3	72,9±1,5	50,4±0,9*	45,2±0,7*	43,9±0,3	69,1±1,3	49,7±0,5*	47,4±0,7*#
Пигментация, усл. ед.	52,6±0,8	65,7±0,8	53,7±0,6*	49,9±0,7*	51,1±1,0	64,1±1,3	51,2±1,0*	49,8±0,7*
Чувствительность усл. ед.	27,2±0,2	23,1±1,7	24,4±0,9*	26,3±0,7*	25,9±0,5	23,8±1,0	27,6±1,0*	26,2±0,5*
Жирность (поры), усл. ед.	44,4±0,5	63,3±0,9	53,5±1,1*	52,1±1,2*	46,4±1,0	62,1±0,9	50,2±1,1*	51,9±0,9*
Гидратация, усл. ед.	31,5±0,2	18,1±1,0	22,7±0,9*	24,8±0,9*	31,7±0,9	17,2±0,8	24,2±0,6*	25,5±0,6*
Эластичность, усл. ед.	16,3±0,2	10,3±0,3	10,1±0,3*	13,1±0,2*	16,4±0,3	4,3±0,1	11,5±0,3*	12,9±0,2*
Поперечная упругость ΔFu, н	30,7±0,4	48,2±0,5	46,1±0,3*	38,0±0,5*	31,8±0,5	49,9±0,5	41,4±0,4*	38,7±0,4*
Градиент температуры, gradT, град·см ⁻¹	-	0,2±0,01	0,04±0,009*	-	-	0,29±0,01	0,03±0,009*	-
Постоянная составляющая кровотока М, пф. ед.	-	14,2±0,1	13,5±0,2*	12,9±0,1*	-	12,2±0,1	13,3±0,1*	14,0±0,1*
Переменная составляющая кровотока б, пф. ед.	-	4,4±0,1	4,6±0,2*	5,3±0,2*	-	4,3±0,2	4,8±0,1*	5,1±0,1*
Коэффициент вариации кровотока KV	-	34,3±0,2	32,8±0,4*	28,02±0,2*	-	28,0±0,3	32,3±0,4*	33,1±0,3*#

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p < 0,05$ между значениями до и после воздействия; # межгрупповые различия в группах статистически значимы при $p < 0,05$.

Оценка факторной модели, на 41% описывающей дисперсию микрорельефа кожи в группе пациентов с формирующимися атрофическими рубцами, показала, что ведущими факторами, кардинально влияющими на динамику данного показателя, являются эластичность и чувствительность, фототип, а также сроки существования рубцов (**рис. 3**). Анализ факторной модели, которая

на 56% определяет дисперсию показателя упругости рубцов, выявил факторы, кардинально влиявшие на динамику упругости рубцов, — показатели эластичности и васкуляризации, фототип и наличие в анамнезе акне, а также сроки существования рубца (**рис. 4**). Динамика факторных моделей свидетельствовала о реализации лечебных эффектов ВИЛТ путём коррекции функциональных

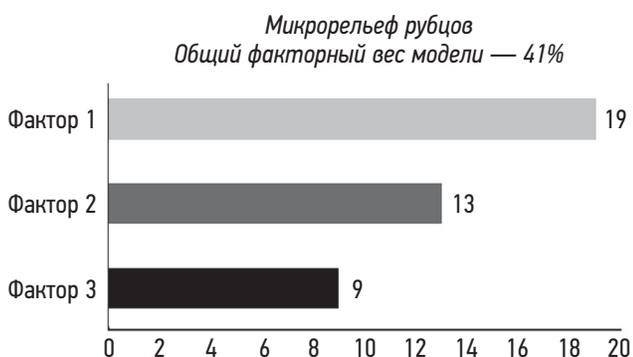


Рис. 3. Удельный вес структуры исходных признаков: эластичности и чувствительности (фактор 1), фототипа (фактор 2), сроков существования рубцов (фактор 3), значительно определяющих дисперсию изменения микрорельефа у пациентов с формирующимися атрофическими рубцами в течение курса высокоинтенсивной лазеротерапии.

Fig. 3. The proportion of the structure of initial signs: elasticity and sensitivity (factor 1), phototype (factor 2), scar life (factor 3), that significantly determine the dispersion of changes in the microrelief in patients with emerging atrophic scars during the course of high-intensity laser therapy.

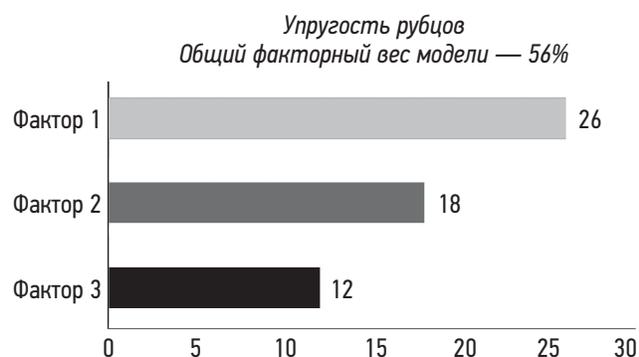


Рис. 4. Удельный вес структуры исходных признаков: показателей эластичности и васкуляризации (фактор 1), фототипа и наличия в анамнезе акне (фактор 2), сроков существования рубца (фактор 3), значительно определяющих дисперсию изменения упругости у пациентов с формирующимися атрофическими рубцами в течение курса высокоинтенсивной лазеротерапии.

Fig. 4. The share of the structure of initial signs: indicators of elasticity and vascularization (factor 1), phototype and history of acne (factor 2), scar life (factor 3), that significantly determine the dispersion of changes in elasticity in patients with developing atrophic scars during the course of high-intensity laser therapy.

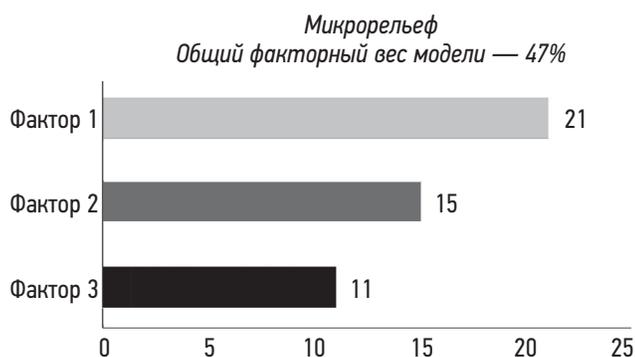


Рис. 5. Удельный вес структуры исходных признаков: глубины и гидратации рубца (фактор 1), этиологического фактора и пигментации (фактор 2), васкуляризации и чувствительности рубца (фактор 3), значительно определяющих дисперсию изменения микрорельефа у пациентов со зрелыми атрофическими рубцами в течение курса высокоинтенсивной лазеротерапии.

Fig. 5. The share of the structure of initial signs: depth and hydration of the scar (factor 1), etiological factor and pigmentation (factor 2), vascularization and sensitivity of the scar (factor 3), that significantly determine the dispersion of changes in the microrelief in patients with mature atrophic scars during the course of high-intensity laser therapy.

показателей, демонстрирующих улучшение механических свойств рубцов, повышение васкуляризации и метаболизма рубцовой ткани с последующим улучшением клинических параметров. Следовательно, реализация лечебных эффектов ВИЛТ происходила путём улучшения фиброзной архитектоники рубца, васкуляризации, повышения эластичности с последующим улучшением общей клинической оценки рубца.

Факторная модель, на 47% определявшая дисперсию микрорельефа зрелых рубцов, показала, что ведущими факторами являются глубина и гидратация рубца, этиологический фактор акне и пигментация, васкуляризация и чувствительность рубца (**рис. 5**). Анализ факторной модели, которая на 58% определяла дисперсию показателя упругости рубцов, выявил факторы, кардинально влияющие на его динамику, глубину и эластичность, васкуляризацию и чувствительность, наряду с признаками акне и пигментацией (**рис. 6**).

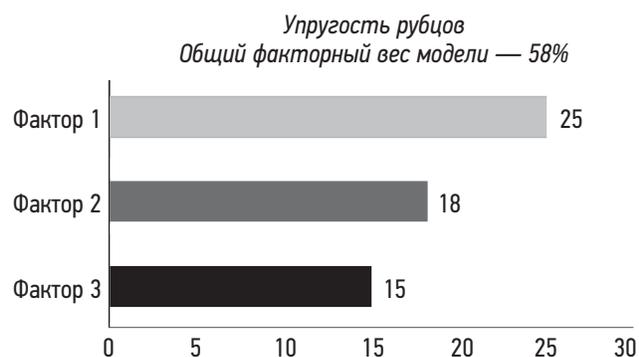


Рис. 6. Результаты факторного анализа структуры исходных признаков: глубины и эластичности (фактор 1), васкуляризации и чувствительности (фактор 2), наличия акне и пигментации (фактор 3), существенно влияющих на дисперсию изменения упругости у пациентов со зрелыми атрофическими рубцами в течение курса высокоинтенсивной лазеротерапии.

Fig. 6. Results of factorial analysis of the structure of initial signs: depth and elasticity (factor 1), vascularization and sensitivity (factor 2), acne and pigmentation (factor 3), that significantly affect the dispersion of changes in elasticity in patients with mature atrophic scars during the course of high-intensity laser therapy.

Анализ динамики факторных моделей свидетельствует о реализации лечебных эффектов ВИЛТ путём снижения удельного веса клинических показателей при некотором увеличении удельного веса функциональных параметров, которые отражали улучшение механических свойств рубца и повышение метаболизма рубцовой ткани. Следовательно, ведущими лечебными эффектами ВИЛТ у пациентов со зрелыми атрофическими рубцами явились повышение эластичности атрофических рубцов при менее выраженном улучшении клинических показателей.

Курс ВИЛТ вызывал улучшение качества жизни пациентов с атрофическими рубцами. В группе пациентов со зрелыми рубцами, несмотря на количественное снижение средних показателей качества жизни, выявлены менее выраженные внутригрупповые различия. Улучшение всех составляющих качества жизни определило целесообразность разработки модели вариантной высокоинтенсивной лазеротерапии (**табл. 2**).

Таблица 2. Показатели качества жизни пациентов с атрофическими рубцами, баллы ($M \pm m$)

Table 2. Quality of life indicators in patients with atrophic scars, scores ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа (n=49)			2-я группа (n=66)		
	До лечения	Через 1 мес	Через 3 мес	До лечения	Через 1 мес	Через 3 мес
<i>Шкала Skindex-29</i>						
Эмоции	35,7±1,2	24,5±0,9*	15,3±0,6*	36,7±1,6	31,0±1,5*	24,6±1,5*#
Функции	32,5±1,0	24,1±0,7*	16,6±0,5*	30,8±1,0	26,9±0,9*	22,9±0,9*#
Симптомы	45,0±0,9	33,8±0,9*	21,8±0,6*	40,1±1,0	33,3±0,9*	26,8±1,0*#
<i>Шкала дерматологического индекса качества жизни</i>						
Сумма баллов	20,7±0,5	17,7±0,4*	9,6±0,3*	16,5±0,4	13,5±0,3*	10,3±0,3*#

Средний показатель комплаентности по шкале Мориски–Грин у пациентов с формирующимися рубцами составил $3,8 \pm 0,4$, со зрелыми — $3,7 \pm 0,5$ балла. Количество приверженных лечению пациентов составило 90 и 82% соответственно. Удовлетворённость пациентов результатами коррекции формирующихся рубцов составила 90%, зрелых — 85%; по оценкам врачей — 96 и 91% соответственно.

Эффективность ВИЛТ у пациентов с формирующимися атрофическими рубцами составила 90%, со зрелыми — 86%. В распределении пациентов с формирующимися и зрелыми рубцами по категориям эффективности ВИЛТ статистически значимой связи между признаками не выявлено ($\chi^2=1,31$; $p > 0,857$, критическое значение $\chi^2=5,991$; $p > 0,857$), что свидетельствует об адекватном научно обоснованном выборе эффективных технологий лазерной коррекции различных видов атрофических рубцов.

Таким образом, комплекс высокоинтенсивных лазерных технологий вызывает регресс клинических признаков, субъективных ощущений пациента (боли, зуда и дискомфорта); уменьшает площадь, толщину, плотность и глубину рубцов; улучшает микрорельеф; уменьшает упругость и увеличивает эластичность рубцовой ткани, что в целом повышает качество жизни пациентов. Комбинации методов гомогенного фототермолиза, фракционного аблятивного фототермолиза и фотодеструкции формируют у пациентов с атрофическими рубцами кожи выраженные дермопластический, реэпителизирующий и рефибромодулирующий лечебные эффекты, манифестирующие выраженным ремоделированием рубцов кожи с уменьшением их размеров, градиента температуры и сосудистого тонуса.

Нежелательные явления

Процедуры ВИЛТ у пациентов с атрофическими рубцами кожи обладают благоприятным профилем безопасности. Нежелательные явления (болезненность, зуд, жжение, эритема, сухость и шелушение) у пациентов с атрофическими рубцами регистрировали через 24 ч после процедуры у 4% пациентов с формирующимися и у 6% со зрелыми атрофическими рубцами, которые полностью исчезали к 14-м суткам наблюдения, что свидетельствует об отсутствии значимого долговременного влияния комбинированной лазеротерапии на развитие указанных побочных эффектов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что различные комбинации технологий плоскостной фотодеструкции, фракционного аблятивного фототермолиза, гомогенного фототермолиза обладают синдромно-патогенетическим действием на ведущие

звенья патогенеза формирующихся и зрелых атрофических рубцов. Высокоинтенсивное лазерное излучение вызывает выраженное ремоделирование рубцов кожи со снижением продольной и поперечной упругости, градиента температуры рубцовых тканей и восстановлением микроциркуляции.

Высокоинтенсивная лазеротерапия вызывает выраженное улучшение клинических показателей атрофических рубцов, способствует восстановлению васкуляризации, уменьшению пигментации и повышению растяжимости рубцов, что позволяет рекомендовать данные протоколы для коррекции формирующихся и зрелых атрофических рубцов.

Учёт факторов, определяющих эффективность технологий высокоинтенсивной лазеротерапии, целесообразно проводить по алгоритму выбора лазерных технологий на основе наукометрического анализа, оценки качества жизни пациентов, клинических и морфофункциональных показателей рубцов с последующим определением наиболее информативных показателей (детерминант эффективности), оценкой их вклада в формирование лечебных эффектов высокоинтенсивной лазеротерапии и прогнозом таких эффектов.

Динамика суммарной оценки клинических признаков рубцов выявила улучшение их состояния у пациентов обеих групп. Вместе с тем число пациентов с улучшением рельефа кожи и внешнего вида рубца было больше среди лиц с формирующимися, чем со зрелыми атрофическими рубцами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная оценка клинических и функциональных показателей рубцовой ткани и медико-социологических характеристик состояния пациента позволяет прогнозировать выраженные лечебные эффекты и улучшение качества жизни пациентов с атрофическими рубцами кожи. Дальнейшее развитие и внедрение в практику, фенотипического и морфофункционального тестирования позволит разработать оптимальную индивидуальную стратегию ВИЛТ, подобрать наиболее эффективные параметры процедуры, режим дозирования, что снизит риск развития нежелательных побочных реакций, повысит безопасность и эффективность ВИЛТ, а также комплаентность пациентов.

Перспективным является исследование клинических особенностей и динамики морфофункциональных свойств патологических рубцов под действием инновационных технологий ВИЛТ, включающих использование лазеров, генерирующих излучение с другими длинами волн (эрбиевый, пико- и наносекундные, эксимерный и др.), доказательная база по которым активно формируется.

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. С.В. Ключарева — концепция и дизайн исследования, одобрение направления рукописи на публикацию; И.Г. Курганская — поисково-аналитическая работа, написание статьи. 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 INFORMATION

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. S.V. Klyuchareva — concept and design of the study, approval of the submission of the manuscript for publication; I.G. Kurganskaya — search and analytical work, writing an article. 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. Ковалёва Л.Н. Клинико-морфологические параллели у пациентов с рубцовой патологией кожи // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2016. № 1-4. С. 108–117.
2. Tosti A., de Padova M.P., Fabbrocini G., et al. Acne scars: classification and treatment. CRC Press, 2018. 189 p. doi: 10.1201/9781315179889
3. Deflorin C., Hohenauer E., Stoop R., et al. Physical management of scar tissue: a systematic review and meta-analysis // J Altern Complement Med. 2020. Vol. 26, N 10. P. 854–865. doi: 10.1089/acm.2020.0109
4. Дороженко И.Ю., Матюшенко Е.Н., Олисова О.Ю. Дисторфобия у дерматологических больных с фациальной локализацией процесса // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014. Т. 17, № 1. С. 42–47.
5. Мантурова Н.Е., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Рубцы кожи. Клинические проявления, диагностика и лечение. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 208 с.
6. Connolly D., Vu H.L., Mariwalla K., et al. Acne scarring-pathogenesis, evaluation, and treatment options // J Clin Aesthetic Dermatol. 2017. Vol. 10, N 9. P. 12–23.
7. Vercelli S., Ferriero G., Sartorio F., et al. Clinimetric properties and clinical utility in rehabilitation of postsurgical scar rating scales: a systematic review // Int J Rehabil Res. 2015. Vol. 38, N 4. P. 279–286. doi: 10.1097/MRR.0000000000000134
8. Carrière M.E., Kwa K.A., de Haas L.E., et al. Systematic review on the content of outcome measurement instruments on scar quality // Plast Reconstr Surg Glob Open. 2019. Vol. 7, N 9. P. e2424. doi: 10.1097/GOX.0000000000002424
9. Тиманин Е.М. Нелинейные упругие свойства поверхностных тканей тела человека, наблюдаемые методом вдавливания индентора // Российский журнал биомеханики. 2014. Т. 18, № 2. С. 147–157.
10. Короткова Н.Л., Воловик М.Г. Тепловизионная оценка возможности использования рубцовых тканей при планировании пластических операций на лице // Современные технологии в медицине. 2015. Т. 7, № 2. С. 120–126.
11. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: методическое пособие. Москва: Ун-т дружбы народов, 2012. 32 с.
12. Deng H., Li-Tsang C.W. Measurement of vascularity in the scar: a systematic review // Burns. 2019. Vol. 45, N 6. P. 1253–1265. doi: 10.1016/j.burns.2018.10.026
13. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. Москва: Мед. книга, 2014. 352 с.
14. Chernyshov P.V., Zouboulis C.C., Tomas-Aragones L., et al. Quality of life measurement in acne. Position paper of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Forces on quality of life and patient oriented outcomes and acne, rosacea and hidradenitis suppurativa // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018. Vol. 32, N 2. P. 194–208. doi: 10.1111/jdv.14585
15. Barbaric J., Abbott R., Posadzki P., et al. Light therapies for acne: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments // Br J Dermatol. 2018. Vol. 178, N 1. P. 61–75. doi: 10.1111/bjd.15495
16. Bhargava S., Cunha P.R., Lee J., et al. Acne scarring management: systematic review and evaluation of the evidence // Am J Clin Dermatol. 2018. Vol. 19, N 4. P. 459–477. doi: 10.1007/s40257-018-0358-5
17. Kravvas G., Al-Niaimi F. A systematic review of treatments for acne scarring. Part 2: Energy-based techniques // Scars Burn Heal. 2018. Vol. 4. P. 2059513118793420. doi: 10.1177/2059513118793420
18. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. 3-е изд., доп. Санкт-Петербург, 2011. 318 с.

REFERENCES

1. Kovaleva LN. Clinical and morphological parallels in patients with scar skin pathology. *Dermatovenerology. Cosmetology. Sexopathology*. 2016;(1-4):108–117. (In Russ).
2. Tosti A, de Padova MP, Fabbrocini G, et al. Acne scars: classification and treatment. CRC Press; 2018. 189 p. doi: 10.1201/9781315179889
3. Deflorin C, Hohenauer E, Stoop R, et al. Physical management of scar tissue: a systematic review and meta-analysis. *J Altern Complement Med*. 2020;26(10):854–865. doi: 10.1089/acm.2020.0109
4. Dorozhenok IY, Matyushenko EN, Olisova OY. Dismorphophobia in dermatological patients with official localization of the process. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;17(1):42–47. (In Russ).
5. Manturova NE, Kruglova LS, Stenko AG. Skin scars. Clinical manifestations, diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 208 p. (In Russ).
6. Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, et al. Acne scarring-pathogenesis, evaluation, and treatment options. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2017;10(9):12–23.
7. Vercelli S, Ferriero G, Sartorio F, et al. Clinimetric properties and clinical utility in rehabilitation of postsurgical scar rating scales: a systematic review. *Int J Rehabil Res*. 2015;38(4):279–286. doi: 10.1097/MRR.000000000000134
8. Carrière ME, Kwa KA, de Haas LE, et al. Systematic review on the content of outcome measurement instruments on scar quality. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(9):e2424. doi: 10.1097/GOX.0000000000002424
9. Timanin EM. Nonlinear elastic properties of surface tissues of the human body, observed by indentation indenter method. *Russ J Biomechan*. 2014;18(2):147–157. (In Russ).
10. Korotkova NL, Volovik MG. Thermal imaging assessment of the possibility of using scar tissue in the planning of plastic surgery on the face. *Modern Technologies Med*. 2015;7(2):120–126. (In Russ). doi: 10.17691/stm2015.7.2.16
11. Kozlov VI, Azizov GA, Gurova OA, et al. Laser Doppler flowmetry in the assessment of the state and disorders of blood microcirculation: a methodological guide. Moscow: Peoples' Friendship University; 2012. 32 p. (In Russ).
12. Deng H, Li-Tsang CW. Measurement of vascularity in the scar: a systematic review. *Burns*. 2019;45(6):1253–1265. doi: 10.1016/j.burns.2018.10.026
13. Adaskevich VP. Diagnostic indices in dermatology. Moscow: Medkniga; 2014. 352 p. (In Russ).
14. Chernyshov PV, Zouboulis CC, Tomas-Aragones L, et al. Quality of life measurement in acne. Position paper of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Forces on quality of life and patient oriented outcomes and acne, rosacea and hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2):194–208. doi: 10.1111/jdv.14585
15. Barbaric J, Abbott R, Posadzki P, et al. Light therapies for acne: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):61–75. doi: 10.1111/bjd.15495
16. Bhargava S, Cunha PR, Lee J, et al. Acne scarring management: systematic review and evaluation of the evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(4):459–477. doi: 10.1007/s40257-018-0358-5
17. Kravvas G, Al-Niaimi F. A systematic review of treatments for acne scarring. Part 2: Energy-based techniques. *Scars Burn Heal*. 2018;4:2059513118793420. doi: 10.1177/2059513118793420
18. Junkerov VI, Grigoriev SG, Rezvantsev MV. Mathematical and statistical processing of medical research data. 3rd ed., add. Saint Petersburg; 2011. 318 p. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Курганская Инга Геннадьевна**, д.м.н., доцент;
адрес: Россия, 195067, Санкт-Петербург,
Пискаревский пр-т, д. 47;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-6940>;
eLibrary SPIN: 7930-2463;
e-mail: manga-85@mail.ru

Ключарёва Светлана Викторовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0801-6181>;
eLibrary SPIN: 9701-1400;
e-mail: genasveta@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

* **Inga G. Kurganskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 47 Piskarevsky prospect, 195067 Saint-Petersburg,
Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-6940>;
eLibrary SPIN: 7930-2463;
e-mail: manga-85@mail.ru

Svetlana V. Kluchareva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0801-6181>;
eLibrary SPIN: 9701-1400;
e-mail: genasveta@rambler.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv97168>

Новости

Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова (МОДВ основано 4 октября 1891 г.) Бюллетень заседания МОДВ № 1142

А.Б. Яковлев

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

АННОТАЦИЯ

16 марта 2021 года состоялось очередное, 1142-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова.

В члены МОДВ приняты два человека: список новых членов утверждён единогласно.

В повестку дня вынесено обсуждение двух клинических случаев. Интерес к первой демонстрации — грибовидному микозу — заключается в относительной редкости Т-клеточных лимфом в кожной клинике, а также эффективности ПУВА-терапии при бляшечной стадии заболевания. Другое наблюдение — случай приобретённого буллёзного эпидермолиза, редкого спорадического аутоиммунного заболевания с повышенной травмируемостью кожи, образованием субэпидермальных пузырей, наличием антител против коллагена 7-го типа, прогноз для которого обычно благоприятный и даже с возможным спонтанным выздоровлением.

На заседании сделан ряд научных докладов. Первый из них — по проблемам вульгарных акне. Пациентоориентированный подход при вульгарных угрях подразумевает индивидуальное, персонифицированное лечение пациента. Среди стратегических направлений в разработке терапевтических подходов к больным вульгарными угрями особое внимание, помимо наружных средств, системной терапии, физиотерапевтических средств и косметического ухода, должно уделяться приверженности больных к лечению. Среди различных технологий определения тяжести вульгарных угрей внимания заслуживает разработанный на кафедре кожных болезней Сеченовского университета интерактивный электронный калькулятор ДИА, совмещённый с лекарственными рекомендациями в соответствии с определённой тяжестью заболевания конкретного больного.

Доклад о современных и классических методах диагностики микозов человека и животных представляет собой наиболее актуальные вопросы медицинской микологии вообще и дерматомикологии в частности в силу их чрезвычайной распространённости. На сегодняшний день все лабораторные методы диагностики микозов можно разделить на классические и современные наукоёмкие, при этом в большинстве лабораторий на местах внедрена практически только конфокальная микроскопия.

Последний доклад был посвящён дерматозам, развившимся на месте татуировок и татуажа. Поскольку в состав красящего пигмента входят оксид железа, диоксид титана, изопропиловый спирт, природные органические и неорганические пигменты, в местах повреждения кожи возможно развитие таких дерматозов, как доброкачественная лимфоплазия (лимфоцитомы), саркоидоз, псориаз, дискоидная волчанка, витилиго, васкулит, красный плоский лишай, кольцевидная гранулёма, липоидный некробиоз, меланома, базалиома, гангренозная пиодермия, микоз, сифилис, туберкулёз. Отмечено, что лечение лимфоцитомы и саркоидоза представляет трудную задачу.

Ключевые слова: МОДВ; хроника; история.

Для цитирования:

Яковлев А.Б. Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова (МОДВ основано 4 октября 1891 г.). Бюллетень заседания МОДВ № 1142 // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 5. С. 519–524.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv97168>

Рукопись получена: 12.11.2021

Рукопись одобрена: 25.11.2021

Опубликована: 18.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv97168>

News

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

Bulletin of the MSDC № 1142

Alexey B. Yakovlev

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

ABSTRACT

On March 16, 2021, the 1142nd meeting of the Moscow Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists named after A.I. Pospelov took place.

Two people have been accepted as members of the MODV: the list of new members was approved unanimously.

The agenda includes a discussion of two clinical cases. The interest in the first demonstration — mushroom mycosis lies in the relative rarity of T-cell lymphomas in the skin clinic, as well as the effectiveness of PUVA therapy in the plaque stage of the disease. Another observation is a case of acquired epidermolysis bullosa, a rare sporadic autoimmune disease with increased skin injury, the formation of subepidermal blisters, the presence of antibodies against type 7 collagen, the prognosis for which is usually favorable and even with a possible spontaneous recovery.

A number of scientific reports were made at the meeting. The first of them is on the problems of vulgar acne. The patient-oriented approach for vulgar acne implies individual, personalized treatment of the patient. Among the strategic directions in the development of therapeutic approaches to patients with vulgar acne, special attention, in addition to external remedies, systemic therapy, physiotherapy and cosmetic care, should be paid to the adherence of patients to treatment. Among the various technologies for determining the severity of vulgar acne, an interactive electronic DIA calculator developed at the Department of Skin Diseases of Sechenov University, combined with medicinal recommendations in accordance with a certain severity of the disease of a particular patient, deserves attention.

The report on modern and classical methods of diagnosis of human and animal mycoses represents the most pressing issues of medical mycology in general and dermatomycology in particular due to their extreme prevalence. To date, all laboratory methods for the diagnosis of mycoses can be divided into classical and modern high-tech, while in most laboratories on the ground, almost only confocal microscopy has been introduced.

The last report was devoted to dermatoses that developed at the site of tattoos and tattooing. Since the composition of the coloring pigment includes iron oxide, titanium dioxide, isopropyl alcohol, natural organic and inorganic pigments, dermatoses such as benign lymphoplasia (lymphocytoma), sarcoidosis, psoriasis, discoid lupus, vitiligo, vasculitis, lichen planus, annular granuloma, lipoid necrobiosis, melanoma may develop in places of skin damage, basal cell carcinoma, gangrenous pyoderma, mycosis, syphilis, tuberculosis. It is noted that the treatment of lymphocytoma and sarcoidosis is a difficult task.

Keywords: MDCS; chronicle; history.

For citation:

Yakovlev AB. Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists (MSDC was founded on October 4, 1891). Bulletin of the MSDC № 1142. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(5):519–524. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv97168>

Received: 12.11.2021

Accepted: 25.11.2021

Published: 18.12.2021

ОТ РЕДАКЦИИ

16 марта 2021 года состоялось очередное, 1142-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова.

Заседание проводилось в очном формате. Присутствовало 112 участников.

В Президиуме конференции Председатель Правления МОДВ проф. О.Ю. Олисова, проф. Е.С. Снарская, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ к.м.н. А.Б. Яковлев.

В Повестке дня заседания были следующие вопросы:

1. Приём в члены МОДВ.
2. Клинические случаи:
 - *Грибовидный микоз* (Дунаева Е.Р., Теплюк Н.П., Лепехова А.А.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова);
 - *Приобретённый буллёзный эпидермолиз* (Пономаренко М.Г., Теплюк Н.П.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).
3. Научные доклады:
 - *Пациентоориентированный подход при вульгарных угрях* (Кочергин Н.Г., Ма Цзыюань; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова);
 - *Современные и классические методы диагностики микозов человека и животных* (Яковлев А.Б.; ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ);
 - *Дерматозы, развившиеся на месте татуировки и татуажа* (Анпилогова Е.М., Олисова О.Ю., Теплюк Н.П.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).

ПРИЁМ В ЧЛЕНЫ МОДВ

16 марта 2021 года на членство в МОДВ было подано 2 заявления от ординаторов московских дерматовенерологических кафедр (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, МГМСУ им. А.И. Евдокимова).

Голосование проводилось единым списком. Участвовало 57 членов МОДВ.

Проводилось прямое открытое голосование среди действующих членов МОДВ: подано голосов «за» — 57, против — нет, воздержавшихся — нет.

Список новых членов МОДВ утверждается единогласно.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ПОВЕСТКИ

ДНЯ ЗАСЕДАНИЯ

Грибовидный микоз (Дунаева Е.Р., Теплюк Н.П., Лепехова А.А.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Грибовидный микоз — первичная эпидермотропная Т-лимфома, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами.

Пациентка, 37 лет, жалобы на высыпания на левой молочной железе и подмышечной области слева. Больна в течение 6 лет. Клинический диагноз установлен в течение месяца после обращения.

Наследственный анамнез: у тётки — рак молочной железы.

При обследовании в биоптате выявлена моноклональность по генам цепи Т-клеточного рецептора. Диагноз подтверждён. Клинически в настоящее время — бляшечная стадия грибовидного микоза классического течения. Лимфаденопатия слева. Назначен интерферон по 5 млн МЕ подкожно в течение 3 мес.

Обследование: в крови тромбо- и лейкоцитоз, увеличение абсолютного числа сегментоядерных форм.

Лечение: интерферон альфа по 3 млн МЕ подкожно, ежедневно; ПУВА-терапия. Наружно — глюкокортикоидные мази.

Интерес настоящей демонстрации — в относительной редкости Т-клеточных лимфом в кожной клинике, а также эффективности ПУВА-терапии при бляшечной стадии грибовидного микоза.

Грибовидный микоз составляет 50% всех первичных лимфом кожи. Чаще развивается у пациентов старше 50 лет. Заболеваемость в мире — 6–7 случаев на 10⁶ в год.

В патогенезе участвуют различные онкогены: вирусы, хламидии, химические вещества (бензол), лекарства (иммунодепрессанты), магнитные поля 50–60 Гц, ультрафиолетовое облучение (УФО). Пролиферация отдельного клона осуществляется через STAT-сигнальную систему. Иммуносупрессивными свойствами обладают Т-регуляторные клетки. В настоящее время из классификации грибовидного микоза исключены эритродермическая и «обезглавленная» формы, которые стали самостоятельными нозологиями. Выделены также 15 атипичных форм грибовидного микоза. Дифференциальный диагноз проводится с ограниченным нейродермитом, склеродермией, крупно- и мелкобляшечным параспориозом, контактным дерматитом, псориазом, кольцевидной центробежной эритемой Дарье, нуммулярной экземой, токсидермией, псевдолимфомой, микозом гладкой кожи. Гистологически определяется эпидермотропный инфильтрат с церебриформными лимфоцитами CD3-кластера. Реаранжировка гена Т-рецептора определяется с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Прогноз. В целом, это лимфома низкой степени злокачественности: на начальных стадиях продолжительность жизни составляет до 13 лет, в III стадии — 4 года, в IV стадии — 1,5 года.

Лечение. На начальных стадиях применяются наружные глюкокортикоидные мази, гель Мустарген, бексаротен гель, УФО-311 нм, ПУВА-терапия, облучение

электронным пучком. На поздних стадиях — интерферон альфа, бексаротен, вориностат, денилейкин, алемтузу-маб и другие биологические препараты.

Приобретённый буллёзный эпидермолиз (Пономаренко М.Г., Теплюк Н.П.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Приобретённый буллёзный эпидермолиз — редкое спорадическое аутоиммунное заболевание с образованием субэпидермальных пузырей, наличием антител против коллагена 7-го типа. Помимо пузырей, заболевание проявляется повышенной травмируемостью кожи. IgG-антитела откладываются в базальной мембране в области *lamina lucida*.

Пациент, 32 года, жалобы на высыпание пузырей на коже туловища, конечностей и в полости рта; боли по ходу пищевода.

На коже имеются множественные пузыри размером не более 5 мм, частично с геморрагическим содержанием, с эволюцией в кровянистые корки. На коже имеются также множественные милиумы, эпителизирующиеся эрозии, трещины, шелушение, атрофические явления, дистрофия ногтей. Положительный симптом Никольского.

Болен с августа 2019 года, предположительно после стресса, при этом каждое новое появление пузырей сопровождается подъёмом температуры до 39°C. Пациент сам перешёл на безглютеновую диету, исключил рыбу, красное мясо, сладости, в связи с чем имело место улучшение кожного процесса.

При гистологическом исследовании — субэпидермальный пузырь, отложение IgG в базальной мембране над сосочковым слоем дермы.

Лечение: преднизолон в стартовой дозе 60 мг/сут внутрь; азатиоприм по 100 мг/сут. Получена положительная динамика высыпаний. Выписан через 20 дней на дозе преднизолона 50 мг/сут.

В целом, приобретённый буллёзный эпидермолиз относится к группе неакантолитической пузырчатки и был выделен из группы буллёзного пемфигоида в середине 1990-х. Различают два варианта приобретённого буллёзного эпидермолиза — классический и пемфигоидоподобный (последний может протекать по типу буллёзного или рубцующегося пемфигоида, линейного IgA-дерматоза). От врождённого буллёзного эпидермолиза данное заболевание отличается аутоиммунным патогенезом. Пузыри при приобретённой форме обычно мелкие, с исходом в милиумы. Триггерные факторы в настоящее время окончательно не установлены, хотя основные звенья патогенеза известны, и в значительной степени являются общими со звеньями патогенеза системной красной волчанки. Дифференциальный диагноз проводят с различными

видами порфирий, буллёзным пемфигоидом Лёвера, рубцующимся пемфигоидом Лорта–Жакоба, буллёзной системной красной волчанкой.

Лечение: преднизолон по 1 мг/кг в сутки, циклоспорин А, дапсон по 200 мг/сут. Вспомогательные методы: фотоферез, плазмаферез, диета.

Прогноз при приобретённом буллёзном эпидермолизе обычно благоприятный, возможно спонтанное выздоровление.

НАУЧНЫЕ ДОКЛАДЫ

Пациентоориентированный подход при вульгарных угрях (Кочергин Н.Г., Ма Цзыюань; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Вульгарные угри (синонимы: обыкновенные угри, юношеские угри, угревая сыпь) — воспалительное заболевание сальных желёз, обычно возникающее в период полового созревания. Их можно отнести едва ли не к самой частой кожной патологии в возрастной группе от 10 до 25 лет, превышающей 80% встречаемость. Тема чрезвычайно актуальна ввиду широчайшей распространённости этого заболевания.

Пациентоориентированный подход — это административно-организационная терминология. Но клиницисты под этим подразумевают индивидуальный, персонализированный подход к лечению пациента. При этом учитывается и приверженность пациента к лечению.

Среди стратегических направлений в разработке терапевтических подходов к большим вульгарными угрями особое внимание, помимо наружных средств, системной терапии, физиотерапевтических средств и косметического ухода, должно уделяться приверженности больных к лечению, которая, как известно, недопустимо низкая более чем у половины больных. Кроме того, повышение приверженности больных к лечению вообще относится к важному инструменту пациентоориентированной концепции современной медицины. Среди разнообразных путей такого повышения приверженности весьма существенным является правильное профилирование врачом психотипа больного угрями, что позволит врачу в итоге назначить именно такое лекарство или схему терапии, которые больной будет обязательно исполнять.

Согласно отечественным рекомендациям по лечению угрей, больным могут назначаться системно изотретиноин, антибиотики, антиандрогены (женщинам); наружно — ретиноиды, азелаиновая кислота, бензоила пероксид, клиндамицин, адапален + бензоила пероксид, адапален + клиндамицин. Выбор системной или наружной терапии, равно как и различных их комбинаций, должен осуществляться на основе определения тяжести клинической картины акне, которая, как известно, может быть лёгкой, средней или тяжёлой

степени. Среди различных технологий определения тяжести вульгарных угрей внимания заслуживает разработанный на кафедре кожных болезней Сеченовского университета интерактивный электронный калькулятор ДИА (Дерматологический индекс акне), совмещённый с лекарственными рекомендациями в соответствии с определённой тяжестью заболевания конкретного больного.

Кроме того, ещё до назначения пациентоориентированной терапии, всем больным, вне зависимости от тяжести клинической картины, отечественные рекомендации диктуют необходимость постоянного бережного ухода за кожей с применением средств дерматокосметики, восстанавливающих барьерные свойства кожи, обладающих противовоспалительным действием и не содержащих раздражающих кожу компонентов.

Среди многообразия таких средств существуют продукты, в состав которых входят компоненты, обладающие свойствами конкретных лекарств. Примером может служить AC Control Acne Gel, содержащий гранулизин — антимикробный пептид GPD 20, обладающий заметной антимикробной активностью. Нами проведено лабораторное и клиническое изучение активности GPD 20 против *Cutibacterium acnes*, которое убедительно показало антибактериальную эффективность данного наружного антимикробного пептида, применяемого как в монотерапии у больных акне лёгкой степени, так и в комбинации с другими, в том числе системными средствами при вульгарных угрях средней степени тяжести.

Таким образом, проблема лечения вульгарных угрей усугубляется в значительной степени ещё и низкой приверженностью больных к лечению, что требует специальных усилий со стороны лечащего врача. Лечение не должно ограничиваться только использованием стандартных методов лечения, таких как назначение антибиотиков в составе наружной терапии, ретиноидов, хотя они и признаны золотым стандартом. В условиях стремительно нарастающей резистентности микроорганизмов к антибиотикам, в том числе *C. acnes*, важным становятся поиски других антимикробных средств, например антимикробных пептидов, в частности изученный нами южнокорейский продукт GDP 20, который можно применять в виде различных наружных форм, что весьма актуально для пациентоориентированной клинической практики.

Современные и классические методы диагностики микозов человека и животных (Яковлев А.Б.; ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ)

Микозы кожи и её придатков всегда представляют собой наиболее актуальные вопросы медицинской

микологии вообще и дерматомикологии в частности в силу их чрезвычайной распространённости.

На сегодняшний день систематика грибов насчитывает около 580 000 видов, из них патогенными для человека (исключая ядовитые) являются около 600 видов: радует уже то, что это количество за последние 7 лет не увеличилось.

На сегодняшний день все лабораторные методы диагностики микозов можно разделить на классические и современные наукоёмкие. К классическим методам относится конфокальная микроскопия, микроскопия с калькофлюором-белым, культуральный метод. Современные методы диагностики основаны на молекулярно-биологическом исследовании и включают амплификацию нуклеиновых кислот (ПЦР), ДНК-гибридизацию, MALDI-TOF-спектрометрию.

Чувствительность метода конфокальной микроскопии в умелых руках может быть доведена до 88% при относительно невысокой специфичности (к сожалению, важен человеческий фактор!).

Культуральный метод при исследовании волос и чешуек кожи может быть полезен для установления вида гриба, но это очень медленный метод, поскольку культура гриба растёт в сроки от 7 до 30 дней. Для исследования ногтей культуральный метод имеет лишь ориентировочное значение, поскольку из твёрдых субстратов грибы вырастают с частотой не выше 36–50%.

Современные наукоёмкие методы обладают высокой чувствительностью и специфичностью, достигающей до 95%, однако требуют существенных финансовых затрат и площадей в помещении: например, для выполнения ПЦР-исследования необходима лаборатория, состоящая из трёх стерильных комнат.

Такое наукоёмкое исследование, как MALDI-TOF-спектрометрия, в целом могло бы быть автоматизировано, что свело бы к минимуму влияние человеческого фактора, однако для этой методики необходим первый этап — получение культуры гриба, что является также лимитирующим фактором.

На сегодняшний день в большинстве рутинных лабораторий (90%) на местах практически внедрена только конфокальная микроскопия.

Дерматозы, развившиеся на месте татуировки и татуажа (Анпилогова Е.М., Олисова О.Ю., Теплюк Н.П.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Татуировка — процесс нанесения постоянного рисунка на тело, выполняемый методом местного травмирования кожи с внесением в дерму красящего пигмента. Принято различать также перманентный макияж (татуаж) — внедрение специального пигмента с помощью иглы на лице. В состав красящего пигмента входят оксид железа, диоксид титана, изопропиловый

спирт, природные органические (умбра, охра, пигменты группы FD&C) и неорганические (титановые белила, сажа, ультрамарин) пигменты. Для татуировок применяют аморфный углерод или сажу, оксид железа, кристаллы магнетита, селено-сульфид кадмия; голубой пигмент из минералов, содержащих медь, пирофосфат марганца, соли алюминия, киноварь.

По данным зарубежной литературы, на месте татуировок возможно развитие таких дерматозов, как доброкачественная лимфоплазия (лимфоцитомы), саркоидоз, псориаз, дискоидная волчанка, витилиго, васкулит, красный плоский лишай, кольцевидная гранулёма,

липоидный некробиоз, меланома, базалиома, гангренозная пиодермия, микоз, сифилис, туберкулёз.

Доброкачественная лимфоплазия и саркоидоз представляют собой реактивные дерматозы на инородное тело. Кожа — второй по чистоте орган поражения при саркоидозе (до 30%). Лечение лимфоцитомы и саркоидоза представляет трудную задачу. При системных формах назначают преднизолон внутрь в стартовой дозе 40–80 мг/сут, апремиласт, тофацитиниб, изотретиноин, метотрексат, адалимумаб. Местно назначают топические глюкокортикоиды, ингибиторы кальциневрина, 5-фторурацил, топические ретиноиды, фото- и лазеротерапию.

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

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv96704>

Фотогалерея. Поверхностные микозы кожи

А.Б. Яковлев, И.С. Максимов

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

АННОТАЦИЯ

Поверхностные грибковые инфекции кожи распространены на всех континентах. Часто наблюдаются ошибки в диагностике и лечении данных больных. Отсутствие симметричности процесса, эритематозно-сквамозные очаги с приподнятым валиком и более выраженным шелушением по периферии, полициклические и анулярные очертания, а также наличие папул и пустул в очаге поражения могут дать подсказку в постановке правильного диагноза. Проведение лабораторных исследований (микроскопия и посев) обязательно для точной постановки диагноза.

В статье представлены фотографии с анамнезом заболевания и вариантами терапии часто встречающихся поверхностных грибковых инфекций кожи.

Ключевые слова: дерматология; микозы кожи; фотогалерея.

Для цитирования:

Яковлев А.Б., Максимов И.С. Фотогалерея. Поверхностные микозы кожи // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 5. С. 525–528. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv96704>

Рукопись получена: 18.11.2021

Рукопись одобрена: 08.12.2021

Опубликована: 18.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv96704>

Photo gallery. Superficial mycoses of the skin

Alexey B. Yakovlev, Ivan S. Maximov

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

ABSTRACT

Superficial fungal infections of the skin are common on all continents. Errors in the diagnosis and treatment of these patients are often observed. The lack of symmetry of the process, erythematous-squamous foci with a raised roller and more pronounced peeling along the periphery, polycyclic and annular outlines, as well as the presence of papules and pustules in the lesion can give a hint in making a correct diagnosis. Laboratory tests (microscopy and seeding) are mandatory for accurate diagnosis.

This article presents photos with anamnesis of the disease and treatment options for common superficial fungal infections of the skin.

Keywords: dermatology; mycoses of the skin; photo gallery.

For citation:

Yakovlev AB, Maximov IS. Photogallery. Superficial mycoses of the skin. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(5):525–528. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv96704>

Received: 18.11.2021

Accepted: 08.12.2021

Published: 18.12.2021



Рис. 1. Микоз гладкой кожи.

Fig. 1. Mycosis of smooth skin.

Пациент, 16 лет, болен около 5,5 мес, когда появились высыпания на коже плеч, сопровождавшиеся зудом (**рис. 1**). Проживает в частном доме с бабушкой и бабушкой. Имеются домашние животные, две козы, кролики. Ногтевые пластинки стоп и кистей не поражены. Обращался к дерматологу: взят соскоб на микроскопию и выполнен посев.

Получен рост гриба *Trichophyton rubrum*. В течение 2 мес проводилось лечение только наружными препаратами (тербинафин крем и повидон-йод) с хорошим эффектом. По завершении лечения мицелий патогенных грибов в соскобе троекратно не обнаружен, однако через 3–4 нед кожный процесс возобновился.

Пациент проходит обследование с целью назначения комбинированной терапии.

Пациент, 55 лет, болен 17 дней; обратился к дерматологу спустя 2 нед от появления высыпаний (**рис. 2**). Самостоятельно никакие препараты не применял. В течение последних двух дней беспокоит зуд. В соскобе обнаружен мицелий гриба. Установлен диагноз микоза кожи, онихомикоз стоп. Применяет крем тербинафин по назначению врача.



Рис. 3. Микоз гладкой кожи груди, симулирующий склеродермию.

Fig. 3. Mycosis of the smooth skin of the breast, simulating scleroderma.



Рис. 2. Микоз кожи правой голени.

Fig. 2. Mycosis of the skin of the right leg.

Пациент, 48 лет, болен около 1,5 мес, когда стали появляться высыпания с умеренным зудом на коже груди; кроме того, имеются проявления микоза кожи и ногтевых пластинок стоп (**рис. 3**).

По настоянию матери обратился в кожно-венерологический диспансер, где после обследования выставлен диагноз: «Микоз кожи и ногтевых пластинок стоп, микоз гладкой кожи». Назначены повидон-йод, нафтифин крем, а также обследование для назначения комбинированной терапии.

Пациент, 70 лет, болен 12 дней, когда случайно заметил очаг на коже правой голени (**рис. 4**). Пенсионер. Проживает постоянно в Москве, но в период с мая по октябрь находится в деревне в Тамбовской области. Имеет двух собак и двух кошек.

В соскобе обнаружен мицелий патогенного гриба с поражением волос по смешанному типу *ectoi* и *endothrix*. В посеве получен рост *Microsporum audouinii*.

Назначено лечение: наружно на область высыпаний повидон-йод 2 раза в день с последующим нанесением крема сертаконазола, курс 12 дней.

Пациент выполнял назначение частично: смазывал очаг повидон-йодом и дегтярной мазью по «народному» рецепту. По завершении лечения в соскобах, выполненных дважды, мицелий не обнаружен.



Рис. 4. Микроспория гладкой кожи.

Fig. 4. Microsporia of smooth skin.

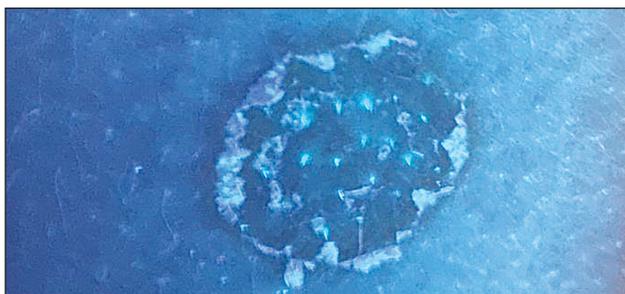


Рис. 5. Микроспория гладкой кожи: свечение в лучах лампы Вуда.

Fig. 5. Microsporia of smooth skin: glow in the rays of a Woods lamp.

Пациентка Ж., 28 лет; высыпания появились после контакта с бездомной кошкой в доме отдыха. На фото отчётливо видно зеленоватое свечение в лучах лампы Вуда (**рис. 5**). При осмотре наблюдаются множественные очаги на коже туловища и нижних конечностей. Поражений волосистой части головы не обнаружено.

Назначена системная и местная терапия тербинафином.

Пациентка, 47 лет, обнаружен мицелий патогенных грибов (**рис. 6**). Назначен раствор Фукорцин 1 раз в день, 7 дней; сертаконазол крем 2 раза в день. Кожный процесс разрешился.

Сразу после лечения в трёх соскобах с интервалом 5 дней мицелий патогенных грибов не обнаружен; в четвёртом анализе через 20 дней — не обнаружен.

Пациентка Г., 54 года; высыпания субмаммарных складок беспокоят в течение 2 нед (**рис. 7**). Из анамнеза известно о наличии у пациентки метаболического синдрома. На консультации выполнен соскоб кожи, биоматериал отправлен в лабораторию на микроскопию и культуральное исследование. При микроскопии обнаружен псевдомицелий, в посеве — *Candida* spp.

Рекомендовано: флуконазол в дозе 150 мг в первый день, затем по 50 мг/сут ежедневно в течение 3 нед; наружно клотримазол крем 2 раза/сут. Консультация эндокринолога обязательна.



Рис. 8. Микоз кожи крупной складки в аксиллярной области справа.

Fig. 8. Mycosis of the skin of a large fold in the axillary region on the right.



Рис. 6. Микроспория гладкой кожи, симулирующая стрептодермию.

Fig. 6. Microsporia of smooth skin simulating streptoderma.

Пациент, 58 лет, болен около 3 нед, когда появились высыпания на коже правой подмышечной области (**рис. 8**). Лечился самостоятельно детским кремом. Периодически беспокоит зуд. Пользовался услугами частнопрактикующего врача: анализ на грибы не выполнен; назначен крем вида клотримазол/гентамицин/бетаметазон с хорошим, но нестойким эффектом.

Пациентка, 59 лет; сопутствующее заболевание: нарушение толерантности к глюкозе (**рис. 9**).

Назначения: водный режим, по возможности низкоуглеводная диета; наружно: утром — Фукорцин 1 раз в день, 8 дней; вечером — первые 5 дней лечения крем вида клотримазол/бетаметазон, затем в течение 14 дней эконазол крем 1 раз в день.



Рис. 7. Кандидоз субмаммарной складки.

Fig. 7. Submammary fold candidiasis.



Рис. 9. Кандидоз мелких складок (межпальцевая складка 3–4-го пальцев левой кисти).

Fig. 9. Candidiasis of small folds (interdigital fold of 3–4 fingers of the left hand).



Рис. 10. Инфильтративно-нагноительная трихофития волосистой части головы, нагноительная фаза.

Fig. 10. Infiltrative suppurative trichophytosis of the scalp, suppurative phase.

Пациентка, 32 года, больна в течение 4 мес. Проживает в селе, обращалась к местному фельдшеру: диагноз озвучен не был; назначались сначала мази с антибиотиками (без эффекта), затем серно-салициловая мазь, каждый раз в комбинации с 2% йодной настойкой.

Всего у пациентки на голове насчитано 15 мелких очагов (до 1 см) и один крупный (5 см) (**рис. 10**). Назначено комбинированное лечение с тербинафином внутрь.



Рис. 12. Микоз гладкой кожи в области сгибательной поверхности коленного сустава: после 3 нед монолечения системным препаратом.

Fig. 12. Mycosis of smooth skin in the area of the flexor surface of the knee joint: after 3 weeks of monotherapy with a systemic drug.

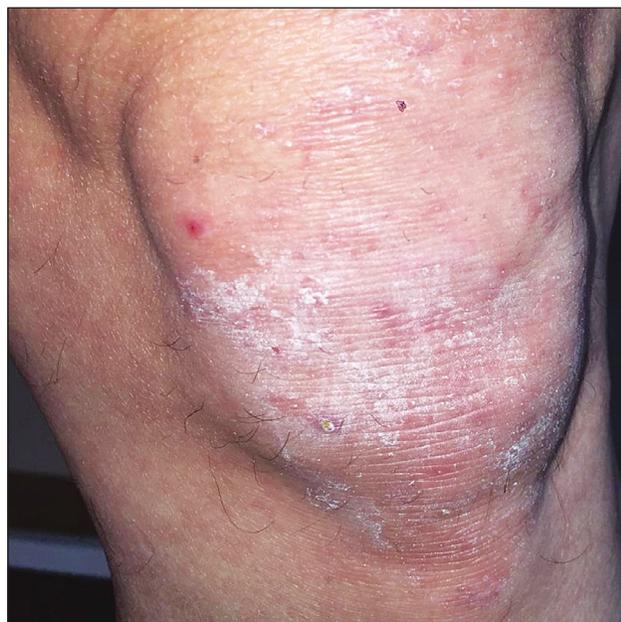


Рис. 11. Рубромикоз гладкой кожи в области разгибательной поверхности левого коленного сустава.

Fig. 11. Rubromycosis of smooth skin in the area of the extensor surface of the left knee joint.

Пациент Г., 63 года, обратился на консультацию с поражением кожи в области левого коленного сустава (**рис. 11**). При осмотре наблюдаются также поражения стоп и ногтей. При микроскопии соскобов чешуек кожи и ногтей обнаружен мицелий патогенных грибов, в посевах — рост *Trichophyton rubrum*.

По результатам общего анализа и биохимии крови назначена комбинированная терапия: утром *per os* тербинафин в дозе 250 мг/сут после еды под контролем биохимического анализа крови 1 раз в 4 нед; наружно тербинафин крем 2 раза/сут. Повторная консультация — через 1 мес.

Пациент К., 48 лет; кроме поражения кожи нижних конечностей наблюдаются высыпания на коже спины и верхних конечностей (**рис. 12**). Из анамнеза известно, что пациент неоднократно обращался к врачам: под вопросом выставлялся диагноз аллергической реакции; применял крем вида клотримазол/гентамицин/бетаметазон в течение 3 нед без терапевтического эффекта. В дальнейшем другим специалистом выполнена микроскопия гнойного отделяемого и чешуек кожи: обнаружен мицелий патогенных грибов. Рекомендована системная терапия: тербинафин в дозе 250 мг/сут в течение 3 нед без применения местных препаратов.

На консультации в клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова пациенту рекомендован итраконазол в дозе 200 мг/сут в течение 4 нед, наружно сертаконазол крем 2 раза/сут. При повторной консультации через 4 нед процесс регрессировал на 90%. Рекомендовано продолжить местную терапию.