

Научно-практический журнал

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

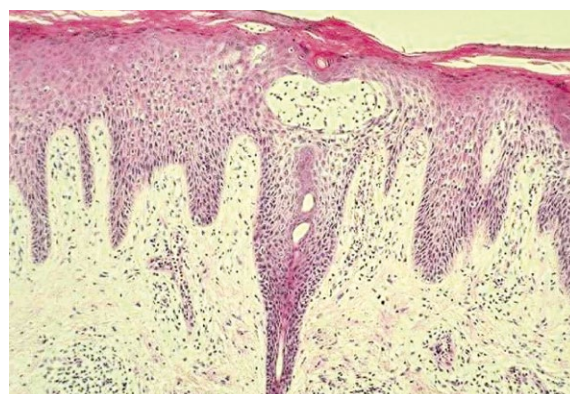
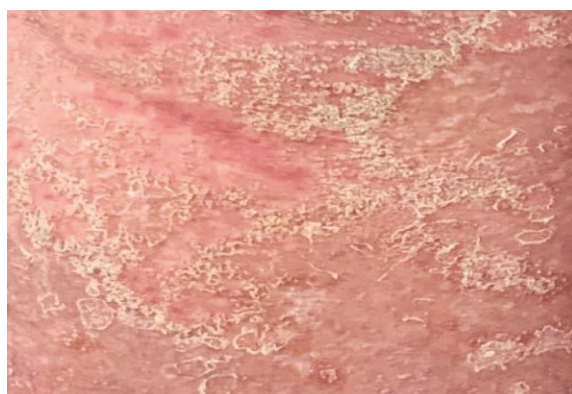
Том 25

1.2022

RUSSIAN JOURNAL OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Vol. 25

1.2022



Пустулезный псориаз и ингибиторы ИЛ-17 А (стр. 73)

**Исследование микро РНК
при грибовидном микозе**

Фототерапия псориаза

Лечение витилиго метотрексатом

Гангренозная пиодермия

ISSN 1560-9588



9 771560 958001

www.eco-vector.com


ЭКО • ВЕКТОР

УЧРЕДИТЕЛЬ

- ОАО «Издательство "Медицина"»

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

ИЗДАТЕЛЬ

ОАО «Эко-Вектор Ай-Пи»

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

РЕКЛАМА

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

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией

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

ПОДПИСКА

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

ИНДЕКСАЦИЯ

- RSCI (Web of Science)
- 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

Сдано в набор 16.06.2022
Подписано в печать 28.07.2022
Формат 60×88%. Печать офсетная.
Печ. л. 11,75. Усл. печ. л. 10,9.
Уч.-изд. л. 6,4. Тираж 500 экз.
Заказ № . Цена свободная.

© ООО «Эко-Вектор Ай-Пи», 2022

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

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Том 25 | Выпуск 1 | 2022

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Выходит один раз в два месяца
Основан в 1998 году

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

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

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



FOUNDER

- Izdatel'stvo Meditsina

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

PUBLISHER

Eco-Vector

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

ADVERTISE

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

EDITORIAL

Executive editor

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

SUBSCRIPTION

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

INDEXATION

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

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

TYPESET

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

Put in a set: June 16, 2022
Signed to the press: July 28, 2022
Format 60×88 %. Offset printing.
Printed sheet 11,75.
Circulation of 500 copies.

© Eco-Vector, 2022

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

RUSSIAN JOURNAL OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Volume 25 | Issue 1 | 2022

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE EDITOR

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

SCIENTIFIC EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

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

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

16+



СОДЕРЖАНИЕ

ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ



О.Ю. Олисова, В.В. Демкин, Н.Г. Чернова, Д.Р. Амшинская, А.А. Казаков

МикроРНК как диагностический маркер при Т-клеточных лимфомах кожи 5

ДЕРМАТОЛОГИЯ

А.Р. Тавитова, К.М. Ломоносов

Клинико-патогенетическое обоснование применения метотрексата в лечении прогрессирующего несегментарного витилиго 17

О.С. Яцкова, Е.М. Анпилогова

Фототерапия псориаза 29

С.Н. Щава, И.Н. Иванова, Е.А. Сердюкова

Сочетание актинической, гипертрофической и типичной форм красного плоского лишая у одного пациента 41

И.О. Смирнова, О.М. Медецкая, А.Ю. Бессалова, Н.В. Шин

Декальвирующий фолликулит: клинико-морфологическая характеристика (обзор литературы) 49



Н.П. Теплюк, О.В. Грабовская, Д.Т. Кусраева, В.А. Варшавский

Гангренозная пиодермия: опыт обследования и лечения 61



О.Ю. Олисова, Е.С. Снарская, Н.Г. Кочергин, Н.П. Теплюк, Д.В. Игнатъев, А.Р. Тавитова, В. Махмуди

Эффективность ингибитора IL-17A при генерализованном пустулёзном псориазе: клинический случай 73

ХРОНИКА

А.Б. Яковлев, И.С. Максимов

Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова (МОДВ основано 4 октября 1891 г.) Бюллетень заседания МОДВ № 1146 85

ФОТОГАЛЕРЕЯ

В.В. Дубенский, Вл.В. Дубенский

Аногенитальные (венерические) бородавки 93



CONTENTS

DERMATOONCOLOGY

-  *Olga Yu. Olisova, Vladimir V. Demkin, Natalia G. Chernova, Jessika R. Amshinskaya, Andrey A. Kazakov*
MicroRNA as a diagnostic marker in cutaneous T-cell lymphomas 5

DERMATOLOGY

- Alana R. Tavitova, Konstantin M. Lomonosov*
Clinical and pathogenetic justification of the use of methotrexate in the treatment
of progressive non-segmental vitiligo 17
- Olga S. Yazkova, Ekaterina M. Anpilogova*
Phototherapy for psoriasis 29
- Svetlana N. Shchava, Irina N. Ivanova, Elena A. Serdyukova*
Combination of actinic, hypertrophic and typical forms of lichen planus in one patient 41
- Irina O. Smirnova, Olga M. Medetskaya, Anna Y. Bessalova, Natalia V. Shin*
Folliculitis decalvans: clinical and morphological characteristics (literature review) 49
-  *Natalia P. Teplyuk, Olga V. Grabovskaya, Diana T. Kusraeva, Vladimir A. Varshavsky*
Pyoderma gangrenosum: examination and treatment experience 61
-  *Olga Yu. Olisova, Elena S. Snarskaya, Nikolay G. Kochergin, Natalia P. Teplyuk,
Dmitry V. Ignatiev, Alana R. Tavitova, W. Makhmudi*
The effectiveness of the IL-17A inhibitor in generalized pustular psoriasis: a clinical case 73

CHRONICLES

- Alexey B. Yakovlev, Ivan S. Maximov*
Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Dermatovenerology and Cosmetology Society
(MSDC was founded on October 4, 1891) Bulletin of the MSDC № 1146 85

PHOTOGALLERY

- Valery V. Dubensky, Vladislav V. Dubensky*
Photogallery. Anogenital (venereal) warts 93

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv106327>

Оригинальное исследование

МикроРНК как диагностический маркер при Т-клеточных лимфомах кожи

О.Ю. Олисова¹, В.В. Демкин², Н.Г. Чернова³, Д.Р. Амшинская¹, А.А. Казаков²¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация² Институт молекулярной генетики, Москва, Российская Федерация³ Городская клиническая больница № 40, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В последние годы благодаря развитию методов молекулярно-генетического анализа одним из перспективных маркеров для диагностики многих заболеваний человека становится микроРНК.

Цель — изучение микроРНК в плазме крови для ранней диагностики грибовидного микоза.

Материал и методы. В исследование были включены 30 пациентов с гистологически подтверждённым диагнозом Т-клеточной лимфомы кожи, у 25 был диагностирован грибовидный микоз, у 5 — синдром Сезари. Группу контроля составили 10 пациентов с доброкачественными лимфопролиферативными дерматозами. Пациентам проводилось определение микроРНК 223, 16, 326, 663, 423, 711 в плазме крови. Проведено также определение микроРНК в плазме у пациентов с Т-клеточными лимфомами кожи на ранних и поздних стадиях.

Результаты. Выявлена статистически значимая разница микроРНК 223, 16, 326, 711 в плазме крови у пациентов с грибовидным микозом в сравнении с пациентами с доброкачественными лимфопролиферативными дерматозами, микроРНК 663 у пациентов с Т-клеточными лимфомами кожи на ранней и поздней стадиях, а также микроРНК 223, 711 у пациентов с грибовидным микозом на ранней стадии в сравнении с пациентами с доброкачественными лимфопролиферативными дерматозами.

Заключение. Определение микроРНК 223, 16, 326, 711 в плазме крови может быть использовано для ранней диагностики Т-клеточной лимфомы кожи.

Ключевые слова: Т-клеточные лимфомы кожи; микроРНК.

Для цитирования:

Олисова О.Ю., Демкин В.В., Чернова Н.Г., Амшинская Д.Р., Казаков А.А. МикроРНК как диагностический маркер при Т-клеточных лимфомах кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 1. С. 5–16. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv106327>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv106327>

Original study

MicroRNA as a diagnostic marker in cutaneous T-cell lymphomas

Olga Yu. Olisova¹, Vladimir V. Demkin², Natalia G. Chernova³,
Jessika R. Amshinskaya¹, Andrey A. Kazakov²

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

² Institute of Molecular Genetics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³ City Clinical Hospital № 40, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: In recent years, thanks to the development of methods of molecular genetic analysis, microRNA has become one of the promising markers for the diagnosis of many human diseases.

AIMS: to study microRNA as a new method for the diagnosis of fungal mycosis.

MATERIALS AND METHODS: The study included 30 patients with histologically confirmed diagnosis of T-cell lymphomas of the skin, 25 were diagnosed with fungal mycosis, 5 — Cesari syndrome. The control group consisted of 10 patients with benign lymphoproliferative dermatoses. The patients underwent the determination of microRNA 223, 16, 326, 663, 423, 711 in blood plasma. MicroRNA was also detected in plasma in patients with T-cell lymphomas of the skin at early and late stages.

RESULTS: Statistically significant difference of 223, 16, 326, 711 microRNAs in blood plasma was revealed in patients with fungal mycosis, compared with patients with benign lymphoproliferative dermatoses. Statistically significant difference of 663 microRNA in blood plasma was revealed in patients with T-cell lymphomas of the skin at early and late stages. A statistically significant difference of 223, 711 microRNAs in blood plasma was revealed in patients with fungal mycosis at an early stage compared with patients with benign lymphoproliferative dermatoses.

CONCLUSION: The determination of microRNA 223, 16, 326, 711 in blood plasma can be used for early diagnosis of T-cell lymphomas of the skin.

Keywords: skin T-cell lymphomas; microRNAs; skin lymphomas.

For citation:

Olisova OYu, Demkin VV, Chernova NG, Amshinskaya JR. MicroRNA as a diagnostic marker in cutaneous T-cell lymphomas. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(1):5–16. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv106327>

Received: 16.01.2022

Accepted: 10.02.2022

Published: 26.02.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Лимфомы кожи относятся к гетерогенной группе лимфопролиферативных заболеваний, характеризующихся клональной пролиферацией клеток лимфоидной ткани и очерченным спектром клинических, морфоиммунологических и генетических признаков.

С учётом морфофункциональной неоднородности выделяют Т-клеточные (60–65%) (ТКЛК), В-клеточные (20–25%) и НК-клеточные (10%) лимфомы кожи [1].

Среди ТКЛК наиболее часто (>50% случаев) встречается грибовидный микоз, около 25% составляют CD30+ лимфопролиферативные заболевания кожи (первичная кожная анапластическая лимфома и лимфоматоидный папулёз), остальная часть приходится на редко встречаемые лимфомы.

Грибовидный микоз характеризуется усиленной пролиферацией Т-лимфоцитов и их накоплением в коже. Отличается вялотекущим прогрессирующим течением с эволюцией пятен и бляшек в узлы, содержащие злокачественные Т-клетки кожи. Примерно у 1/3 пациентов болезнь прогрессирует в агрессивную злокачественную стадию с неблагоприятным прогнозом, поражением лимфатических узлов и внутренних органов. Агрессивный вариант получил название синдрома Сезари. Синдром Сезари может возникать *de novo*. В этом случае болезнь часто протекает очень быстро и всегда заканчивается летальным исходом [2]. Клинические проявления грибовидного микоза и синдрома Сезари зачастую имитируют доброкачественные кожные заболевания, такие как экзема, атопический дерматит, фолликулит, псориаз, парapsoriasis и др. [3].

Средний возраст дебюта грибовидного микоза составляет 55–60 лет, в 1% случаев патология регистрируется в детском и подростковом возрасте [4]. Согласно статистическим данным, за последнее десятилетие во всём мире наблюдается рост заболеваемости грибовидным микозом — 0,6–0,7 случаев на каждые 100 000 жителей.

В настоящее время выделяют следующие подтипы грибовидного микоза: фолликулотропный, педжетоидный ретикулёз и синдром гранулематозной вялой кожи, в том числе более 15 атипичных форм: сиринготропную, буллёзную/везикулёзную, гранулематозную, гипер-/гипопигментную, моноочаговую, ладонно-подошвенную, гиперкератотическую, вегетирующую, ихтиозиформную, пигментно-пурпурозную, пустулёзную, папулёзную, эритродермическую, склеродермоподобную. При этом грибовидный микоз имеет пятнистую, бляшечную, опухолевую (узловую) стадию развития или протекает в виде эритродермии. Диагноз грибовидного микоза устанавливается на основании комплексной оценки клинической картины заболевания, гистологического исследования биоптатов, взятых из очага поражённой кожи, иммунофенотипирования по Т-клеточным маркерам (CD2, CD3, CD5 и CD7), а также анализа перестройки гена Т-клеточного

рецептора. Однако на ранних стадиях заболевания дифференциальная диагностика с использованием вышеперечисленных методов затруднена, так как ряд иммунологических изменений (усиление пролиферации CD4+-клеток, снижение уровня экспрессии CD7+-клеток и т.д.) может наблюдаться и при других заболеваниях кожи (псориаз, экзема, атопический дерматит и многие другие хронические дерматозы) [5].

В последние годы для проведения дифференциальной диагностики широко используется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), с помощью которого производят анализ перестроек в TCRG и TCRB — генах Т-клеточного рецептора, что в свою очередь позволяет определять клональность Т-лимфоцитов в очаге поражения. Однако картина перестройки генов Т-клеточного рецептора, наблюдаемая при грибовидном микозе, зачастую совпадает с таковой, регистрируемой при различных дерматозах и/или иных системных заболеваниях кровеносной системы. Кроме того, аналогичные результаты могут быть получены и у практически здоровых лиц пожилого возраста [4, 6, 7].

Прогноз и выбор тактики лечения напрямую зависят от стадии заболевания: медиана общей выживаемости на ранних стадиях (Ib–IIa) составляет 12,9 лет, в то время как при IV стадии заболевания — не более 1,5 лет [8].

Как уже отмечалось выше, синдром Сезари относится к агрессивным кожным Т-клеточным лимфомам и характеризуется эритродермией, генерализованной лимфаденопатией и наличием в крови циркулирующих злокачественных Т-лимфоцитов (клеток Сезари) [9]. Синдром Сезари является редкой Т-клеточной лимфомой и составляет менее 5% всех первичных кожных лимфом. Болеют преимущественно люди пожилого возраста с преобладанием пациентов мужского пола, средний возраст дебюта заболевания составляет 60–65 лет [10].

В результате иммунофенотипирования лимфоцитов крови было выявлено, что пролиферирующими злокачественными лимфоцитами, проникающими в кожу, являются, предположительно, зрелые Т-лимфоциты, экспрессирующие CD3, CD4 и CD7, а также Т-лимфоциты памяти CD45RO, CCR4, CCR7, L-селектин и CD27 [11].

Гиперпролиферацию Т-лимфоцитов, обуславливающую развитие и прогрессирование синдрома Сезари, ряд исследователей связывает с мутационными изменениями генов, кодирующих активность супрессоров опухолевого роста, а также дифференцировку Т-лимфоцитов и их миграцию в кожу [9].

В последние годы благодаря развитию методов молекулярно-генетического анализа наиболее перспективным маркером диагностики многих заболеваний человека становится микроРНК (миРНК). Уникальные микроРНК участвуют во многих физиологических и патологических процессах, и сейчас уже известно, что нарушение регуляции миРНК вносит определённый вклад в развитие различных опухолей, в том числе при ТКЛК.

Цель исследования — изучение микроРНК как нового метода диагностики грибовидного микоза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одномоментное проспективное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: наличие диагностированной и подтверждённой по результатам гистологии и иммуногистохимии грибовидного микоза и синдрома Сезари.

Критерии не включения: пациенты с В-клеточной лимфомой кожи, пациенты без подтверждённого диагноза.

Критерии исключения: нежелание пациента участвовать в исследовании.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе ФГБУ «Институт молекулярной генетики», входящего в состав Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт», Москва).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 2019 по 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

Обследование пациентов включало сбор анамнеза, осмотр, а также проведение лабораторного обследования. В основную группу были включены 30 пациентов с гистологически подтверждённым диагнозом ТКЛК, у 25 был диагностирован грибовидный микоз, у 5 — синдром Сезари. Группу контроля ($n=10$) составили пациенты с доброкачественными лимфопролиферативными дерматозами (парапсориаз и псевдолимфома кожи).

При первичном обращении одновременно пациентам проводилось определение микроРНК 223, 16, 326, 663, 423, 711 в плазме крови. Выполнено также определение

микроРНК в плазме крови у пациентов с ТКЛК на ранних и поздних стадиях.

Исследование проводилось методом ПЦР на приборе BioRad CFX 96 (BioRad Laboratories Inc., США).

Характеристика: ПЦР-микс содержит ПЦР-буфер (10 mM Tris HCL pH 8,3; 8% сахарозы; 50 mM KCl; 0,5% Tween 20; 3% формамид; 4 mM MgCl₂ и 180 μM каждого из dNTP), а также праймеры, зонд, меченный по Hex, и одну единицу Taq ДНК полимеразы (и образец кДНК). Концентрация в реакционной смеси праймеров и зонда — 0,17 мкМ.

Во всех постановках каждый образец ставился в двух точках. Для расчётов брали среднее значение показаний прибора для этих двух точек.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено в рамках диссертационной работы «Диагностическая значимость микроРНК при Т-клеточных лимфомах кожи и разработка комбинированного метода лечения», заседание локального комитета по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) № 16-19 от 10.12.2019.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0. Для подсчёта статистики применяли корреляционный анализ и ROC-анализ. Критическим уровнем значимости (p) считали 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 40 пациентов, из них 20 мужчин и 20 женщин. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristics of patients

Характеристика	ГМ	СС	ДЛПД
Пациенты, n	25	5	10
Пол:			
• мужской ($n=20$), абс.	8	4	8
• женский ($n=20$), абс.	17	1	2
Возраст, лет, Me (Q1–Q3)			
• мужчины	56,5 (54,5–64,5)	59 (51,5–64,5)	50 (29,5–69,5)
• женщины	56 (47–64)	59 (48,7–66,2)	55,5 (55–56)

Примечание. ГМ — грибовидный микоз; СС — синдром Сезари; ДЛПД — доброкачественные лимфопролиферативные дерматозы.

Note: ГМ — fungal mycosis; СС — Cesari syndrome; ДЛПД — benign lymphoproliferative dermatoses.

Таблица 2. Определение микроРНК в плазме у пациентов с Т-клеточной лимфомой кожи**Table 2.** Determination of micro-RNA in plasma in patients with skin T-cell lymphoma

Мир Ме (Q1–Q3)	ГМ	СС	ДЛПД	p
223*	27,4 (26,6–28,7)	26,7 (24,9–27,2)	25 (23,3–25,3)	0,014*
423	27,1 (26,0–30,1)	26,5 (23,7–28,7)	26,1 (24,9–26,5)	0,141
663	24,1 (0–30,5)	27,3 (0–28,1)	29,5 (28,1–30,5)	0,215
16*	16,2 (15,1–18,0)	15,3 (14,9–16,1)	14,9 (14,0–15,4)	0,015*
326*	32,1 (0–32,9)	31,3 (0–31,8)	33,8 (32,1–34,0)	0,046*
711*	35,2 (33,4–35,9)	34,1 (33,4–35,9)	31,1 (30,6–32,7)	0,02*

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). ГМ — грибовидный микоз; СС — синдром Сезари; ДЛПД — доброкачественные лимфопролиферативные дерматозы.

Note: * Differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$). ГМ — fungal mycosis; СС — Cesari syndrome; ДЛПД — benign lymphoproliferative dermatoses.

Таблица 3. Определение микроРНК в плазме пациентов с Т-клеточной лимфомой кожи на ранних и поздних стадиях**Table 3.** Determination of microRNA in plasma in patients with T-cell lymphoma of the skin at early and late stages

Мир Ме (Q1–Q3)	ТКЛК (ранняя стадия) n=21	ТКЛК (поздняя стадия) n=8	p
223	26,9 (24,9–28,7)	28,0 (27,1–29,9)	0,172
423	26,6 (25,1–28,7)	28,3 (25,1–32,5)	0,464
663*	28,1 (0–30,9)	0 (0–13,7)	0,036*
16	16,1 (14,5–17,4)	16,2 (15,2–18,2)	0,558
326	32,2 (0–33,4)	15,1 (0–32,2)	0,149
711	24,1 (33,4–35,4)	35,6 (33,7–36,1)	0,354

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). ТКЛК — Т-клеточная лимфома кожи.

Note: * Differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$). ТКЛК — T-cell lymphoma of the skin.

Таблица 4. Сравнительная характеристика микроРНК в плазме пациентов с Т-клеточной лимфомой кожи на ранних стадиях с доброкачественными лимфопролиферативными дерматозами**Table 4.** Comparative characteristics of microRNAs in plasma of patients with T-cell lymphoma of the skin in the early stages with benign lymphoproliferative dermatoses

Мир Ме (Q1–Q3)	ТКЛК (ранняя стадия)	Non-LCT	p
223*	27,0 (24,9–28,7)	25,0 (23,3–25,3)	0,022*
423	26,6 (25,1–28,7)	26,1 (24,9–26,5)	0,267
663	28,1 (0–30,9)	29,5 (28,1–30,5)	0,665
16	16,1 (14,5–17,4)	14,9 (14,0–15,4)	0,099
326	32,3 (0–33,4)	33,8 (32,1–34,0)	0,073
711*	34,1 (33,4–35,4)	31,1 (30,6–32,7)	0,001*

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). ТКЛК — Т-клеточная лимфома кожи; non-LCT — нелокальная консолидирующая терапия.

Note: * Differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$). ТКЛК — T-cell lymphoma of the skin; non-LCT — non-local consolidation therapy.

Основные результаты исследования

Выявлена статистически значимая разница микроРНК 223, 16, 326, 711 в плазме крови у пациентов с ТКЛК и грибовидным микозом в сравнении с пациентами с доброкачественными лимфопролиферативными дерматозами (табл. 2).

Не выявлено отличий микроРНК 423, 663 в плазме между исследуемыми группами пациентов. Статистически значимых отличий микроРНК в группах грибовидного микоза и синдрома Сезари не выявлено. Выявлена статистически значимая разница микроРНК 663 в плазме крови у пациентов с ТКЛК на ранней и поздней стадиях (табл. 3).

Выявлена статистически значимая разница микроРНК 223, 711 в плазме крови пациентов с ТКЛК на ранней стадии в сравнении с пациентами с доброкачественными лимфопролиферативными дерматозами (табл. 4).

Корреляционный анализ

Корреляционная связь Mir-223 и Mir-16 в плазме, оценённая с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, статистически значима ($p=0,001$), прямая, заметной силы по шкале Чеддока, коэффициент корреляции (r) 0,628.

Корреляционная связь Mir-223 и Mir-326 в плазме, оценённая с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, статистически значима ($p=0,014$), обратная, умеренной силы по шкале Чеддока, $r=-0,386$.

Корреляционная связь Mir-223 и Mir-711 в плазме, оценённая с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, статистически значима ($p=0,014$), прямая, умеренной силы по шкале Чеддока, $r=0,384$.

Корреляционная связь Mir-326 и Mir-711 в плазме, оценённая с помощью коэффициента ранговой

корреляции Спирмена, статистически значима ($p=0,001$), обратная, умеренной силы по шкале Чеддока, $r=-0,629$.

ROC-анализ

Площадь под ROC-кривой (receiver operator characteristic — *кривая вероятности*), соответствующая взаимосвязи mir-223 и ТКЛК, составила $0,795 \pm 0,075$ с 95% доверительным интервалом (ДИ) $0,647-0,942$ (рис. 1). Полученная модель была статистически значимой ($p=0,002$). Пороговое значение mir-223 в точке cut off составило 25,3. При mir-223, равном или превышающем данное значение, прогнозировался высокий риск ТКЛК. Чувствительность и специфичность метода составили 84,0 и 66,7% соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи грибовидного микоза и mir-16, составила $0,771 \pm 0,073$ (95% ДИ $0,6627-0,914$); рис. 2. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,005$). Пороговое значение mir-16 в точке cut off составило 15,4. При mir-223, равном или превышающем данное значение, прогнозировался высокий риск ТКЛК. Чувствительность и специфичность метода составили 72,0 и 73,3% соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи ТКЛК и mir-663 в плазме крови, составила $0,744 \pm 0,093$ (95% ДИ $0,562-0,926$). Полученная модель была статистически значимой ($p=0,045$). Пороговое значение mir-663 в точке cut off составило 12,0. При mir-663, равном или превышающем данное значение, прогнозировался более высокий риск поздней стадии ТКЛК. Чувствительность и специфичность метода составили 75,0 и 66,7% соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи ТКЛК и mir-711 в плазме, составила $0,894 \pm 0,065$

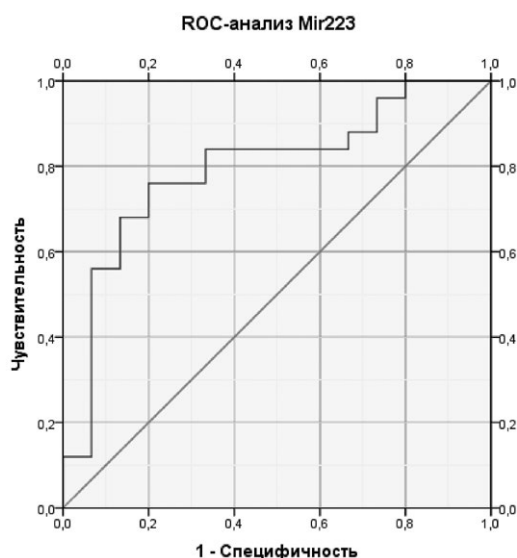


Рис. 1. Анализ чувствительности и специфичности микроРНК 223.

Fig. 1. Sensitivity and specificity analysis mir223.

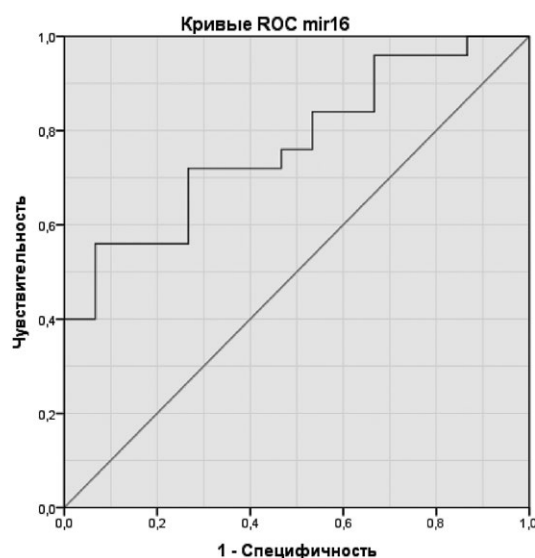


Рис. 2. Анализ чувствительности и специфичности микроРНК 16.

Fig. 2. Sensitivity and specificity analysis mir16.

(95% ДИ 0,767–0,918). Полученная модель была статистически значимой ($p=0,001$). Пороговое значение miR-711 в точке cut off составило 33,2. При miR-711 в плазме, равном или превышающем данное значение, прогнозировался более высокий риск ранней стадии ТКЛК в сравнении со здоровыми пациентами. Чувствительность и специфичность метода составили 81 и 100% соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи ТКЛК и miR-223 в плазме, составила $0,767 \pm 0,086$ (95% ДИ 0,599–0,935). Полученная модель была статистически значимой ($p=0,022$). Пороговое значение miR-223 в точке cut off составило 25,9. При miR-223 в плазме, равном или превышающем данное значение, прогнозировался более высокий риск ранней стадии ТКЛК в сравнении со здоровыми пациентами. Чувствительность и специфичность метода составили 61,9 и 88,9% соответственно.

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

МикроРНК — это небольшие (18–22 нуклеотида) некодирующие одноцепочечные молекулы РНК, выполняющие в организме регулируемую функцию. Большинство генов микроРНК расположены в межгенных пространствах и ориентированы в антисмысловом направлении по отношению к соседним генам. Около 40% микроРНК кодируются генами, лежащими в интронах и небелоккодирующих генах, а в некоторых случаях даже в экзонах длинных небелоккодирующих генов [12]. МикроРНК транскрибируются РНК-полимеразами II и III и после транскрипции генерируют первичные транскрипты (pri-miRNA). pri-miRNA далее процессируются в ядре. При процессинге образуется предшественница микроРНК (pre-miRNA), которая затем расщепляется до зрелой микроРНК под действием фермента РНК-азы DICER [13]. МикроРНК участвуют в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов путём комплементарного спаривания с участками матричной РНК (мРНК), что приводит к подавлению трансляции или провоцирует деградацию этих мРНК. Одна микроРНК может взаимодействовать и регулировать множество мишеней (в среднем >100), и большинство транскриптов генов, кодирующих белок, могут регулироваться несколькими зрелыми микроРНК [14]. В свою очередь, экспрессия и активность микроРНК также строго регулируются в клетке. В настоящее время определены не менее 1800 микроРНК, которые участвуют в регуляции около 1/3 генома человека [15]. В ходе изучения функций микроРНК при онкозаболеваниях были выделены два их подтипа — онкогенные, также известные как онкомиры (OncmiR), и супрессорные

(TSmiR), известные как супрессоры опухолевого роста [16]. Отмечено, что онкомиры стимулируют туморогенез путём блокировки мРНК, кодирующих Т-супрессорные белки (TS) (например, miR-17-22, miR-125b и miR-125) [17]. Напротив, TS микроРНК подавляют трансляцию мРНК, кодирующих онкобелки (например, miR-133a, miR-145, miR-143). Нарушение функциональной активности TS микроРНК и подавление их экспрессии может привести к инициированию и прогрессированию онкогенеза. Кроме этого, было показано, что некоторые разновидности микроРНК могут провоцировать неконтролируемое деление нормальных клеток и формирование опухолей. Более того, отмечалось, что интерферирующие микроРНК, задействованные в одном из механизмов РНК-интерференции, могут провоцировать перемещение покоящихся клеток солидной опухоли в соседние ткани с последующей их интеграцией, что в свою очередь может привести к появлению метастазов [18].

Исследования, посвящённые анализу экспрессии микроРНК в образцах от пациентов с ТКЛК, начались относительно недавно. Первые исследования строились по принципу широкопрофильного скринингового изыскания, т.е. когда оценке подвергается весь или очень широкий спектр известных на момент исследования микроРНК. Такому подходу хорошо соответствуют технологии гибридизации на микрочипах и высокопроизводительное секвенирование, так как позволяют оценивать сразу большие массивы микроРНК и выявлять среди них мишени с дифференциальной экспрессией при различных формах ТКЛК [19, 20].

В пионерской работе с использованием гибридизации на микрочипах проанализирован профиль микроРНК в CD4+ Т-клетках периферической крови 21 пациента с синдромом Сезари. Показано существенное отличие профиля от такового в контрольной группе здоровых людей, а также у лиц с В-клеточными лимфомами [21]. Было идентифицировано 114 микроРНК, ассоциированных с синдромом Сезари, из которых 10 демонстрировали повышенную экспрессию, а большинство — сниженную. Впоследствии аналогичные исследования были проведены с разными формами ТКЛК (см. табл. 1). В целом, во всех работах были выявлены группы микроРНК с повышенной (индуцированной) и пониженной (супрессированной) экспрессией по отношению к контрольным клеткам здоровых доноров либо больных другими формами патологии.

Так, при использовании метода микрочипирования среди наиболее индуцированных микроРНК были отмечены следующие:

- при различных формах ТКЛК без дифференциации: miR-326, miR-663b, miR-711 [22], miR-130b, miR-142-3p, miR-155, miR-342-3p [23];
- при опухолевой стадии грибовидного микоза: miR-21, miR-92/92a, miR-93, miR-142-3p, miR-146a,

miR-155, miR-425-5p [24], miR-21, miR-142-3p/5p, miR-146a, miR-155, miR-181a/b, miR-342-3p [27];

- при синдроме Сезари: miR-145, miR-574-5p, miR-200c, miR-199a*, miR-143, miR-214, miR-518, miR-518a-3p [21], miR-214, miR-199a*, miR-199a, miR-142-3p, miR-486, miR-29b, miR-146a, miR-34a, miR-18a, miR-21 [25];
- при анапластической крупноклеточной лимфоме кожи: miR-92b, miR-30c*, miR-29b*, miR-155*, miR-425-5p [26].

Среди наиболее супрессированных микроРНК отмечали следующие:

- при различных формах ТКЛК без дифференциации: miR-203 и miR-205 [22], miR-23b, miR-27b, miR-150, miR-200b/c, miR-203 [23];
- при опухолевой стадии грибовидного микоза: miR-302d, miR-483, miR-620 [24], miR-23b, miR-27b, miR-99a, miR-100, miR-141, miR-200a/b/c, miR-203, miR-205 [27];
- при синдроме Сезари: miR-342, miR-223, miR-150, miR-189(24*), miR-186, miR-423-3p, miR-92, miR-181a, miR-191, miR-376a [21], miR-223, let-7c, let-7f [25];
- при кожной анапластической крупноклеточной лимфоме (C-ALCL): miR-197 [26].

Нетрудно заметить расхождения в профилях дифференциально экспрессирующихся микроРНК, полученных разными авторами. Эти различия могут быть объяснены как особенностями когорт обследованных пациентов с соответствующими заболеваниями и групп сравнения, так и различиями в конфигурациях микрочипов, производимых разными производителями в разное время. На роль конфигурации микрочипов прямо указывают результаты кросс-платформенного сравнения, проведённого с микрочипами двух производителей — Agilent (Калифорния, США) и Affymetrix (Калифорния, США) [23]. Авторы идентифицировали только 8 дифференциально экспрессировавшихся микроРНК, общих для обеих платформ, между пациентами с ТКЛК и доброкачественным воспалительным дерматозом: miR-27b, miR-130b, miR-150, miR-155, miR-200b, miR-200c, miR-203 и miR-342-3p. Следует повторить, что методическая сторона техник на основе микрочипов имеет ряд ограничений (см. выше), что вынуждает исследователей верифицировать полученные результаты другими методами.

Тем не менее некоторые микроРНК стабильно выявлялись как дифференциально экспрессирующиеся: в частности, среди микроРНК с повышенной экспрессией — miR-21, miR-142-3p, miR-146a, miR-155, miR-199a/199a*, miR-214, miR-342-3p, miR-425-5p; среди микроРНК с пониженной экспрессией — miR-23b, miR-27b, miR-150, miR-200b, miR-203, miR-205, miR-223 [21].

С использованием высокопроизводительного секвенирования была проведена лишь одна работа

при изучении ТКЛК. Были проанализированы микроРНК CD4+ Т-клеток, выделенных из периферической крови пациентов с синдромом Сезари (1-я группа), пациентов с atopическим дерматитом (2-я группа) и здоровых доноров (3-я группа). При сравнении групп 1 и 2 были обнаружены 11 микроРНК, а при сравнении групп 1 и 3 — 17 микроРНК, экспрессии которых имели статистически значимые отличия между группами сравнения. Наиболее заметным отличием было повышение уровня miR-214/214* и miR-199a/199a* в группе 1 (синдром Сезари) [28], что совпадало с данными других исследований [21, 25].

В одной из работ для широкопрофильного исследования микроРНК (742 мишени) был применён метод количественной оценки ПЦР [22]. Изучены 55 архивных образцов биоптатов кожи пациентов с ранним и прогрессирующим грибовидным микозом. В результате исследования выявлены как повышено регулируемые микроРНК (miR-155, miR-146a, 146b-5p, miR-342-3p, let-7i*), так и пониженно регулируемые микроРНК (miR-203, miR-205), отличающиеся при раннем грибовидном микозе и atopическом дерматите. При сравнении раннего грибовидного микоза с прогрессирующими формами ТКЛК были выявлены дополнительные микроРНК с повышенной экспрессией, включая микроРНК, которые являются частью онкогенных кластеров miR-17/92, 106b/25 и 106a/363 [22].

ПЦР

Профилирование на основе количественной оценки ПЦР представляет собой надёжную воспроизводимую технологию при анализе небольшого числа микроРНК. Метод прост в постановке, требует меньше временных и материальных затрат, при этом обеспечивает более широкий динамический диапазон количественных оценок, что делает метод более удобным инструментом для диагностических целей. Учитывая эти особенности метода, а также тот факт, что ни одна микроРНК сама по себе не стала надёжным биомаркером для дифференциации различных форм ТКЛК между собой или от других заболеваний, исследователи стали предлагать наборы (сигнатуры) из нескольких видов микроРНК, называемых классификаторами, в качестве новых диагностических или прогностических инструментов.

В одном из первых классификаторов повышенную экспрессию miR-214 и miR-486 предлагали в качестве маркера синдрома Сезари, а повышенную экспрессию miR-21 связывали с прогнозом синдрома Сезари [25]. Повышение уровня miR-214 в CD4+-опухолевых Т-клетках пациентов с ТКЛК было подтверждено [2].

Для дифференциальной диагностики ТКЛК и доброкачественных поражений кожи был предложен классификатор, основанный на анализе 5 микроРНК: miR-326, miR-663b, miR-711, miR-203, miR-205 [5]. Точность

диагноза с помощью этого классификатора достигала 97% [5, 29].

МикроРНК, такие как miR-27b, miR-29b, miR-30c, miR-155, были использованы для дифференциации кожной анапластической крупноклеточной лимфомы и доброкачественного воспалительного дерматоза, а miR-16, miR-30b, miR-92a, miR-93 — для дифференциации грибовидного микоза на стадии опухоли и доброкачественного воспалительного дерматоза [26]. В той же работе была выявлена дифференциальная экспрессия miR-27b, miR-29b, miR-92a, miR-93, miR-155 между анапластической крупноклеточной лимфомой кожи и грибовидным микозом. Несмотря на полученные результаты, авторы не предложили готового классификатора для дифференциальной диагностики ТКЛК и доброкачественных поражений кожи [26]. В работе N.A. Naqad и соавт. [29] подтверждены повышенная экспрессия miR-16 при микозных грибах опухолевой стадии в сравнении с ранним заболеванием и подавление miR-93 во всех случаях лимфомы независимо от их стадии.

Для дифференциации различных подтипов ТКЛК (ранняя стадия грибовидного микоза — стадии I и IIa; более поздние стадии грибовидного микоза — стадии IIb, III и IV; другие типы ТКЛК, включая анапластическую крупноклеточную лимфому кожи, периферическую Т-клеточную лимфому и естественную киллерную/Т-клеточную лимфому) и их отличия от доброкачественных дерматозов были выбраны 5 микроРНК: miR-155, miR-200b, miR-203, miR-142-3p, miR-130b [23]. Профилирование по данным мишеням демонстрировало хорошую корреляцию с разными формами ТКЛК.

Ещё один классификатор, основанный на miR-106b-5p, miR-148a-3p, miR-338-3p, успешно разделял пациентов с грибовидным микозом на группы высокого и низкого риска прогрессирования заболевания. Классификатор был сильнее существующих прогностических факторов, основанных на клинических признаках [30].

Во всех процитированных выше работах аберрантная экспрессия микроРНК при ТКЛК была обнаружена в клеточном материале — клетках кожи, клетках инфильтратов кожи, лимфоцитах периферической крови. Учитывая, что микроРНК выводятся из клеток в кровоток через внеклеточные везикулы, циркулирующие микроРНК, выделенные из плазмы, могут служить отражением заболевания, локализованного в тканях и органах организма. Авторы одной из работ с использованием классификатора, состоящего из 3 микроРНК (miR-155, miR-203, miR-205), с помощью количественной ПЦР в реальном времени добились дифференциации ТКЛК с доброкачественными воспалительными заболеваниями кожи с точностью >90%, что открывает возможность использовать циркулирующие микроРНК плазмы для клинического мониторинга ТКЛК [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МикроРНК контролируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне и могут выполнять контроль как про-, так и противоопухолевой активности. Поскольку микроРНК обладают высокой стабильностью и могут быть идентифицированы как в тканях, так и в кровотоке, их профили экспрессии в биологических образцах могут отражать статус прогрессирования заболевания.

Установление сигнатур микроРНК, имеющих диагностическое и/или прогностическое значение при различных формах рака кожи, является актуальной задачей современной науки и находится в стадии активной разработки.

Таким образом, определение микроРНК 223, 16, 326, 711 в плазме крови может быть использовано для ранней диагностики Т-клеточной лимфомы кожи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование и публикации статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Вклад авторов. О.Ю. Олисова — набор пациентов; В.В. Демкин — написание раздела «Обсуждение»; Н.Г. Чернова — набор пациентов, лабораторная часть исследования; Д.Р. Амшинская — сбор материала, написание статьи; А.А. Казаков — постановка проб на микроРНК. 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. Olsova — recruitment of patients; V.V. Demkin — writing the section "Discussion"; N.G. Chernova — recruitment of patients, taking blood for analysis; D.R. Amshinskaya — collecting material, writing an article; A.A. Kazakov — setting samples for microRNA. 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. Riou-Gotta M.O., Fournier E., Mermet I., et al. Primary cutaneous lymphomas: a population-based descriptive study of 71 consecutive cases diagnosed between 1980 and 2003 // *Leuk Lymphoma*. 2008. Vol. 49, N 8. P. 1537–1544. doi: 10.1080/10428190802136368
2. Kohnken R., Mishra A. MicroRNAs in cutaneous T-cell lymphoma: the future of therapy // *J Investigative Dermatol*. 2019. Vol. 139, N 3. P. 528–534. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.035
3. Jawed S.I., Myskowski P.L., Horwitz S., et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers // *J Am Acad Dermatol*. 2014. Vol. 70, N 2. P. 205–222. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.049
4. Hristov A.C., Tejasvi T., Wilcox R.A. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management // *Am J Hematol*. 2019. Vol. 94, N 9. P. 1027–1041. doi: 10.1002/ajh.25577
5. Ralfkiaer U., Lindahl L.M., Litman T., et al. MicroRNA expression in early mycosis fungoides is distinctly different from atopic dermatitis and advanced cutaneous T-cell lymphoma // *Anticancer Res*. 2014. Vol. 34, N 12. P. 7207–7217.
6. Shen X., Wang B., Li K., et al. MicroRNA signatures in diagnosis and prognosis of cutaneous T-cell lymphoma // *J Invest Dermatol*. 2018. Vol. 138, N 9. P. 2024–2032. doi: 10.1016/j.jid.2018.03.1500
7. Горенкова Л.Г., Рыжикова Н.В., Моисеева Т.Н., и др. Т-клеточные лимфомы кожи (грибовидный микоз) в практике гематолога // *Гематология и трансфузиология*. 2020. Т. 65, № 1. С. 133.
8. Da Silva Almeida A.C., Abate F., Khiabanian H., et al. The mutational landscape of cutaneous T-cell lymphoma and Sézary syndrome // *Nat Genet*. 2015. Vol. 47, N 12. P. 1465–1470. doi: 10.1038/ng.3442
9. Spicknall K.E. Sézary syndrome-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment // *Semin Cutan Med Surg*. 2018. Vol. 37, N 1. P. 18–23. doi: 10.12788/j.sder.2018.005
10. Dummer R., Heald P.W., Nestle F.O., et al. Sézary syndrome T-cell clones display T-helper 2 cytokines and express the accessory factor-1 (interferon-gamma receptor beta-chain) // *Blood*. 1996. Vol. 88, N 4. P. 1383–1389.
11. Rodriguez A., Griffiths-Jones S., Ashurst J.L., Bradley A. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units // *Genome Res*. 2004. Vol. 14, N 10. P. 1902–1910. doi: 10.1101/gr.2722704
12. Kozomara A., Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data // *Nucleic Acids Res*. 2011. Vol. 39. P. 152–157. doi: 10.1093/nar/gkq1027
13. Peterson S.M., Thompson J.A., Ufkin M.L., et al. Common features of microRNA target prediction tools // *Frontiers Genetics*. 2014. Vol. 5. P. 23. doi: 10.3389/fgene.2014.00023
14. Di Leva G., Garofalo M., Croce C.M. MicroRNAs in cancer // *Annu Rev Pathol*. 2014. Vol. 9. P. 287–314. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104715
15. Sadakierska-Chudy A. MicroRNAs: diverse mechanisms of action and their potential applications as cancer epitherapeutics // *Biomolecules*. 2020. Vol. 10, N 9. P. 1285. doi: 10.3390/biom10091285
16. Ma L., Teruya-Feldstein J., Weinberg R.A. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer // *Nature*. 2007. Vol. 449, N 7163. P. 682–688. doi: 10.1038/nature06174
17. Androvic P., Valihrach L., Elling J., et al. Two-tailed RT-qPCR: a novel method for highly accurate miRNA quantification // *Nucleic Acids Res*. 2017. Vol. 45, N 15. P. 144. doi: 10.1093/nar/gkx588
18. Leti F., DiStefano J.K. miRNA quantification method using quantitative polymerase chain reaction in conjunction with cq method // *Methods Mol Biol*. 2018. Vol. 1706. P. 257–265. doi: 10.1007/978-1-4939-7471-9_14
19. Pistol Tanase C., Albulescu R., Neagu M. Application of 3D hydrogel microarrays in molecular diagnostics: advantages and limitations // *Expert Rev Mol Diagn*. 2011. Vol. 11, N 5. P. 461–464. doi: 10.1586/erm.11.30
20. Kappel A., Backes C., Huang Y., et al. MicroRNA in vitro diagnostics using immunoassay analyzers // *Clin Chem*. 2015. Vol. 61, N 4. P. 600–607. doi: 10.1373/clinchem.2014.232165
21. Ballabio E., Mitchell T., van Kester M.S., et al. MicroRNA expression in Sezary syndrome: identification, function, and diagnostic potential // *Blood*. 2010. Vol. 116, N 7. P. 1105–1113. doi: 10.1182/blood-2009-12-256719
22. Ralfkiaer U., Hagedorn P.H., Bangsgaard N., et al. Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) // *Blood*. 2011. Vol. 118, N 22. P. 5891–5900. doi: 10.1182/blood-2011-06-358382
23. Van Kester M.S., Ballabio E., Benner M.F., et al. miRNA expression profiling of mycosis fungoides // *Mol Oncol*. 2011. Vol. 5, N 9. P. 273–280. doi: 10.1016/j.molonc.2011.02.003
24. Narducci M.G., Arcelli D., Picchio M.C., et al. MicroRNA profiling reveals that miR-21, miR486 and miR-214 are upregulated and involved in cell survival in Sézary syndrome // *Cell Death Dis*. 2011. Vol. 2, N 4. P. 151. doi: 10.1038/cddis.2011.32
25. Benner A., Zucknick M., Hielscher T., et al. High-dimensional Cox models: the choice of penalty as part of the model building process // *Biom J*. 2010. Vol. 52, N 1. P. 50–69. doi: 10.1002/bimj.200900064
26. Flores-Sandoval E., Eklund D.M., Bowman J.L. A Simple auxin transcriptional response system regulates multiple morphogenetic processes in the liverwort *Marchantia polymorpha* // *PLoS Genetics*. 2015. Vol. 11, N 5. P. e1005207. doi: 10.1371/journal.pgen.1005207
27. Qin J., Li Y., Cai Z., et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes // *Nature*. 2012. Vol. 490, N 7418. P. 55–60. doi: 10.1038/nature11450
28. Marstrand T., Ahler C.B., Ralfkiaer U., et al. Validation of a diagnostic microRNA classifier in cutaneous T-cell lymphomas // *Leuk Lymphoma*. 2014. Vol. 55, N 4. P. 957–958. doi: 10.3109/10428194.2013.815352
29. Hagag N.A., Ali Y.B., Elsharawy A.A., Talaat R.M. Clinical impact of circulated miR-1291 in plasma of patients with liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC): implication on glypican-3 expression // *J Gastrointest Cancer*. 2020. Vol. 51, N 1. P. 234–241. doi: 10.1007/s12029-019-00234-9
30. Dusílková N., Bašová P., Polívka J., et al. Plasma miR-155, miR-203, and miR-205 are biomarkers for monitoring of primary cutaneous T-cell lymphomas // *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 18, N 10. P. 2136. doi: 10.3390/ijms18102136

31. Hassan H., Salami A., Ghssein G., et al. Seroprevalence of *Brucella abortus* in cattle in Southern Lebanon using different

diagnostic tests // *Veterinary World*. 2020. Vol. 13, N 10. P. 2234–2242. doi: 10.1080/2008686.2018.1555445

REFERENCES

1. Riou-Gotta MO, Fournier E, Mermet I, et al. Primary cutaneous lymphomas: a population-based descriptive study of 71 consecutive cases diagnosed between 1980 and 2003. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(8):1537–1544. doi: 10.1080/10428190802136368
2. Kohnken R, Mishra A. MicroRNAs in cutaneous t-cell lymphoma: the future of therapy. *J Investigative Dermatol*. 2019;139(3):528–534. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.035
3. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):205–222. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.049
4. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019;94(9):1027–1041. doi: 10.1002/ajh.25577
5. Ralfkiaer U, Lindahl LM, Litman T, et al. MicroRNA expression in early mycosis fungoides is distinctly different from atopic dermatitis and advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Anticancer Res*. 2014;34(12):7207–7217.
6. Shen X, Wang B, Li K, et al. MicroRNA signatures in diagnosis and prognosis of cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2018;138(9):2024–2032. doi: 10.1016/j.jid.2018.03.1500
7. Gorenkova LG, Ryzhikova NV, Moiseeva TN, et al. T-cell lymphomas of the skin (fungal mycosis) in the practice of a hematologist. *Hematol Transfusiol*. 2020;65(1):133. (In Russ).
8. Da Silva Almeida AC, Abate F, Khiabanian H, et al. The mutational landscape of cutaneous T-cell lymphoma and Sézary syndrome. *Nat Genet*. 2015;47(12):1465–1470. doi: 10.1038/ng.3442
9. Spicknall KE. Sézary syndrome-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2018;37(1):18–23. doi: 10.12788/j.sder.2018.005
10. Dummer R, Heald PW, Nestle FO, et al. Sézary syndrome T-cell clones display T-helper 2 cytokines and express the accessory factor-1 (interferon-gamma receptor beta-chain). *Blood*. 1996;88(4):1383–1389.
11. Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst JL, Bradley A. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Res*. 2004;14(10):1902–1910. doi: 10.1101/gr.2722704
12. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 2011;39:152–157. doi: 10.1093/nar/gkq1027
13. Peterson SM, Thompson JA, Ufkin ML, et al. Common features of microRNA target prediction tools. *Frontiers Genetics*. 2014;5:23. doi: 10.3389/fgene.2014.00023
14. Di Leva G, Garofalo M, Croce CM. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:287–314. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104715
15. Sadakierska-Chudy A. MicroRNAs: diverse mechanisms of action and their potential applications as cancer epi-therapeutics. *Biomolecules*. 2020;10(9):1285. doi: 10.3390/biom10091285
16. Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature*. 2007;449(7163):682–688. doi: 10.1038/nature06174
17. Androvic P, Valihrach L, Elling J, et al. Two-tailed RT-qPCR: a novel method for highly accurate miRNA quantification. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(15):144. doi: 10.1093/nar/gkx588
18. Leti F, DiStefano JK. miRNA quantification method using quantitative polymerase chain reaction in conjunction with Cq method. *Methods Mol Biol*. 2018;1706:257–265. doi: 10.1007/978-1-4939-7471-9_14
19. Pistol Tanase C, Albulescu R, Neagu M. Application of 3D hydrogel microarrays in molecular diagnostics: advantages and limitations. *Expert Rev Mol Diagn*. 2011;11(5):461–464. doi: 10.1586/erm.11.30
20. Kappel A, Backes C, Huang Y, et al. MicroRNA in vitro diagnostics using immunoassay analyzers. *Clin Chem*. 2015;61(4):600–607. doi: 10.1373/clinchem.2014.232165
21. Ballabio E, Mitchell T, van Kester MS, et al. MicroRNA expression in Sezary syndrome: identification, function, and diagnostic potential. *Blood*. 2010;116(7):1105–1113. doi: 10.1182/blood-2009-12-256719
22. Ralfkiaer U, Hagedorn PH, Bangsgaard N, et al. Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood*. 2011;118(22):5891–5900. doi: 10.1182/blood-2011-06-358382
23. Van Kester MS, Ballabio E, Benner MF, et al. miRNA expression profiling of mycosis fungoides. *Mol Oncol*. 2011;5(9):273–280. doi: 10.1016/j.molonc.2011.02.003
24. Narducci MG, Arcelli D, Picchio MC, et al. MicroRNA profiling reveals that miR-21, miR486 and miR-214 are upregulated and involved in cell survival in Sézary syndrome. *Cell Death Dis*. 2011;2(4):151. doi: 10.1038/cddis.2011.32
25. Benner A, Zucknick M, Hielscher T, et al. High-dimensional Cox models: the choice of penalty as part of the model building process. *Biom J*. 2010;52(1):50–69. doi: 10.1002/bimj.200900064
26. Flores-Sandoval E, Eklund DM, Bowman JL. A Simple auxin transcriptional response system regulates multiple morphogenetic processes in the liverwort *Marchantia polymorpha*. *PLoS Genetics*. 2015;11(5):e1005207. doi: 10.1371/journal.pgen.1005207
27. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55–60. doi: 10.1038/nature11450
28. Marstrand T, Ahler CB, Ralfkiaer U, et al. Validation of a diagnostic microRNA classifier in cutaneous T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(4):957–958. doi: 10.3109/10428194.2013.815352
29. Hagag NA, Ali YB, Elsharawy AA, Talaat RM. Clinical impact of circulated miR-1291 in plasma of patients with liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC): implication on glypican-3 expression. *J Gastrointest Cancer*. 2020;51(1):234–241. doi: 10.1007/s12029-019-00234-9
30. Dusílková N, Bašová P, Polívka J, et al. Plasma miR-155, miR-203, and miR-205 are biomarkers for monitoring of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2136. doi: 10.3390/ijms18102136
31. Hassan H, Salami A, Ghssein G, et al. Seroprevalence of *Brucella abortus* in cattle in Southern Lebanon using different diagnostic tests. *Veterinary World*. 2020;13(10):2234–2242. doi: 10.1080/2008686.2018.1555445

ОБ АВТОРАХ

*** Амшинская Джессика Рафаэлевна**, аспирант;
адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская,
д. 4, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3907-2189>;
eLibrary SPIN: 6770-5019;
e-mail: dr.jessika@yandex.ru

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

Демкин Владимир Витальевич, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3408-6100>;
e-library SPIN: 5130-8270;
e-mail: vdemkin@img.ras.ru

Чернова Наталья Геннадьевна, к.м.н.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0827-4052>;
eLibrary SPIN: 2683-1517;
e-mail: ngchernova@mail.ru

Казakov Андрей Аркадьевич;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5559-6003>;
e-mail: andrey20079@mail.ru

*** Автор, ответственный за переписку**

AUTHORS' INFO

*** Jessika R. Amshinskaya**, Graduate Student;
address: 4/1 Bolshaya Pirogovskaya street,
119435, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3907-2189>;
eLibrary SPIN: 6770-5019;
e-mail: dr.jessika@yandex.ru

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

Vladimir V. Demkin, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3408-6100>;
e-library SPIN: 5130-8270;
e-mail: vdemkin@img.ras.ru

Natalia G. Chernova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0827-4052>;
eLibrary SPIN: 2683-1517;
e-mail: ngchernova@mail.ru

Andrey A. Kazakov;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5559-6003>;
e-mail: andrey20079@mail.ru

*** The author responsible for the correspondence**

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105122>

Оригинальное исследование

Клинико-патогенетическое обоснование применения метотрексата в лечении прогрессирующего несегментарного витилиго

А.Р. Тавитова, К.М. Ломоносов

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Витилиго является актуальной проблемой как для пациентов, так и для научного сообщества дерматологов. Проводится множество исследований, направленных на поиск новых методов терапии данного заболевания, однако схем лечения, обеспечивающих репигментацию очагов и стабилизацию процесса, нет. В связи с этим актуален поиск средств, оказывающих патогенетическое действие.

Цель — клинико-лабораторная оценка эффективности применения метотрексата при витилиго.

Материал и методы. Представлены предварительные результаты исследования эффективности метотрексата при лечении витилиго. Клинические эффекты оценивались с использованием индекса VES (оценка степени витилиго). Определены также динамика иммунологических показателей и влияние витилиго на качество жизни.

В исследование было включено 77 пациентов, страдающих несегментарным витилиго. Все исследуемые были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы (39 больных) получали метотрексат в сочетании с фототерапией, пациентам 2-й группы (38 больных) проведён курс фототерапии с использованием ультрафиолетовых лучей типа В с длиной волны 311 нм (УФБ-311 нм). Определялась площадь депигментации, а после лечения — репигментации относительно площади поверхности тела. Анализировалась динамика иммунного статуса на фоне проводимой терапии. Оценивалась корреляция распространённости процесса с качеством жизни. Продолжительность исследования составила 4 мес.

Результаты. Статистически значимых различий до лечения по клиническим и лабораторным показателям среди групп не выявлено. Пациенты 1-й группы (комбинированная терапия метотрексатом в сочетании со средневолновой узкополосной терапией УФБ-311 нм) продемонстрировали не только более активную репигментацию очагов витилиго, чем исследуемые 2-й группы, но и наиболее активную положительную динамику дерматологического индекса качества жизни, коррелирующую с распространённостью процесса. Анализ динамики показателей иммунного статуса позволил сделать вывод о наилучшей тенденции к нормализации уровня цитокинов среди пациентов 1-й группы.

Заключение. Проведённое исследование продемонстрировало клиническую и патогенетическую эффективность метотрексата. Малые дозы препарата хорошо переносятся, что позволяет длительно воздействовать на патогенетические механизмы, стабилизируя кожный процесс.

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

Для цитирования:

Тавитова А.Р., Ломоносов К.М. Клинико-патогенетическое обоснование применения метотрексата в лечении прогрессирующего несегментарного витилиго // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 1. С. 17–27. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105122>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105122>

Original study

Clinical and pathogenetic justification of the use of methotrexate in the treatment of progressive non-segmental vitiligo

Alana R. Tavitova, Konstantin M. Lomonosov

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Vitiligo is an urgent problem both for patients and for the scientific community of dermatologists. There are many studies aimed at finding new methods of therapy for this disease, but there are no effective schemes for repigmentation of foci and stabilization of the process in modern dermatology. In this regard, the search for means that have a pathogenetic effect is relevant.

AIMS: Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of methotrexate in vitiligo.

MATERIALS AND METHODS: Preliminary results of a study of the effectiveness of methotrexate in the treatment of vitiligo are presented. Clinical effects were assessed using the VES index (Vitiligo extent score). The dynamics of immunological parameters and the influence of vitiligo on the quality of life were also determined.

The study included 77 patients suffering from non-segmental vitiligo. All the subjects were divided into 2 groups. Patients of group 1 (39 patients) received methotrexate in combination with phototherapy, patients of group 2 (38 patients) underwent a course of UVB-311nm. The area of depigmentation was determined, and after treatment – repigmentation, relative to the surface area of the body. The dynamics of the immune status against the background of therapy was analyzed. The correlation of the prevalence of the process with the quality of life was evaluated. The duration of the study was 4 months.

RESULTS: There were no statistically significant differences in clinical and laboratory parameters among the groups before treatment. Patients included in group 1 and receiving combination therapy with methotrexate and medium-wave narrow-band therapy with UVB-311nm demonstrated more active repigmentation of vitiligo foci than the studied 2 groups. Also, patients of this group demonstrated the most active positive dynamics of the dermatological quality of life index, correlating with the prevalence of the process. Analysis of the dynamics of immune status indicators allowed us to conclude that the best tendency to normalize cytokine levels among group 1 patients.

CONCLUSIONS: Our study demonstrated the clinical and pathogenetic efficacy of methotrexate. Small doses of the drug are well tolerated, which allows a long-term effect on pathogenetic mechanisms, stabilizing the skin process.

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

For citation:

Tavitova AR, Lomonosov KM. Clinical and pathogenetic justification of the use of methotrexate in the treatment of progressive non-segmental vitiligo. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(1):17–27. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105122>

ОБОСНОВАНИЕ

Витилиго представляет собой приобретённое хроническое гипомеланотическое заболевание с генетической предрасположенностью, возникающее вследствие деструкции меланоцитов кожи, и характеризуется возникновением молочно-белых очагов депигментации, чётко ограниченных от видимо здоровой кожи [1–3]. Заболеваемость витилиго составляет около 4% общей популяции и 0–2,16% детского населения [4, 5]. Заболеваемость не зависит от пола, возраста, но чаще диагностируется в возрасте до 30 лет [6].

Витилиго представляет собой актуальную научную проблему. Нами проанализирована публикационная активность по данной нозологии с 1973 по 2022 г. Согласно данным PubMed, можно сделать вывод, что интерес дерматологического научного сообщества к витилиго неуклонно растёт, так как ни одна из разработанных схем терапии зачастую не обеспечивает положительной динамики, а единого мнения относительно механизмов развития дерматоза не существует и в наши дни. Из всех существующих теорий развития заболевания повсеместно признанной и наиболее значимой является аутоиммунная, что объясняет назначение системных иммуносупрессивных средств при распространённом прогрессирующем процессе. В результате аутоиммунного воспаления происходит разрушение меланоцитов, расположенных в эпидермисе и волосных фолликулах, нарушается процесс меланогенеза [7–9]. 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 бы послужили безопасной и эффективной заменой кортикоидам.

Возрос не только научный, но и социальный интерес к витилиго за последние годы. 8 марта 2021 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) проведён опрос пациентов, а также лиц, ухаживающих за ними, и членов их семей с целью услышать мнение о влиянии данного заболевания на качество жизни. В ходе опроса установлено, что наибольший дискомфорт оказывает эмоциональное или психологическое воздействие. Большинство из опрошенных пациентов обеспокоены также тем, что лечение даёт минимальную пользу и в течение короткого периода времени, а в некоторых случаях является ещё и труднодоступным.

Метотрексат — цитостатический противоопухолевый препарат, антагонист фолиевой кислоты, оказывающий иммуносупрессивный, антипролиферативный и противовоспалительный эффекты. Его действие опосредовано процессами полиглутаминирования. Полиглутамат

ингибирует синтез 5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибонуклеотида, что подавляет продукцию пуринов. Препарат истощает запасы фолата внутри клеток, нарушая их деление, что обеспечивает его антипролиферативное действие [10]. Противовоспалительное и иммуносупрессивное действие метотрексата осуществляется за счёт высвобождения аденозина вследствие процессов полиглутаминирования. Аденозин является одним из основных медиаторов воспаления, контролирующего иммунный ответ [11]. Учёными описан аденозинопосредованный механизм действия метотрексата при применении в малых дозах. Аденозин подавляет окислительный взрыв в нейтрофилах и моноцитах, предотвращает хемотаксис лейкоцитов и ингибирует секрецию моноцитами и макрофагами множества цитокинов, включая интерлейкины, фактор некроза опухоли [12–17].

Одну из подгрупп цитокинов составляют хемокины — семейство небольших белков, имеющих по четыре консервативных остатка цистеина. Эти белки активируют рецепторы, связанные с G-белком, и побуждают клетки мигрировать через градиент концентрации. Различают гомеостатические (базальные) и провоспалительные хемокины. Гомеостатические белки выполняют множество функций и вырабатываются в организме человека постоянно. Они отвечают за миграцию лимфоцитов из крови в лимфоидные ткани. Они также участвуют в иммунном надзоре, привлекая антигенпрезентирующие клетки в лимфатические узлы. Многие гомеостатические хемокины играют важную роль в организации иммунной системы и действительно являются «главными регуляторами» движения и локализации субпопуляций лимфоцитов и дендритных клеток в организме [18].

Воспалительные хемокины вырабатываются клетками только во время инфекционного процесса, при повреждении тканей или при воздействии провоспалительного стимула. Роль воспалительных хемокинов заключается в том, чтобы индуцировать миграцию лейкоцитов в патологический очаг. Большинство хемокинов в настоящее время классифицируются как воспалительные, поскольку играют ключевую роль в контроле рекрутирования лейкоцитов во время воспалительных реакций [19].

Цели исследования — изучить влияние метотрексата на стабилизацию и репигментацию очагов витилиго; выявить спектр его иммуносупрессивного действия и влияния на цитокиновый профиль; провести сравнительный анализ динамики дерматологического индекса качества жизни пациентов в обеих группах до и после лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное когортное сравнительное клиническое исследование.

Условия проведения

Исследование проведено на базе кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Сеченовского Университета. До включения в исследование всем пациентам было предложено подписать добровольное информированное согласие, в котором отражалась польза и все возможные риски от участия. Для ознакомления с согласием отводилось необходимое количество времени.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 18 до 70 лет; установленный диагноз прогрессирующего витилиго; отсутствие беременности и лактации; отсутствие сопутствующей патологии (тромбоцитопения, анемия, нарушение 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), непрямыми антикоагулянтами (производные кумарина или индандиола усиливают действие, риск кровотечения).

Критерии включения: пациенты, получившие курс фототерапии в срок менее полугода до начала исследования.

Описание медицинского вмешательства

Исследуемые 1-й группы получали комбинированную терапию: курс метотрексата в сочетании с фототерапией ультрафиолетовыми лучами типа В (УФБ); пациентам 2-й группы проводилась монотерапия УФБ с длинной волны 311 нм (УФБ-311 нм). Использовались малые дозы метотрексата — 10 мг 1 раз/нед на протяжении 4 мес. Для предотвращения нежелательных явлений на протяжении всего курса терапии пациенты получали также фолиевую кислоту в дозе 5 мг/сут, кроме дня инъекции метотрексата. Фототерапия УФБ-311 нм проводилась по методике трёхкратного облучения в неделю с начальной дозой облучения 0,1 Дж/см² и дальнейшим постепенным наращиванием дозы на 0,1 Дж/см² на каждую последующую процедуру. Всего 2 курса по 20 процедур с интервалом 30 дней. Проводился регулярный скрининг показателей общего и биохимического анализов крови для контроля и своевременного устранения возможных побочных действий метотрексата.

На протяжении 4 мес исследуемые обязывались принимать лишь те лекарственные средства, которые предложены нами.

Площадь поражения и эффективность проведённой терапии оценивалась по индексу VES (Vitiligo Extent

Score): с помощью витилиго-калькулятора определялась площадь поражения относительно площади поверхности тела в процентном соотношении. Определялась и степень влияния витилиго на качество жизни с помощью дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Проводилось анкетирование пациентов: анкета состояла из 10 вопросов, баллы (0–3) за каждый ответ суммировались, и определялась степень влияния заболевания на качество жизни каждого пациента до и после терапии.

Всем исследуемым проводилось двукратное взятие венозной крови с целью определения уровня цитокинов в крови. Определялись концентрации интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17); интерферонов (ИФН- α , ИФН- γ); фактора некроза опухоли (ФНО- α); хемокинов (CXCL9, CXCL10).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (№ 04-20 от 11.03.2020).

Статистический анализ

Посредством пакета программ IBM SPSS Statistics 27 проведён статистический анализ входных характеристик пациентов и лабораторных показателей, а именно: описательный, корреляционно-регрессионный и сравнительный. Для анализа использованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе процедур бутстрепа и Монте-Карло (Hammer и соавт., 2001).

Для статистического описания количественных показателей проверяли также их согласие с нормальным распределением и оценивали средние значения, медианы с 95% ДИ. Рассчитаны также показатели вариации вокруг среднего значения — стандартное отклонение и коэффициент вариации.

Для проверки согласия наблюдаемого распределения каждого показателя с нормальным (гауссовым) распределением использованы критерии Андерсона–Дарлинга, Лиллиефорса, Харке–Бера с вычислением для всех критериев р-значений по методу Монте-Карло.

Для сравнения распределений количественных признаков в группах использовали непараметрический критерий Андерсона–Дарлинга. Тесноту корреляционной взаимосвязи количественных показателей оценивали линейным коэффициентом корреляции Пирсона и ранговым коэффициентом корреляции Спирмена.

Для оценки тесноты взаимосвязи порядковых признаков (ДИКЖ) применяли коэффициент корреляции

Спирмена. В качестве критического (порогового) уровня значимости использовано значение 0,005, поскольку преодоление 0,05 рассматривается как очень слабое доказательство против нулевой гипотезы.

Для выражения клинической значимости результатов был использован так называемый размер эффекта.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Все пациенты ($n=77$, 42 женщины и 35 мужчин) были рандомно распределены на 2 группы. В исследование вошли лишь те больные, у которых был установлен диагноз прогрессирующего витилиго. На прогрессирование процесса указывали данные об увеличении старых пятен в размерах и появлении новых очагов депигментации. Количество пациентов в 1-й группе — 39, во 2-й — 38.

Статистически значимых различий по полу, возрасту, длительности заболевания, распространённости процесса и наличию сопутствующих заболеваний между двумя группами не было (табл. 1). Длительность заболевания варьировала от 5 до 10 лет. У 37 пациентов дебют заболевания пришёлся на возраст до 20 лет, у 27 — от 20 до 30, у 13 пациентов — в возрасте старше 30 лет. Прогрессирование витилиго от 4 до 6 мес отмечалось в 36 случаях, в 24 зафиксирована активность кожного процесса от 2 до 4 мес; 17 пациентов отмечали появление новых очагов/увеличение имеющихся в размерах в течение 2 мес; 10 сообщили о наличии витилиго у близких родственников. Большая часть исследуемых (39 пациентов) дебют заболевания связывает с перенесённым психологическим стрессом, у 7 витилиго возникло вследствие длительного солнечного воздействия, 21 пациент ни с чем не смог связать появление витилиго.

Основные результаты исследования

Полученные в проведённом исследовании результаты основаны на обследовании двух групп пациентов с верифицированным витилиго. После курса терапии в 1-й группе у 37/39 (94,9%) пациентов прогрессирование депигментации было остановлено, кожный процесс стабилизировался, появления новых очагов не зафиксировано, из них у 28 (75,7%) отмечалась тенденция к репигментации поражённых очагов: 12/28 (42,9%) пациентов продемонстрировали выраженный эффект, 16/28 (57,1%) — 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 2-й группы после двух курсов фототерапии ответа на лечение удалось достичь в 30/38 (78,9%) случаях. Тенденция к репигментации отмечалась у 20/38 (52,6%) больных, из них у 4 (20%) отмечался выраженный эффект, у 16 (80%) — умеренный положительный эффект. У 8/38 (21%) пациентов в процессе терапии отмечалось появление новых очагов депигментации.

При статистической обработке данных отмечена тесная корреляционная взаимосвязь между показателями VES и ДИКЖ, а также между CXCL9, CXCL10 и VES в обеих группах, из чего следует вывод, что большая площадь поражения обуславливает более выраженные изменения хемокинов и тем самым большее влияние заболевания на качество жизни (рис. 1).

Выявлена также следующая закономерность: при увеличении продолжительности заболевания снижение VES за время терапии уменьшается. Во 2-й группе при продолжительности заболевания около 12 лет изменений по VES уже практически не наблюдается.

Таблица 1. Структура групп пациентов по категориальным признакам до лечения

Table 1. Structure of patient groups by categorical characteristics before treatment

Признак	Уровни признака	Группа 1		Группа 2		p^*
		n	95% ДИ, к численности группы, %	n	95% ДИ, к численности группы, %	
Пол	Женский	22	₄₁ 56 ₇₁	20	₃₇ 53 ₆₈	0,821
	Мужской	17	₂₉ 44 ₅₉	18	₃₂ 47 ₆₃	
	Нет	23	₄₃ 59 ₇₃	22	₄₂ 58 ₇₃	
Сопутствующие заболевания	Эндокринопатия	5	₅ 13 ₂₆	6	₇ 16 ₃₀	1,000
	Другие	11	₁₆ 28 ₄₄	10	₁₄ 26 ₄₂	

Примечание. * Значение точного критерия Фишера / Фишера–Фримана–Холтона.

Note: * Is the value of the exact Fisher / Fisher–Freeman–Holton criterion.

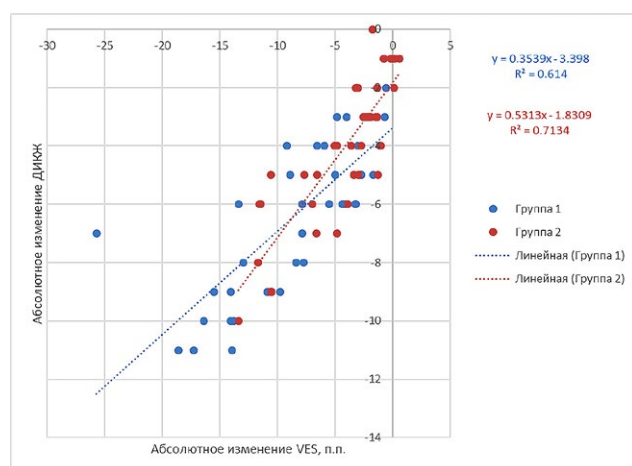


Рис. 1. Диаграммы рассеяния абсолютных изменений ДИКЖ и VES с аппроксимацией линейной зависимостью в каждой группе.

Fig. 1. Scattering diagrams of absolute changes of the DLQI and VES with approximation by linear dependence in each group.

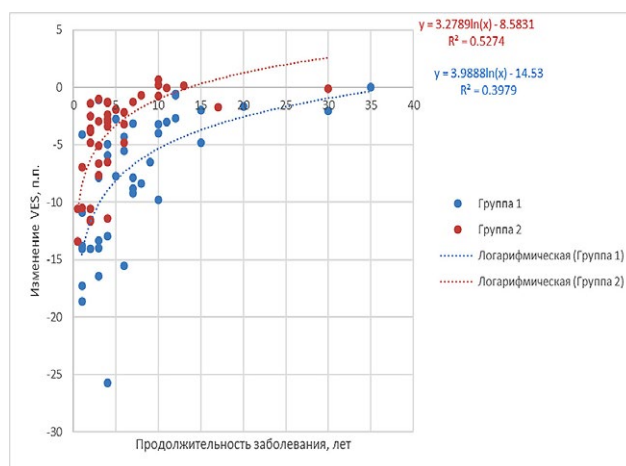


Рис. 2. Диаграммы рассеяния продолжительности заболевания и абсолютных изменений VES с аппроксимацией логарифмической зависимостью в каждой группе.

Fig. 2. Scattering diagrams of disease duration and absolute changes in VES with approximation by logarithmic dependence in each group.

В группе 1 изменений не отмечается при длительности заболевания примерно около 30 лет. Таким образом, в группе 2 снижение VES менее значительно, чем в группе 1 (рис. 2).

По результатам табл. 2 можно сделать вывод, что в группе 1 имеются практически важные прямые

от умеренной до тесной взаимосвязи между абсолютными изменениями показателей ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8.

В обеих группах имеются практически важная прямая умеренная взаимосвязь между продолжительностью заболевания и изменением VES и прямая тесная

Таблица 2. Коэффициент корреляции с доверительными интервалами абсолютных изменений лабораторных показателей в группе 1

Table 2. Correlation coefficients with confidence intervals of absolute changes in laboratory parameters in group 1

Абсолютные изменения признаков		Линейный коэффициент корреляции Пирсона, r		Ранговый коэффициент корреляции Спирмена, ρ		Примечание о тесноте взаимосвязи
		95% ДИ	p	95% ДИ	p	
IL-1b	IL-2	0,57 0,75 0,86	$3,6 \times 10^{-8}$	0,40 0,68 0,85	$1,9 \times 10^{-6}$	Прямая заметная
IL-1b	IL-6	0,53 0,73 0,85	$1,1 \times 10^{-7}$	0,40 0,69 0,85	$1,2 \times 10^{-6}$	Прямая заметная
IL-6	IL-8	0,40 0,63 0,79	$1,9 \times 10^{-5}$	0,42 0,65 0,80	$7,5 \times 10^{-6}$	Прямая умеренная
VES	ДИКЖ	0,63 0,78 0,92	$3,7 \times 10^{-9}$	0,68 0,83 0,91	$6,8 \times 10^{-11}$	Прямая заметная

Таблица 3. Коэффициенты корреляции с доверительными интервалами абсолютных изменений лабораторных показателей в группе 2

Table 3. Correlation coefficients with confidence intervals of absolute changes in laboratory parameters in group 2

Абсолютные изменения признаков		Линейный коэффициент корреляции Пирсона, r		Ранговый коэффициент корреляции Спирмена, ρ		Примечание о тесноте взаимосвязи
		95% ДИ	p	95% ДИ	p	
ДИКЖ	Возраст	0,54 0,63 0,81	$2,3 \times 10^{-5}$	0,62 0,79 0,90	$3,6 \times 10^{-9}$	Прямая заметная
VES	ДИКЖ	0,73 0,85 0,92	$2,6 \times 10^{-11}$	0,71 0,85 0,92	$1,2 \times 10^{-11}$	Прямая тесная
VES	Возраст	0,44 0,53 0,73	$6,0 \times 10^{-4}$	0,55 0,76 0,87	$3,8 \times 10^{-8}$	Прямая умеренная

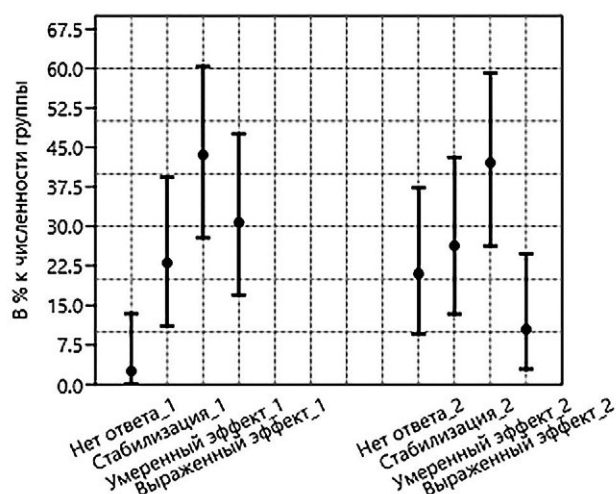


Рис. 3. Попарное сравнение частоты результатов лечения у пациентов обеих групп, 95% ДИ.

Fig. 3. Shares with 95% confidence intervals of patients with different treatment outcomes in both groups.

взаимосвязь между изменением VES и ДИКЖ, что позволяет сделать следующее заключение: чем дольше существует заболевание, тем менее активно снижается VES, и чем меньше площадь поражения, тем меньшее влияние оказывает заболевание на качество жизни больных.

В группе 2 обращают на себя внимание статистически значимые на уровне 0,05 взаимосвязи изменений лабораторных показателей с возрастом и продолжительностью заболевания: изменение CXCL10 имеет прямую связь с возрастом, изменения ИЛ-8 и ФНО-α — обратную связь с продолжительностью заболевания (табл. 3).

Сравнение групп после лечения

Проведённый статистический анализ показал, что различия групп по результатам лечения статистически значимы на уровне 0,05. Попарное сравнение частоты результатов лечения с помощью точного критерия Фишера продемонстрировало, что на уровне значимости 0,05 различается только частота подгрупп «Нет ответа» (в группе 1 меньше) и «Выраженный эффект» (в группе 1 больше); рис. 3.

В табл. 4, 5 приведена описательная статистика всех лабораторных показателей до и после лечения. Доверительные интервалы получены методом бутстреп.

Результаты табл. 4 и 5 демонстрируют наиболее активную положительную динамику большинства показателей иммунного статуса, ДИКЖ и VES у пациентов 1-й группы, получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию. Статистически значимых различий между группами не выявлено по показателям ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО-α, ИФН-α.

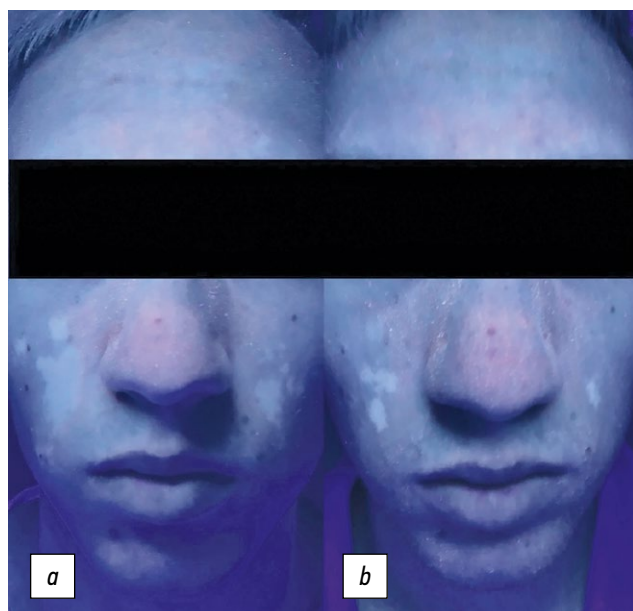


Рис. 4. Результаты терапии метотрексатом в сочетании с УФБ-311 нм (под лучами люминесцентной лампы Вуда): *a* — до лечения; *b* — в процессе лечения (после 3 мес терапии).

Fig. 4. Results of methotrexate therapy in combination with NB UVB-311 nm (under the rays of Wood's fluorescent lamp): *a* — before treatment; *b* — during treatment (after 3 months of therapy).



Рис. 5. Результаты терапии метотрексатом в сочетании с УФБ-311 нм; *a* — до лечения, *b* — после лечения.

Fig. 5. results of methotrexate therapy in combination with NB UVB-311 nm; *a* — before treatment, *b* — after treatment.

Результаты терапии пациентов группы 1, получавших комбинированную терапию метотрексатом и УФБ-311 нм, представлены на рис. 4, 5.

Таким образом, метотрексат позволяет достичь не только выраженного положительного клинического эффекта, но и оказывает патогенетическое воздействие, подавляя активность воспалительных стимулов, что препятствует выработке воспалительных хемокинов и миграции лимфоцитов в очаг поражения у пациентов с витилиго. Исследованные нами цитокины, участвующие в патогенезе витилиго, могут служить ценными биомаркерами в оценке эффективности проводимой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование демонстрирует патогенетически направленную эффективность метотрексата в лечении прогрессирующего несегментарного витилиго. Метотрексат останавливает прогрессирование процесса, а его комплексное применение с УФБ-311 нм позволяет достичь выраженного терапевтического эффекта за более короткое время, чем монофототерапия. Ввиду подтверждённой нами клинико-лабораторной эффективности и хорошей переносимости метотрексат может служить альтернативой существующим методам

Таблица 4. Описательная статистика всех показателей до и после лечения в группе 1

Table 4. Descriptive statistics of all indicators before and after treatment in group 1

Признак	Размах варьирования		Среднее, М, 95% ДИ	Стандартное отклонение, SD	Медиана, Ме, 95% ДИ	Коэффициент вариации, CV, %
	Min	Max				
IL-1b_B	2,1	12,1	6,4 7,2 7,9	2,4	6,3 7 8,1	33,8
IL-1b_A	2,1	7,4	3,7 4,1 4,6	1,4	3,7 3,8 5	32,8
IL-2_B	6,9	23,4	12,3 13,5 14,7	3,9	12,5 13,7 16,2	28,9
IL-2_A	5	12,7	7,1 7,6 8,1	1,7	7,3 7,6 8,6	22,2
IL-6_B	1,7	15,4	8,0 9,1 10,2	3,5	8,1 9,6 11,1	38,9
IL-6_A	1,6	9,7	4,7 5,3 5,9	1,9	4,4 5,1 6,6	35,9
IL-8_B	26,6	87,8	49,7 54,7 59,5	16,0	46,9 56,2 61,6	29,3
IL-8_A	13,1	58,6	32,8 36,7 40,5	12,4	29,4 34,3 46,2	25,6
IL-17_B	1,8	5,1	3,0 3,3 3,6	1,0	3,4 3,5 4,1	29,2
IL-17_A	1,5	4,2	2,5 2,7 3,0	0,8	2,8 2,8 3,2	29,9
ИФН-α_B	121	721	315 358 401	139	326 356 421	38,7
ИФН-α_A	225	720	399 439 480	129	394 456 515	29,3
ИФН-γ_B	16	74	54 58 62	12	56 60 66	20,9
ИФН-γ_A	32	86	65 68 71	10	66 68 72	14,0
ФНО-α_B	2,3	26,4	11,6 13,5 15,4	6,3	10,2 11,1 16,4	46,4
ФНО-α_A	2,8	22,1	8,7 10,2 11,7	4,8	7,6 8,2 10,6	47,5
CXCL9_B	27,5	99,6	67,9 72,9 77,7	15,9	66,1 74,5 79	21,8
CXCL9_A	11,2	65,3	34,9 38,6 42,4	12,1	33,2 39,8 45,5	31,3
CXCL10_B	21,8	74,6	48,2 52,2 56,4	13,5	48,3 51,2 58,9	25,8
CXCL10_A	13,4	42,3	24,8 27,0 29,2	6,9	24 26,8 29,8	25,7
VES_B	2,47	36,72	17,58 20,54 23,46	9,31	17,54 20,1 24,65	45,3
VES_A	1,14	32,12	10,00 12,61 15,38	8,50	7,21 8,24 16,45	67,4
ДИКЖ_B	9	21	14 15 16	3	14 15 17	22,6
ДИКЖ_A	4	17	8 9 10	3	7 8 11	38,4

терапии и быть препаратом выбора при витилиго наряду с кортикостероидной терапией.

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).

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

Таблица 5. Описательные статистики всех показателей до и после лечения в группе 2

Table 5. Descriptive statistics of all indicators before and after treatment in group 2

Признак	Размах варьирования		Среднее, М, 95% ДИ	Стандартное отклонение, SD	Медиана, Ме, 95% ДИ	Коэффициент вариации, CV, %
	Min	Max				
IL-1b_B	3,2	11,2	6,2 6,9 7,5	2,0	6,2 6,6 7,6	28,5
IL-1b_A	0,2	10,1	4,7 5,3 5,9	1,8	4,5 5,1 5,9	34,0
IL-2_B	6,8	19,5	11,6 12,7 13,8	3,5	10,4 13,4 14,9	27,5
IL-2_A	6,1	16,0	8,9 9,6 10,3	2,2	8,6 9,1 10,4	22,5
IL-6_B	3,3	13,1	7,2 8,1 8,9	2,7	7,0 8,7 9,3	34,1
IL-6_A	3,5	12,7	6,2 6,9 7,6	2,2	6,1 6,6 7,5	32,1
IL-8_B	18,4	73,4	38,2 43,0 47,7	15,3	33,4 39,9 46,9	35,5
IL-8_A	18,2	66,2	32,5 36,5 40,6	13,2	30,5 31,9 39,4	36,0
IL-17_B	1,9	5,8	3,7 3,9 4,2	0,9	3,5 3,7 4,4	23,2
IL-17_A	1,8	5,2	3,2 3,5 3,7	0,8	3,1 3,2 4,0	23,6
ИФН-α_B	196	684	363 405 445	132	356 393 455	32,7
ИФН-α_A	268	682	432 471 509	122	425 445 521	25,8
ИФН-γ_B	22	78	52 56 60	13	56 58 64	23,6
ИФН-γ_A	39	76	60 63 66	11	66 66 72	16,9
ФНО-α_B	4,7	26,4	10,6 12,1 13,5	4,6	9,7 10,5 13,2	37,9
ФНО-α_A	5,6	20,6	9,7 10,8 11,9	3,6	8,9 9,3 11,5	33,6
CXCL9_B	35,9	123,8	66,1 71,4 76,8	17,0	64,8 69,4 74,6	23,8
CXCL9_A	27,3	107,3	51,9 56,4 61,3	15,1	50,7 55,8 61,5	26,8
CXCL10_B	24,0	101,5	45,2 49,8 54,6	15,2	43,3 48,1 52,1	30,4
CXCL10_A	19,4	89,2	32,5 36,8 41,4	14,5	29,6 36,6 39,5	39,3
VES_B	2,51	35,92	16,03 18,61 21,14	8,13	16,64 17,74 20,37	43,7
VES_A	1,48	31,84	11,90 14,33 16,85	7,92	11,45 13,46 16,82	55,3
ДИКЖ_B	9	21	14 15 16	3	15 15 18	23,3
ДИКЖ_A	5	20	10 11 12	4	9 11 13	36,3

Примечание. * Показатель_B — до лечения; показатель_A — после лечения.

Note: * Indicator_B — before treatment; exponent_A — after treatment.

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.

Patient's permission. The patient's 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. Taieb A., Picardo M. Clinical practice. Vitiligo // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 360, N 2. P. 160–169. doi: 10.1056/NEJMcp0804388
2. Олисова О.Ю., Андреева Е.В. Еще раз о проблеме гиперпигментации // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014. Т. 17, № 2. С. 20–24.
3. Олисова О.Ю., Владимирова Е.В., Бабушкин А.М. Кожа и солнце // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012. Т. 15, № 6. С. 57–62.
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. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Садыков А.А. Клиническая дерматология. Иллюстрированное руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 712 с.
8. Шарафудинова Л.А., Ломоносов К.М. К вопросу о классификации витилиго // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014. № 2. С. 37–40.
9. Бабешко О.А., Ломоносов К.М., Гилядова Н.И. Роль цитокинов в патогенезе витилиго // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012. № 3. С. 37–41.
10. Chan E.S., Cronstein B.N. Methotrexate — how does it really work? // *Nat Rev Rheumatol*. 2010. Vol. 6, N 3. C. 175–178. doi: 10.1038/nrrheum.2010.5
11. Haskó G., Linden J., Cronstein B., et al. 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
12. 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
13. Насонов Е.Л. Метотрексат: перспективы применения в ревматологии. Москва: Филоматис, 2005. 200 с.
14. 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
15. Сускова В.С., Пинсон И.Я., Олисова О.Ю. Иммунопатогенез псориаза // *Клиническая дерматология и венерология*. 2006. Т. 4, № 1. С. 68–70.
16. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза // *РМЖ*. 2015. Т. 23, № 9. С. 483–484.
17. Cronstein B.N., Naime D., Ostad D. The anti-inflammatory mechanism of methotrexate: increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation // *J Clin Invest*. 1993. Vol. 92, N 6. P. 2675–2682. doi: 10.1172/JCI116884
18. Moser B., Wolf M., Walz A., Loetscher P. Chemokines: multiple levels of leukocyte migration control // *Trends Immunol*. 2004. Vol. 25, N 2. P. 75–84. doi: 10.1016/j.it.2003.12.005
19. Rossi D., Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors // *Annu Rev Immunol*. 2000. Vol. 18. P. 217–242. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.217
1. Taieb A, Picardo M. Clinical practice. *Vitiligo*. *N Engl J Med*. 2009;360(2):160–169. doi: 10.1056/NEJMcp0804388
2. Olisova OY, Andreeva EV. Once more about hyperpigmentation. *Russ J Skin Vener Dis*. 2014;17(2):20–24. (In Russ).
3. Olisova OY, Vladimirova EV, Babushkin AM. The skin and the sun. *Russ J Skin Vener Dis*. 2012;15(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, Mukhamadiev 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. Rodionov AN, Zaslavsky DV, Sadykov AA. Clinical dermatology. Illustrated guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 712 p. (In Russ).

REFERENCES

8. Sharafutdinova LA, Lomonosov KM. On the classification of vitiligo. *Russ J Skin Vener Dis*. 2014;(2):37–40. (In Russ).
9. Babeshko OA, Lomonosov KM, Gilyadova NI. The role of cytokines in the pathogenesis of vitiligo. *Russ J Skin Venereal Diseases*. 2012;(3):37–41. (In Russ).
10. Chan ES, Cronstein BN. Methotrexate – how does it really work? *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(3):175–178. doi: 10.1038/nrrheum.2010.5
11. Haskó G, Linden J, Cronstein B, et al. Adenosine Receptors: Therapeutic Aspects for Inflammatory and Immune Diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(9):759–770. doi: 10.1038/nrd2638
12. 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
13. Nasonov EL. Methotrexate: perspectives in rheumatology. Moscow: Filomatis; 2005. 200 p. (In Russ).
14. 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
15. Suskova VS, Pinson IYa, Olisova OYu. Immunopathological mechanisms of psoriasis. *Russ J Clin Dermatol Venereol*. 2006;4(1):68–70. (In Russ).
16. Olisova OYu, Teplyuk NP, Pinegin VB. Modern methods of psoriasis treatment. *Russ J Med*. 2015;(9):483–486. (In Russ).
17. Cronstein BN, Naime D, Ostad D. The anti-inflammatory mechanism of methotrexate: increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest*. 1993;92(6):2675–2682. doi: 10.1172/JCI116884
18. Moser B, Wolf M, Walz A, Loetscher P. Chemokines: multiple levels of leukocyte migration control. *Trends Immunol*. 2004;25(2):75–84. doi: 10.1016/j.it.2003.12.005
19. Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:217–242. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.217

ОБ АВТОРАХ

* **Тавитова Алана Руслановна**, аспирант;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубетская, 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 bul. 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/dv105476>

Обзор

Фототерапия псориаза

О.С. Яцкова¹, Е.М. Анпилогова²¹ Центральная поликлиника, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Псориаз — хроническое генетически детерминированное заболевание мультифакториальной природы, связанное с иммуноопосредованным воспалением и характеризующееся рецидивирующим течением с частым ассоциативным поражением других органов и систем.

Согласно общемировым рекомендациям, в настоящее время, несмотря на наличие широкого выбора новейших таргетных генно-инженерных биологических препаратов, фототерапия продолжает занимать важную нишу в лечении среднетяжёлого и тяжёлого псориаза благодаря своему патогенетически обоснованному целенаправленному действию, безопасности и низкой стоимости процедур.

В обзоре представлены подробные данные о механизме действия, эффективности фототерапии, а также о потенциальных биомаркерах псориаза (кальпротектин, липокалин 2, резистин), с помощью которых с высокой долей вероятности будет дана точная оценка результативности проводимого лечения и при необходимости его своевременная коррекция, что позволит быстрее достигать желаемого эффекта и, как следствие, повышать качество жизни пациентов.

Ключевые слова: псориаз; ПУВА; УФБ; кальпротектин; липокалин 2; резистин.

Для цитирования:

Яцкова О.С., Анпилогова Е.М. Фототерапия псориаза // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022. Т. 25, № 1. С. 29–39.
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105476>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105476>

Review

Phototherapy for psoriasis

Olga S. Yazkova¹, Ekaterina M. Anpilogova²¹ Central polyclinic, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic genetically determined disease of a multifactorial nature associated with immune-mediated inflammation and characterized by a recurrent course with frequent associative damage to other organs and systems.

According to global recommendations, nowadays, despite the era of biologic therapy, phototherapy (PUVA and UVB) continues to occupy its important niche in the treatment of moderate-to-severe psoriasis, due to the pathogenetically justified therapeutic effect, safety and low cost of procedures.

The review provides detailed data on the mechanism of action, the effectiveness of phototherapy; as well as potential biomarkers of psoriasis (calprotectin, lipocalin 2, resistin), which can enhance an accuracy assessment of the effectiveness of the treatment and, if necessary, its timely correction, which will allow faster achievement of the desired effect resulting in improvement of the quality of patients' lives.

Keywords: psoriasis; PUVA; UVB; calprotectin; lipocalin 2; resistin.

For citation:

Yazkova OS, Anpilogova EM. Phototherapy for psoriasis. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(1):29–39.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105476>

Received: 21.12.2021

Accepted: 21.02.2022

Published: 22.02.2022

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз — хроническое генетически детерминированное заболевание мультифакториальной природы, связанное с иммуопосредованным воспалением и характеризующееся рецидивирующим течением с частым ассоциативным поражением других органов и систем [1]. В настоящее время в мире псориазом страдает более 125 млн человек [2]. В Российской Федерации, по данным за 2020 год, всего было зарегистрировано 333 415 пациентов с псориазом, при этом впервые диагноз был установлен в 76 985 случаях [3]. Хронический характер псориаза значительно снижает качество жизни больных и обуславливает необходимость назначения не только высокоэффективного, но и, в первую очередь, безопасного метода лечения.

Согласно зарубежным и отечественным рекомендациям, важное место в лечении псориаза занимает фототерапия, в частности фотохимиотерапия (ПУВА), широкополосная УФБ-терапия 280–320 нм, узкополосная УФБ-терапия (311 нм) и эксимерный лазер (308 нм).

Эксимерный лазер представляет собой разновидность УФБ-терапии с действием на ограниченные участки кожи (менее 10% общей поверхности тела), поэтому применяется при локализованных формах псориаза.

Наибольшее распространение в клинической практике при среднетяжёлом и тяжёлом псориазе получили ПУВА и узкополосная УФБ-терапия [4].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПУВА И УФБ В ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАЗА

ПУВА — сочетание длинноволнового ультрафиолетового облучения с приёмом фотосенсибилизатора внутрь. УФА-лучи, в отличие от УФ-лучей спектра Б, проникают в более глубокие слои кожи и оказывают действие на дермальные фибробласты, дендритные клетки и клетки воспалительного инфильтрата (Т-лимфоциты, тучные клетки, гранулоциты) [5]. В результате взаимодействия активированного фотосенсибилизатора с ДНК псориазных клеток формируются монофункциональные связи с пиримидиновыми основаниями, а затем бифункциональные связи и перекрёстные сшивки между цепями ДНК, что приводит к торможению клеточной пролиферации за счёт подавления синтеза нуклеиновых кислот и белка. Активированные молекулы фотосенсибилизатора при контакте с молекулярным кислородом образуют активные формы кислорода, разрушающие клетки. Как правило, апоптотический эффект достигается через 6 нед от начала ПУВА-терапии [6]. Показано, что ПУВА-терапия в значительно большей степени индуцирует апоптоз в лимфоцитах, чем в кератиноцитах, при одинаковом уровне антипролиферативной активности [7], и всё же развитие апоптоза наблюдается

уже спустя 6 нед регулярных сеансов ПУВА [8]. Кроме того, другими учёными отмечено значительное снижение уровней интерферона гамма (IFN- γ), интерлейкинов 12 и 23 (IL-12, IL-23) в псориазных бляшках уже через месяц лечения [9]. По данным Т. Furuhashi и соавт. [10], действие ПУВА приводит к нормализации уровня регуляторных CD4⁺ CD25⁺ Т-клеток в периферической крови. S. Coimbra и соавт. [11] после курса ПУВА-терапии выявили в крови больных значительное снижение содержания фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), IL-23, IL-22 и IL-17.

УФБ-излучение проникает в эпидермис и поверхностный слой дермы, где поглощается ядерной ДНК, трансурокаиновой кислотой и клеточными мембранами. После абсорбции нуклеотидами лучей спектра Б образуются ковалентные связи между двумя пиримидиновыми основаниями и создаётся циклобутановое кольцо, препятствующее пролиферации кератиноцитов и, соответственно, эпидермальному акантозу [12]. Уже после первого сеанса УФБ повышается экспрессия гена *p53* — супрессора опухолевых клеток, тормозящего клеточный цикл кератиноцитов в фазе G1 для восстановления ДНК. Если этого не происходит, кератиноциты подвергаются апоптозу. Отмечено, что зрелые кератиноциты менее подвержены воздействию УФ-излучения, чем незрелые [13]. УФБ вызывает фотоизомеризацию урокаиновой кислоты (из транс- в цис-изомер) в пределах рогового слоя эпидермиса. Цис-урокаиновая кислота обладает местным и системным иммуносупрессивным эффектом посредством модуляции цитокинов кожи. Она уменьшает высвобождение IL-12 (Th1-цитокин) и увеличивает продукцию IL-10 Т-клетками CD4⁺ [14]. В результате прямого повреждающего воздействия на ДНК и накопления цис-урокаиновой кислоты образуются свободные радикалы и частицы активного кислорода, которые могут воздействовать на внеядерные молекулярные мишени в цитоплазме и на клеточной мембране. Этими мишенями являются рецептор эпидермального фактора роста, IL-1, TNF- α , киназы, фосфатазы и такие факторы транскрипции, как активатор протеина-1 и NF- κ B. Это ведёт к апоптозу Т-лимфоцитов и повышению водонепроницаемости мембраны, что также потенцирует иммуносупрессивный эффект [15–17].

Помимо влияния на клеточный цикл, УФБ вызывает секрецию кератиноцитами и лимфоцитами провоспалительных цитокинов IL-1, IL-10, TNF- α , которые подавляют клетки Лангерганса. Подвергнутые излучению кератиноциты высвобождают IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и простагландины, играющие важную роль в развитии иммуносупрессии. Простагландин E2 ингибирует экспрессию костимуляторных молекул на поверхности антигенпрезентирующих клеток, тем самым предотвращая активацию Т-лимфоцитов. Кроме того, УФ-лучи спектра Б способны снижать провоспалительные

цитокины IL-12, IFN- γ и IL-8 в Т-клетках, образующих инфильтрат в сосочковом слое дермы [18].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПУВА И УФБ В ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАЗА

Американская академия дерматологии и европейские руководства S-3 в качестве терапии первой линии при псориазе рекомендуют УФБ-терапию 311 нм, однако наиболее эффективным методом фототерапии среднетяжелого и тяжелого псориаза, сопровождающегося наличием выражено инфильтрированных бляшек, по-прежнему является ПУВА. Так, проведен ряд прямых сравнительных исследований эффективности обоих методов. T. Van и соавт. [19] назначали ПУВА ($n=30$; PASI $19,5 \pm 7,7$) и узкополосную УФБ ($n=30$; PASI $19,2 \pm 7,7$) до 25 сеансов с частотой 3 раза/нед. В первой группе очищение кожных покровов было достигнуто у 80% больных, во второй — у 73,3%, при этом средняя кумулятивная доза при ПУВА-терапии значительно превосходила полученную дозу при УФБ: $191,8 \pm 79,7$ и $26,2 \pm 9,4$ соответственно. Интересно, что в течение года динамического наблюдения клиническая ремиссия дольше сохранялась после курса ПУВА-терапии.

О большей эффективности ПУВА сообщают и R. Tahir и соавт. [20]: полностью чистой кожи удалось достичь у 60% больных, получавших УФБ-терапию, и 85% — ПУВА. Авторы обращают внимание на более быстрое достижение эффекта при ПУВА терапии, чем при УФБ: 17 ($69,1$ Дж/см²) и 25 ($34,15$ Дж/см²) сеансов соответственно. По данным С. Elmetts и соавт. [4], для очищения кожи требуется меньшее число процедур ПУВА, чем УФБ: 12,7 сеансов за 49,2 дня и 16,4 сеанса за 65,6 дней соответственно.

Британские дерматологи, проводившие фототерапию (до 30 сеансов) пациентам со среднетяжелым и тяжелым псориазом, также сообщают о превосходстве ПУВА над УФБ по эффективности и выживаемости результата: клиническая ремиссия была достигнута у 84% больных в среднем за 17 сеансов и 65% за 28 сеансов соответственно. Спустя 6 мес после окончания лечения клиническая ремиссия сохранялась у 68% пациентов, получавших ПУВА, и у 35% на УФБ-терапии [21].

S. Banerjee и соавт. [22] провели сравнительное рандомизированное исследование ПУВА и метотрексата у больных тяжелым псориазом. Первая группа ($n=30$) получала метотрексат в дозе 0,4 мг/кг 1 раз в неделю, второй группе проводилась ПУВА-терапия с 8-метоксипсораленом со стартовой дозой облучения от 1 Дж/см² до 2,5 Дж/см². Лечение в обеих группах длилось 10 нед или до достижения PASI 90 (Psoriasis Area and Severity Index — Индекс площади поражения и тяжести псориаза). В результате терапии PASI 90 был достигнут у 63% пациентов в среднем за $9,11 \pm 0,81$ нед с кумулятивной

дозой $90,11 \pm 6,06$ Дж/см². У больных, получавших метотрексат, PASI 90 был достигнут через $6,17 \pm 1,42$ нед. Несмотря на то, что очищение кожных покровов при ПУВА происходило медленнее, чем при лечении метотрексатом, пациенты отметили хорошую переносимость фототерапии и отсутствие серьезных побочных эффектов.

Интересно, что фототерапия не только не уступает по эффективности генно-инженерным биологическим препаратам, но и нередко их превосходит. Так, сравнительное исследование M. Inzinger и соавт. [23] продемонстрировало, что ПУВА-терапия по эффективности сопоставима с инфликсимабом и превосходит этанерцепт, эфализумаб, алефацепт, адалимумаб и устекинумаб. Кроме того, по оценке самих пациентов, качество жизни в равной степени повышается через 12 нед как после применения адалимумаба, так и УФБ-терапии [24].

НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПУВА И УФБ ПРИ ПСОРИАЗЕ

В настоящее время для более точной оценки эффективности терапии, позволяющей контролировать и при необходимости корректировать ход лечения и быстрее достигать чистой кожи, следует основываться не только на клинической картине высыпаний, но и на лабораторных показателях. В связи с этим особенно актуально изучение биомаркеров псориаза.

Одним из таких биомаркеров может служить кальпротектин, который представляет собой гетерокомплекс S100A8/A9, состоящий из одноименных белков. S100A8 и S100A9 отвечают за антимикробную активность, удаление окислителей, хемоаттракцию лейкоцитов и хемотаксис, играя важную роль в развитии воспаления [25]. Эти белки экспрессируются в нейтрофилах, моноцитах/макрофагах [26]. Кератиноциты экспрессируют кальпротектин в ответ на стресс [27]. Обнаружено, что экспрессия S100A8 и S100A9 в эпидермисе значительно выше в псориатических бляшках, чем в здоровой коже [28]. При транскриптомном анализе эффекта УФБ при псориазе было выявлено значительное снижение уровней S100A8 и S100A9 [29]. S. Benoit и соавт. [30] сообщают о повышении уровня кальпротектина в сыворотке крови у пациентов с псориазом и положительной корреляции с тяжестью заболевания, предполагая, что белок попадает в кровь из кожи, где синтезируется изначально. О потенциальной роли кальпротектина как биомаркера псориаза сообщали и другие исследователи [31, 32].

A. Duvetorp и соавт. [33] изучили изменение уровня кальпротектина у больных псориазом в ходе УФБ-терапии по методике двухразового облучения в неделю в течение $10,4 \pm 3,6$ нед. Измерения S100A8/A9 в сыворотке крови и оценка PASI проводились

после 1, 6, 11, 16, 21, 26-го и заключительного сеансов. Кроме того, перед первым и перед заключительным сеансом облучения проводилось взятие биопсийного материала из центра псориазического очага и из здоровой кожи (на расстоянии 10 см от высыпаний). По результатам исследования было обнаружено статистически достоверное повышение экспрессии S100A8/A9 в псориазических бляшках по сравнению со здоровой кожей до лечения УФБ и их значительное снижение после лечения. В сыворотке крови подобных изменений не наблюдалось. Учёные сообщают о положительной взаимосвязи между снижением уровня S100A8/A9 в коже и снижением PASI [33].

Липокалин 2 (ЛКН2) — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов. ЛКН2 экспрессируется в различных тканях и клетках, в том числе в печени, лёгких, почках, адипоцитах, макрофагах, эпителиальных клетках [34]; является провоспалительным медиатором, повышающим продукцию таких важных цитокинов, как IL-6, IL-8 и CXCL10, что приводит к острой фазе патологического процесса [35]. ЛКН2 также является антимикробным пептидом и играет ключевую роль во врождённом иммунном ответе на бактериальную инфекцию, активируя клеточный иммунитет и процесс воспаления [36]. Опубликованы данные о повышенном содержании ЛКН2 в сыворотке крови больных псориазом [37]. Предполагается, что ЛКН2 участвует в патогенезе псориаза путём модулирования функции нейтрофилов и активируя Th17-иммунный ответ [38, 39]. Кроме того, в некоторых исследованиях была продемонстрирована прямая зависимость между секрецией ЛКН2 и IL-17 и TNF- α , которые являются ключевыми звеньями в патогенезе псориаза [40, 41].

Китайские учёные провели метаанализ 8 исследований по изучению ассоциации концентрации ЛКН2 в сыворотке крови с тяжестью псориазического процесса: в результате был сделан вывод о значительном повышении уровня ЛКН2 в сыворотке крови у больных псориазом и псориазическим артритом по сравнению со здоровой группой контроля [42].

Резистин — богатый цистеином белок, продуцируемый мононуклеарными клетками периферической крови [43]. Он участвует в регуляции чувствительности инсулина и метаболизма глюкозы, являясь связующим звеном между развитием диабета и ожирением [44]. Резистин — это один из биологически активных адипокинов, принимающих участие в иммуноассоциированных процессах и воспалении [45]. Резистин известен своей способностью стимулировать продукцию таких провоспалительных медиаторов, вовлечённых в патогенез псориаза, как TNF- α , IL-6, IL-12, CXCL8 [46]. В недавних исследованиях было продемонстрировано, что концентрации циркулирующих адипокинов выше у пациентов с псориазом, что доказывает патофизиологическую взаимосвязь между развитием псориазических

высыпаний и метаболическими изменениями [47–49]. Японские исследователи сообщают о более высоком уровне резистина в плазме крови у больных псориазом ($n=62$; $14,8 \pm 2,1$ нг/мл) в сравнении со здоровыми донорами ($n=58$; $7,3 \pm 1,9$ нг/мл). По мнению авторов, существует положительная корреляция между уровнем резистина в плазме и PASI: по мере очищения кожи от высыпаний в ходе применения местных средств и УФБ уровень резистина снижался [50]. Аналогичные данные были получены К. Kawashima и соавт. [51], а также А. Kyriakou и соавт. [52] в результате проведённого метаанализа.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПУВА И УФБ

Эффективность ПУВА-терапии обусловлена глубоким проникновением УФ-лучей и их взаимодействием с фотосенсибилизатором, однако это нередко является причиной развития побочных эффектов. Так, из 30 больных, получивших полный курс ПУВА, в 65% случаев развились нежелательные реакции, связанные как с УФ-излучением, так и с приёмом фотосенсибилизатора: сухость и зуд (43,3%), эритема 1-й степени (40%), диарея и рвота (33%), пигментация (16,7%), обострение псориаза (13,3%), повышение уровня билирубина (3%) [53].

Иранские дерматологи обследовали 128 пациентов, получавших ПУВА. Наиболее часто встречаемым ранним побочным эффектом был зуд (34,3%), реже телеангиэктазии (0,7%). У одного пациента через несколько лет развился плоскоклеточный рак кожи, однако в данном случае в анамнезе отмечено также длительное применение канцерогенных препаратов. Такие побочные эффекты, как сухость кожи, зуд, эритема, жжение, чаще возникали при низких дозах УФА; дерматит, сильная боль в конечностях и акне — при средних, лентиги, гипертрихоз и лихеноидные высыпания — при высоких дозах [54].

Масштабное исследование недавно было проведено в университетском госпитале Аликанте (Испания). За 13 лет ПУВА-терапия была назначена 44 пациентам с бляшечным псориазом, из них побочные эффекты развились в 20,5% случаев (эритема — в 6,8%, гиперпигментация — в 2,3%, зуд — в 4,5%, фотодерматит — в 2,3%). Узкополосную УФБ-терапию за указанный период получили 755 человек, побочные эффекты отмечались у 136 (18%) из них: эритема — в 9,1% случаев, гиперпигментация — в 5%, зуд — в 1,2%, фотодерматит — в 0,3%. Согласно полученным X. Chen и соавт. [55] данным, риск развития побочных эффектов на 30% ниже при терапии УФБ, чем при ПУВА. Рядом авторов установлено, что процент досрочно прекративших УФБ-терапию ввиду развития нежелательных явлений существенно ниже, чем при ПУВА, и составляет от 24% [56] до 32% [57].

По данным отечественных авторов [58], наиболее частым ближайшим побочным эффектом ПУВА и узкополосной (311 нм) фототерапии является развитие эритемы во время лечения. Проведение многокурсовой ПУВА-терапии вызывает развитие лентиги у 78,4% больных, актинического эластоза — у 39,2%, ретикулярного себорейного кератоза — у 11,7%, диффузной необратимой гиперпигментации — у 49%, крапчатой пигментации — у 5,9%, телеангиэктазий — у 11,7%, венозных сосудистых пятен — у 9,8%. Многокурсовая узкополосная (311 нм) фототерапия приводит к развитию только актинического эластоза (15% больных).

Наиболее дискуссионным вопросом остаётся возможное развитие рака кожи как отдалённого побочного эффекта фототерапии. По данным J. Schulman и соавт. [59], в результате экспозиции УФА образуются высокомутатогенные фотопродукты, разрушающие ДНК путём внедрения в неё фотосенсибилизатора. По мнению авторов, развитию онкогенной трансформации способствуют мутации в генах, регулирующих апоптоз, клеточный цикл и механизмы генетической репарации.

Обеспокоенность возможной канцерогенностью фотосенсибилизатора при ПУВА привела к широкому распространению УФБ-терапии, для проведения которой не требуется предварительного приёма фотосенсибилизаторов. Так, в Испании было проведено исследование с участием 234 пациентов, получавших ПУВА в период 1982–1996 гг. За время динамического наблюдения (до 2017 г.) у 10,3% был обнаружен немеланомный рак кожи, при этом базалиома встречалась в 1,5 раза чаще плоскоклеточного рака кожи [60]. Описан случай возникновения меланомы *in situ* через 10 лет после проведения ПУВА с общей дозой 372 Дж/см². Авторы также наблюдали развитие 7 базальноклеточных карцином и 1 случая плоскоклеточного рака кожи через 28 лет после первого сеанса ПУВА (всего было получено 1327 сеансов ПУВА, кумулятивная доза составила 4146 Дж/см²) [61]. По результатам анализа E. Archier и соавт. [62] 45 крупных исследований, выявлено, что риск развития плоскоклеточного рака увеличивается с количеством процедур, сохраняется после прекращения лечения, а локализация новообразований не зависит от факта облучённости участка кожи. Повышенный риск развития базалиомы наблюдался у пациентов, получивших более 100 сеансов ПУВА.

В отличие от ПУВА-терапии основным преимуществом УФБ-терапии является отсутствие какого-либо риска развития фотоканцерогенеза. Так, исследование, в которое вошли 3867 пациентов, проходивших УФБ-терапию 311 нм за 5 и более лет до этого, показало отсутствие какой-либо ассоциации между проведённой фототерапией и последующим возникновением немеланомного рака кожи или меланомы [63]. Вместе с тем, К.В. Смирнов [64] сообщает об отсутствии канцерогенного

эффекта многокурсовой ПУВА-терапии при соблюдении правил подбора дозы УФА и избегании пациентами бесконтрольной гелиоталассотерапии во время отдыха на юге. По результатам исследования М.Б. Жиловой [58], из 106 больных псориазом, длительно получавших фототерапию, у одного развился плоскоклеточный ороговевающий рак кожи после многокурсовой ПУВА-терапии (более 500 процедур) и ещё у одного — меланомы кожи после 132 процедур УФБ-311 терапии, однако в данном случае пациент подвергся избыточной инсоляции в естественных условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время, несмотря на стремительное развитие генно-инженерной биологической терапии и непрекращающееся появление новых таргетных препаратов, постепенно вытесняющих фототерапию, ПУВА и узкополосная УФБ-терапия по-прежнему продолжают занимать свою важную нишу в лечении среднетяжёлого и тяжёлого псориаза и входят во все мировые клинические рекомендации благодаря доказанной эффективности, безопасности и низкой стоимости.

Проведённый анализ литературы свидетельствует о противоречивых данных в отношении потенциального канцерогенного действия фототерапии, особенно многократных курсов, в связи с чем требуются долгосрочные исследования в этом направлении. Значительный интерес представляет поиск новых биомаркеров псориаза, которые бы позволили точно и своевременно проводить оценку результативности и, при необходимости, коррекцию лечения, что позволит быстрее достигать желаемого эффекта и, как следствие, повышать качество жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

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

Вклад авторов. Е.М. Анпилогова, О.С. Яцкова — поисково-аналитическая работа, написание статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The analytical research was carried out at the expense of the author's team.

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

Authors' contribution. E.M. Anpilogova, O.S. Yazkova — 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.

ЛИТЕРАТУРА

- Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза // ПМЖ. 2015. Т. 23, № 9. С. 483–484.
- Boehncke W.H., Schön M.P. Psoriasis // *Lancet*. 2015. Vol. 386, N 9997. P. 983–994. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Заболеваемость всего населения России в 2020 году. Статистические материалы. Часть 1. Москва, 2021. С. 111–112.
- Elmets C.A., Lim H.W., Stoff B., et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 81, N 3. P. 775–804. doi: 10.1016/j.jaad.2019.04.042
- Racz E., Prens E. Phototherapy of psoriasis, a chronic inflammatory skin disease // *Adv Exp Med Biol*. 2017. Vol. 996. P. 287–294. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_24
- Cević R., Pasić A., Lipozencić J., et al. Antiproliferative, antiangiogenic and apoptotic effect of photochemotherapy (PUVA) in psoriasis patients // *Coll Antropol*. 2007. Vol. 31, N 2. P. 551–556.
- Johnson R., Staiano-Coico L., Austin L., et al. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes // *Photochem Photobiol*. 1996. Vol. 63, N 5. P. 566–571. doi: 10.1111/j.1751-1097.1996.tb05657.x
- Cević R., Pasić A., Lipozencić J., et al. Antiproliferative, antiangiogenic and apoptotic effect of photochemotherapy (PUVA) in psoriasis patients // *Coll Antropol*. 2007. Vol. 31, N 2. P. 551–556.
- Ravić-Nikolić A., Radosavljević G., Jovanović I., et al. Systemic photochemotherapy decreases the expression of IFN- γ , IL-12p40 and IL-23p19 in psoriatic plaques // *Eur J Dermatol*. 2011. Vol. 21, N 1. P. 53–57. doi: 10.1684/ejd.2010.1199
- Furuhashi T., Saito C., Torii K., et al. Photo(chemo)therapy reduces circulating Th17 cells and restores circulating regulatory T cells in psoriasis // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 1. P. e54895. doi: 10.1371/journal.pone.0054895
- Coimbra S., Oliveira H., Reis F., et al. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- α levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy // *Br J Dermatol*. 2010. Vol. 163, N 6. P. 1282–1290. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09992.x
- Hönigsmann H., Schwarz T. Ultraviolet therapy. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (editors). *Dermatology*. 3rd ed. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier, 2012. P. 2219–2235.
- Khan A., Bai H., Liu E., et al. Protective effect of neferine against UV-B-mediated oxidative damage in human epidermal keratinocytes // *J Dermatolog Treat*. 2018. Vol. 29, N 7. P. 733–741. doi: 10.1080/09546634.2018.1441490
- Landeck L., Jakasa I., Dapic I., et al. The effect of epidermal levels of urocanic acid on 25-hydroxyvitamin D synthesis and inflammatory mediators upon narrowband UVB irradiation // *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016. Vol. 32, N 4. P. 214–223. doi: 10.1111/phpp.12249
- Охлопков В.А., Полещук Е.И., Репина Т.В., Чермошенцев А.А. Влияние узкополосной терапии 311 нм на уровень поврежденности ДНК моноклеарных клеток крови у больных псориазом // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017. Т. 20, № 2. С. 115. doi: 10.17816/dv37315
- Владимиров В.В., Олисова О.Ю., Талыбова А.М. Влияние узкополосной фототерапии на пролиферативную активность при псориазе // *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2011. № 6. С. 42.
- Breuckmann F., von Kobyletzki G., Avermaete A., et al. Mechanisms of apoptosis: UVA1-induced immediate and UVB-induced delayed apoptosis in human T cells in vitro // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003. Vol. 17, N 4. P. 418–429. doi: 10.1046/j.1468-3083.2003.00761.x
- Prasad R., Katiyar S. Prostaglandin E2 Promotes UV radiation-induced immune suppression through DNA hypermethylation // *Neoplasia*. 2013. Vol. 15, N 7. P. 795–804. doi: 10.1593/neo.13424
- Van T.N., Van T.H., Minh P.P., et al. Efficacy of narrow — band UVB phototherapy versus PUVA chemophototherapy for psoriasis in vietnamese patients // *Open Access Maced J Med Sci*. 2019. Vol. 7, N 2. P. 227–230. doi: 10.3889/oamjms.2019.057
- Tahir R., Mujtaba G. Comparative efficacy of psoralen — UVA photochemotherapy versus narrow band UVB phototherapy in the treatment of psoriasis // *J Coll Physicians Surg Pak*. 2004. Vol. 14, N 10. P. 593–595. doi: 10.2004/JCPS.593595
- Yones S.S., Palmer R.A., Garibaldinos T.T., Hawk J.L. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy // *Arch Dermatol*. 2006. Vol. 142, N 7. P. 836–842. doi: 10.1001/archderm.142.7.836
- Banerjee S., Das S., Roy A.K., Ghoshal L. Comparative effectiveness and safety of methotrexate versus PUVA in severe chronic stable plaque psoriasis // *Indian J Dermatol*. 2021. Vol. 66, N 4. P. 371–377. doi: 10.4103/ijd.IJD_492_20
- Inzinger M., Heschl B., Weger W., et al. Efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy vs. biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry // *Br J Dermatol*. 2011. Vol. 165, N 3. P. 640–645. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10396.x
- Noe M.H., Wan M.T., Shin D.B., et al. Patient-reported outcomes of adalimumab, phototherapy, and placebo in the vascular inflammation in psoriasis trial: a randomized controlled study // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 81, N 4. P. 923–930. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.080
- Hsu K., Champaiboon C., Guenther B.D., et al. Anti-infective protective properties of S100 calgranulins // *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2009. Vol. 8, N 4. P. 290–305. doi: 10.2174/187152309789838975

26. Perera C., McNeil H.P., Geczy C.L. S100 Calgranulins in inflammatory arthritis // *Immunol Cell Biol.* 2010. Vol. 88, N 1. P. 41–49. doi: 10.1038/icb.2009.88
27. Eckert R.L., Broome A.M., Ruse M., et al. S100 proteins in the epidermis // *J Invest Dermatol.* 2004. Vol. 123, N 1. P. 23–33. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.22719.x
28. Chimenti M.S., Triggianese P., Botti E., et al. S100A8/A9 in psoriatic plaques from patients with psoriatic arthritis // *J Int Med Res.* 2016. Vol. 44, N 1, Suppl. P. 33–37. doi: 10.1177/0300060515598900
29. Racz E., Prens E.P., Kurek D., et al. Effective treatment of psoriasis with narrow-band UVB phototherapy is linked to suppression of the IFN and Th17 pathways // *J Invest Dermatol.* 2011. Vol. 131, N 7. P. 1547–1558. doi: 10.1038/jid.2011.53
30. Benoit S., Toksoy A., Ahlmann M., et al. Elevated serum levels of calcium-binding S100 proteins A8 and A9 reflect disease activity and abnormal differentiation of keratinocytes in psoriasis // *Br J Dermatol.* 2006. Vol. 155, N 1. P. 62–66. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07198.x
31. Hansson C., Eriksson C., Alenius G.M. S-calprotectin (S100A8/S100A9): a potential marker of inflammation in patients with psoriatic arthritis // *J Immunol Res.* 2014. Vol. 2014. P. 696415. doi: 10.1155/2014/696415
32. Aochi S., Tsuji K., Sakaguchi M., et al. Markedly elevated serum levels of calcium-binding S100A8/A9 proteins in psoriatic arthritis are due to activated monocytes/macrophages // *J Am Acad Dermatol.* 2011. Vol. 64, N 5. P. 879–887. doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.049
33. Duvetorp A., Söderman J., Assarsson M., et al. Observational study on Swedish plaque psoriasis patients receiving narrowband-UVB treatment show decreased S100A8/A9 protein and gene expression levels in lesional psoriasis skin but no effect on S100A8/A9 protein levels in serum // *PLoS One.* 2019. Vol. 14, N 3. P. e0213344. doi: 10.1371/journal.pone.0213344
34. Aizawa N., Ishiui Y., Tominaga M., et al. Relationship between the degrees of itch and serum lipocalin-2 levels in patients with psoriasis // *J Immunol Res.* 2019. Vol. 2019. P. 8171373. doi: 10.1155/2019/8171373
35. Lin H.H., Liao C.J., Lee Y.C., et al. Lipocalin-2-induced cytokine production enhances endometrial carcinoma cell survival and migration // *Int J Biol Sci.* 2011. Vol. 7, N 1. P. 74–86. doi: 10.7150/ijbs.774
36. Romani J., Caixàs A., Ceperuelo-Mallafre V., et al. Circulating levels of lipocalin-2 and retinol-binding protein-4 are increased in psoriatic patients and correlated with baseline PASI // *Arch Dermatol Res.* 2013. Vol. 305, N 2. P. 105–112. doi: 10.1007/s00403-012-1306-5
37. Wolk K., Frambach Y., Jacobi A., et al. Increased levels of lipocalin 2 in palmoplantar pustular psoriasis // *J Dermatol Sci.* 2018 Apr. Vol. 90, N 1. P. 68–74. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.12.018
38. Shao S., Cao T., Jin L., et al. Increased lipocalin-2 contributes to the pathogenesis of psoriasis by modulating neutrophil chemotaxis and cytokine secretion // *J Invest Dermatol.* 2016. Vol. 136, N 7. P. 1418–1428. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.002
39. Hau C.S., Kanda N., Tada Y., et al. Lipocalin-2 exacerbates psoriasiform skin inflammation by augmenting T-helper 17 response // *J Dermatol.* 2016. Vol. 43, N 7. P. 785–794. doi: 10.1111/1346-8138.13227
40. Colak S., Omma A., Sandikci S.C., et al. Vaspin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin and apolipoprotein levels in patients with psoriatic arthritis // *Bratisl Lek Listy.* 2019. Vol. 120, N 1. P. 65–69. doi: 10.4149/BLL_2019_010
41. Ferreira M.C., Whibley N., Mamo A.J., et al. Interleukin-17-induced protein lipocalin 2 is dispensable for immunity to oral candidiasis // *Infect Immun.* 2014. Vol. 82, N 3. P. 1030–1035. doi: 10.1128/IAI.01389-13
42. Wang D., Fang L., Pan G. Association of serum lipocalin-2 concentrations with psoriasis and psoriatic arthritis: an updated meta-analysis // *Dis Markers.* 2019. Vol. 2019. P. 7361826. doi: 10.1155/2019/7361826
43. Koch A., Gressner O.A., Sanson E., et al. Serum resistin levels in critically ill patients are associated with inflammation, organ dysfunction and metabolism and may predict survival of non-septic patients // *Crit Care.* 2009. Vol. 13, N 3. P. R95. doi: 10.1186/cc7925
44. Maillard V., Froment P., Rame C., et al. Expression and effect of resistin on bovine and rat granulosa cell steroidogenesis and proliferation // *Reproduction.* 2011. Vol. 141, N 4. P. 467–479. doi: 10.1530/REP-10-0419
45. Axelsson J., Heimbürger O., Lindholm B., et al. Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines // *J Renal Nutr.* 2005. Vol. 15, N 1. P. 131–136. doi: 10.1053/j.jrn.2004.09.034
46. Versini M., Jeandel P.Y., Rosenthal E., et al. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander // *Autoimmun Rev.* 2014. Vol. 13, N 9. P. 981–1000. doi: 10.1016/j.autrev.2014.07.001
47. Huang H., Shen E., Tang S., et al. Increased serum resistin levels correlate with psoriasis: a meta-analysis // *Lipids Health Dis.* 2015. Vol. 14. P. 44. doi: 10.1186/s12944-015-0039-9
48. Zhu K.J., Shi G., Zhang C., et al. Adiponectin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis // *J Dermatol.* 2013. Vol. 40. P. 438–442. doi: 10.1111/1346-8138.12121
49. Zhu K.J., Zhang C., Li M., et al. Leptin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis // *Clin Exp Dermatol.* 2013. Vol. 38, N 5. P. 478–483. doi: 10.1111/ced.12171
50. Takahashi H., Tsuji H., Honma M., et al. Increased plasma resistin and decreased omentin levels in Japanese patients with psoriasis // *Arch Dermatol Res.* 2013. Vol. 305, N 2. P. 113–136. doi: 10.1007/s00403-012-1310-9
51. Kawashima K., Torii K., Furuhashi T., et al. Phototherapy reduces serum resistin levels in psoriasis patients // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011. Vol. 27, N 3. P. 152–155. doi: 10.1111/j.1600-0781.2011.00575.x
52. Kyriakou A., Patsatsi A., Sotiriadis D., Goulis D.G. Effects of treatment for psoriasis on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin: a systematic review and meta-analysis // *Br J Dermatol.* 2018. Vol. 179, N 2. P. 273–281. doi: 10.1111/bjd.16437
53. Banerjee S., Das S., Roy A.K., Ghoshal L. Comparative effectiveness and safety of methotrexate versus PUVA in severe chronic stable plaque psoriasis // *Indian J Dermatol.* 2021. Vol. 66, N 4. P. 371–377. doi: 10.4103/ijd.IJD_492_20
54. Maleki M., Yazdanpanah M.J., Hamidi H., Jokar L. Evaluation of PUVA-induced skin side effects in patients referred to the imam reza hospital of mashhad in 2005–2007 // *Indian J Dermatol.* 2014. Vol. 59, N 2. P. 209. doi: 10.4103/0019-5154.127708
55. Chen X., Yang M., Cheng Y., et al. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis //

Cochrane Database Syst Rev. 2013. Vol. 10. P. CD009481. doi: 10.1002/14651858.CD009481.pub2

56. Schiener R., Brockow T., Franke A., et al. Bath PUVA and saltwater baths followed by UV-B phototherapy as treatments for psoriasis: a randomized controlled trial // *Arch Dermatol*. 2007. Vol. 143, N 5. P. 586–596. doi: 10.1001/archderm.143.5.586

57. Dawe R.S., Cameron H., Yule S., et al. A randomized controlled trial of narrowband ultraviolet B vs bath-psoralen plus ultraviolet A photochemo-therapy for psoriasis // *Br J Dermatol*. 2003. Vol. 148, N 6. P. 1194–1204. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05482.x

58. Жилова М.Б. Эффективность и безопасность многокурсовой фототерапии больных псориазом. Молекулярно-генетические факторы канцерогенного риска: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2015. 43 с.

59. Schulman J.M., Fisher D.E. Indoor ultraviolet tanning and skin cancer: health risks and opportunities // *Curr Opin Oncol*. 2009. Vol. 21, N 2. P. 144–149. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283252fc5

60. Salvador J.M., Perez-Ferriols A., Alegre de Miquel V., et al. Incidence of non-melanoma skin cancer in patients treated

with psoralen and ultraviolet A therapy // *Med Clin (Barc)*. 2019. Vol. 152, N 12. P. 488–492. doi: 10.1016/j.medcli.2018.09.018

61. Maiorano A., Simone C., Perino F. Melanoma and non-melanoma skin cancer in psoriatic patients treated with high-dose phototherapy // *J Dermatological Treatment*. 2016. Vol. 27, N 5. P. 443–447. doi: 10.3109/09546634.2015.1133882

62. Archier E., Devaux S., Castela E., et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012. Vol. 26, Suppl 3. P. 22–31. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04520.x

63. Hearn R.M., Kerr A.C., Rahim K.F., et al. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy // *Br J Dermatol*. 2008. Vol. 159, N 4. P. 931–935. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08776.x

64. Смирнов К.В. Отдаленные результаты ПУВА-терапии при псориазе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2008. 29 с.

REFERENCES

1. Olisova OY, Teplyuk NP, Pinegin VB. Modern methodes of psoriasis treatment. *Russ J Med*. 2015;(9):483–486. (In Russ).

2. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983–994. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7

3. Ministry of Health of Russian Federation. The incidence of Russian population in 2020. Statistical data. Part 1. Moscow; 2021. P. 111–112. (In Russ).

4. Elmets CA, Lim HW, Stoff B, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):775–804. doi: 10.1016/j.jaad.2019.04.042

5. Racz E, Prens E. Phototherapy of psoriasis, a chronic inflammatory skin disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:287–294. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_24

6. Ceović R, Pasić A, Lipozencić J, et al. Antiproliferative, antiangiogenic and apoptotic effect of photochemotherapy (PUVA) in psoriasis patients. *Coll Antropol*. 2007;31(2):551–556.

7. Johnson R, Staiano-Coico L, Austin L, et al. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes // *Photochem Photobiol*. 1996;63(5):566–571. doi: 10.1111/j.1751-1097.1996.tb05657.x

8. Ceović R, Pasić A, Lipozencić J, et al. Antiproliferative, antiangiogenic and apoptotic effect of photochemotherapy (PUVA) in psoriasis patients. *Coll Antropol*. 2007;31(2):551–556.

9. Ravić-Nikolić A, Radosavljević G, Jovanović I, et al. Systemic photochemotherapy decreases the expression of IFN- γ , IL-12p40 and IL-23p19 in psoriatic plaques. *Eur J Dermatol*. 2011;21(1):53–57. doi: 10.1684/ejd.2010.1199

10. Furuhashi T, Saito C, Torii K, et al. Photo(chemo)therapy reduces circulating Th17 cells and restores circulating regulatory T cells in psoriasis. *PLoS One*. 2013;8(1):e54895. doi: 10.1371/journal.pone.0054895

11. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- α levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband

ultraviolet B therapy. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1282–1290. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09992.x

12. Hönigsmann H, Schwarz T. Ultraviolet therapy. In: Bologna 12. JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (editors). *Dermatology*. 3rd ed. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier; 2012. P. 2219–2235.

13. Khan A, Bai H, Liu E, et al. Protective effect of neferine against UV-B-mediated oxidative damage in human epidermal keratinocytes. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(7):733–741. doi: 10.1080/09546634.2018.1441490

14. Landeck L, Jakasa I, Dapic I, et al. The effect of epidermal levels of urocanic acid on 25-hydroxyvitamin D synthesis and inflammatory mediators upon narrowband UVB irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016;32(4):214–223. doi: 10.1111/phpp.12249

15. Okhlopkov VA, Poleshchuk EI, Repina TV, Chermoshentsev AA. Influence of narrowband 311 nm phototherapy on the level of DNA's damage of molecular blood cells in psoriasis patients. *Russ J Skin Venereal Diseases*. 2017;20(2):115. (In Russ). doi: 10.17816/dv37315

16. Vladimirov VV, Olisova OY, Talybova AM. Influence of narrowband phototherapy on proliferative activity in psoriasis. *Experimental Clin Dermatol Kosmetol*. 2011;(6):42. (In Russ).

17. Breuckmann F, von Kobyletzki G, Avermaete A, et al. Mechanisms of apoptosis: UVA1-induced immediate and UVB-induced delayed apoptosis in human T cells in vitro. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17(4):418–429. doi: 10.1046/j.1468-3083.2003.00761.x

18. Prasad R, Katiyar S. Prostaglandin E2 Promotes UV radiation-induced immune suppression through DNA hypermethylation. *Neoplasia*. 2013;15(7):795–804. doi: 10.1593/neo.13424

19. Van TN, Van TH, Minh PP, et al. Efficacy of narrow — band UVB phototherapy versus PUVA chemophototherapy for psoriasis in vietnamese patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(2):227–230. doi: 10.3889/oamjms.2019.057

20. Tahir R, Muftaba G. Comparative efficacy of psoralen — UVA photochemotherapy versus narrow band UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2004;14(10):593–595. doi: 10.2004/JCPS.593595

21. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JL. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol*. 2006;142(7):836–842. doi: 10.1001/archderm.142.7.836
22. Banerjee S, Das S, Roy AK, Ghoshal L. Comparative effectiveness and safety of methotrexate versus PUVA in severe chronic stable plaque psoriasis. *Indian J Dermatol*. 2021;66(4):371–377. doi: 10.4103/ijid.IJD_492_20
23. Inzinger M, Heschl B, Weger W, et al. Efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy vs. biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):640–645. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10396.x
24. Noe MH, Wan MT, Shin DB, et al. Patient-reported outcomes of adalimumab, phototherapy, and placebo in the Vascular Inflammation in Psoriasis Trial: a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):923–930. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.080
25. Hsu K, Champaiboon C, Guenther BD, et al. Anti-Infective Protective Properties of S100 Calgranulins. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2009;8(4):290–305. doi: 10.2174/187152309789838975
26. Perera C, McNeil HP, Geczy CL. S100 Calgranulins in inflammatory arthritis. *Immunol Cell Biol*. 2010;88(1):41–49. doi: 10.1038/icb.2009.88
27. Eckert RL, Broome AM, Ruse M, et al. S100 proteins in the epidermis. *J Invest Dermatol*. 2004;123(1):23–33. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.22719.x
28. Chimenti MS, Triggianese P, Botti E, et al. S100A8/A9 in psoriatic plaques from patients with psoriatic arthritis. *J Int Med Res*. 2016;44(1 Suppl):33–37. doi: 10.1177/0300060515598900
29. Racz E, Prens EP, Kurek D, et al. Effective treatment of psoriasis with narrow-band UVB phototherapy is linked to suppression of the IFN and Th17 pathways. *J Invest Dermatol*. 2011;131(7):1547–1558. doi: 10.1038/jid.2011.53
30. Benoit S, Toksoy A, Ahlmann M, et al. Elevated serum levels of calcium-binding S100 proteins A8 and A9 reflect disease activity and abnormal differentiation of keratinocytes in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006;155(1):62–66. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07198.x
31. Hansson C, Eriksson C, Alenius GM. S-calprotectin (S100A8/S100A9): a potential marker of inflammation in patients with psoriatic arthritis. *J Immunol Res*. 2014;2014:696415. doi: 10.1155/2014/696415
32. Aochi S, Tsuji K, Sakaguchi M, et al. Markedly elevated serum levels of calcium-binding S100A8/A9 proteins in psoriatic arthritis are due to activated monocytes/macrophages. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(5):879–887. doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.049
33. Duvertorp A, Söderman J, Assarsson M, et al. Observational study on Swedish plaque psoriasis patients receiving narrowband-UVB treatment show decreased S100A8/A9 protein and gene expression levels in lesional psoriasis skin but no effect on S100A8/A9 protein levels in serum. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213344. doi: 10.1371/journal.pone.0213344
34. Aizawa N, Ishiiji Y, Tominaga M, et al. Relationship between the degrees of itch and serum lipocalin-2 levels in patients with psoriasis. *J Immunol Res*. 2019;2019:8171373. doi: 10.1155/2019/8171373
35. Lin HH, Liao CJ, Lee YC, et al. Lipocalin-2-induced cytokine production enhances endometrial carcinoma cell survival and migration. *Int J Biol Sci*. 2011;7(1):74–86. doi: 10.7150/ijbs.7.74
36. Romani J, Caixàs A, Ceperuelo-Mallafre V, et al. Circulating levels of lipocalin-2 and retinol-binding protein-4 are increased in psoriatic patients and correlated with baseline PASI. *Arch Dermatol Res*. 2013;305(2):105–112. doi: 10.1007/s00403-012-1306-5
37. Wolk K, Frambach Y, Jacobi A, et al. Increased levels of lipocalin 2 in palmoplantar pustular psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2018;90(1):68–74. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.12.018
38. Shao S, Cao T, Jin L, et al. Increased lipocalin-2 contributes to the pathogenesis of psoriasis by modulating neutrophil chemotaxis and cytokine secretion. *J Invest Dermatol*. 2016;136(7):1418–1428. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.002
39. Hau CS, Kanda N, Tada Y, et al. Lipocalin-2 exacerbates psoriasiform skin inflammation by augmenting T-helper 17 response. *J Dermatol*. 2016;43(7):785–94. doi: 10.1111/1346-8138.13227
40. Colak S, Omma A, Sandikci SC, et al. Vaspin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin and apolipoprotein levels in patients with psoriatic arthritis. *Bratisl Lek Listy*. 2019;120(1):65–69. doi: 10.4149/BLL_2019_010
41. Ferreira MC, Whibley N, Mamo AJ, et al. Interleukin-17-induced protein lipocalin 2 is dispensable for immunity to oral candidiasis. *Infect Immun*. 2014;82(3):1030–1035. doi: 10.1128/IAI.01389-13
42. Wang D, Fang L, Pan G. Association of serum lipocalin-2 concentrations with psoriasis and psoriatic arthritis: an updated meta-analysis. *Dis Markers*. 2019;2019:7361826. doi: 10.1155/2019/7361826
43. Koch A, Gressner OA, Sanson E, et al. Serum resistin levels in critically ill patients are associated with inflammation, organ dysfunction and metabolism and may predict survival of non-septic patients. *Crit Care*. 2009;13(3):R95. doi: 10.1186/cc7925
44. Maillard V, Froment P, Rame C, et al. Expression and effect of resistin on bovine and rat granulosa cell steroidogenesis and proliferation. *Reproduction*. 2011;141(4):467–479. doi: 10.1530/REP-10-0419
45. Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. *J Renal Nutr*. 2005;15(1):131–136. doi: 10.1053/j.jrn.2004.09.034
46. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, et al. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev*. 2014;13(9):981–1000. doi: 10.1016/j.autrev.2014.07.001
47. Huang H, Shen E, Tang S, et al. Increased serum resistin levels correlate with psoriasis: a meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2015;14:44. doi: 10.1186/s12944-015-0039-9
48. Zhu KJ, Shi G, Zhang C, et al. Adiponectin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis. *J Dermatol*. 2013;40:438–442. doi: 10.1111/1346-8138.12121
49. Zhu KJ, Zhang C, Li M, et al. Leptin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(5):478–483. doi: 10.1111/ced.12171
50. Takahashi H, Tsuji H, Honma M, et al. Increased plasma resistin and decreased omentin levels in Japanese patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2013;305(2):113–136. doi: 10.1007/s00403-012-1310-9
51. Kawashima K, Torii K, Furuhashi T, et al. Phototherapy reduces serum resistin levels in psoriasis patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(3):152–155. doi: 10.1111/j.1600-0781.2011.00575.x
52. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, Goulis DG. Effects of treatment for psoriasis on circulating levels of leptin, adiponectin

and resinstin: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):273–281. doi: 10.1111/bjd.16437

53. Banerjee S, Das S, Roy AK, Ghoshal L. Comparative effectiveness and safety of methotrexate versus puva in severe chronic stable plaque psoriasis. *Indian J Dermatol*. 2021;66(4):371–377. doi: 10.4103/ijd.IJD_492_20

54. Maleki M, Yazdanpanah MJ, Hamidi H, Jokar L. Evaluation of PUVA-induced skin side effects in patients referred to the imam reza hospital of mashhad in 2005–2007. *Indian J Dermatol*. 2014;59(2):209. doi: 10.4103/0019-5154.127708

55. Chen X, Yang M, Cheng Y, et al. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD009481. doi: 10.1002/14651858.CD009481.pub2

56. Schiener R, Brockow T, Franke A, et al. Bath PUVA and saltwater baths followed by UV-B phototherapy as treatments for psoriasis: a randomized controlled trial. *Arch Dermatol*. 2007;143(5):586–596. doi: 10.1001/archderm.143.5.586

57. Dawe RS, Cameron H, Yule S, et al. A randomized controlled trial of narrowband ultraviolet B vs bath-psoralen plus ultraviolet A photochemo- therapy for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2003;148(6):1194–1204. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05482.x

58. Zhilova MB. Efficacy and safety of multiple courses of phototherapy for psoriasis. Molecular-genetics aspects

of cancerogenic risk [dissertation abstract]. Moscow; 2015. 43 p. (In Russ).

59. Schulman JM, Fisher DE. Indoor ultraviolet tanning and skin cancer: health risks and opportunities. *Curr Opin Oncol*. 2009;21(2):144–149. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283252fc5

60. Salvador JM, Perez-Ferriols A, Alegre de Miquel V, et al. Incidence of non-melanoma skin cancer in patients treated with psoralen and ultraviolet A therapy. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(12):488–492. doi: 10.1016/j.medcli.2018.09.018

61. Maiorano A, Simone C, Perino F. Melanoma and non-melanoma skin cancer in psoriatic patients treated with high-dose phototherapy. *J Dermatological Treatment*. 2016;27(5):443–447. doi: 10.3109/09546634.2015.1133882

62. Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Carcinogenic risks of Psoralen UV-A therapy and Narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(Suppl 3):22–31. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04520.x

63. Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, et al. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol*. 2008;159(4):931–935. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08776.x

64. Smirnov KV. Long-term results of PUVA-therapy in psoriasis [dissertation abstract]. Moscow; 2008. 29 p. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Анпилогова Екатерина Михайловна;**

адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-5838>;

eLibrary SPIN: 8499-0506;

e-mail: truelass@hotmail.com

Яцкова Ольга Сергеевна, к.м.н.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9644-4778>;

e-mail: olesha230808@mail.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 S. Yazkova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9644-4778>;

e-mail: olesha230808@mail.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105743>

Обзор

Сочетание актинической, гипертрофической и типичной форм красного плоского лишая у одного пациента

С.Н. Щава, И.Н. Иванова, Е.А. Сердюкова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Красный плоский лишай — хронически протекающий дерматоз мультифакториальной природы, для которого характерно появление плоских полигональных зудящих папул на коже и слизистых оболочках. Дерматоз часто ассоциирован с сахарным диабетом и заболеваниями желудочно-кишечного тракта, крайне редко — с онкологическими заболеваниями. Для лечения рекомендуются антималярийные препараты, обладающие фотозащитным, противовоспалительным, слабым иммунодепрессивным эффектом.

Актиническая и гипертрофическая формы красного плоского лишая относятся к атипичным формам заболевания. Актинический или тропический красный плоский лишай в Российской Федерации встречается очень редко, в основном в странах Среднего и Ближнего Востока, Средней Азии, Африки. Актиническая форма красного плоского лишая характеризуется локализацией на открытых участках кожи (лицо, шея). Для гипертрофической формы красного плоского лишая характерны папулы больших размеров с бугристой поверхностью, которые совсем не похожи на таковые при типичной форме. Редкая встречаемость дерматоза и необычная локализация приводят к затруднению постановки диагноза.

В статье приводится описание клинического случая сочетания актинической, гипертрофической и типичной форм красного плоского лишая у пациента, родившегося на Кавказе, но длительное время проживающего в России. Кожный процесс у пациента носил распространённый характер, был локализован по всему кожному покрову, включая лицо, шею, слизистые оболочки полости рта; свободными от высыпаний оставались лишь кожа ладоней и подошв. Сыпь была представлена плоскими папулами полигональной формы, синюшно-розового цвета, размером с чечевицу, и белесоватой сеткой Уикхема на поверхности.

Локализация на открытых участках кожи, сочетание с гипертрофическими папулами, работа на открытом воздухе, сильный зуд с экскориациями привели к неправильной постановке диагноза, а проводимая терапия не давала эффекта. Для уточнения диагноза было проведено гистологическое исследование, выявившее выраженный гиперкератоз, неравномерный гранулёз, массивный папилломатоз в сосочковом и подсосочковом слоях дермы (полосовидный умеренный инфильтрат из лимфоидных элементов, гистиоцитов, незначительный отёк, расширение сосудов). Адекватно подобранная медикаментозная терапия (дексаметазон внутримышечно; хлоропирамин внутримышечно; противомаларийное средство; никотиновая кислота; наружно дерматоловая мазь), а также сеансы иглорефлексотерапии вторым тормозным методом привели к улучшению состояния.

По завершении лечения пациенту рекомендованы фотозащитные наружные средства на открытые участки кожи и повторный курс акупунктуры.

Ключевые слова: актинический гипертрофический красный плоский лишай; лечение; акупунктура.

Для цитирования:

Щава С.Н., Иванова И.Н., Сердюкова Е.А. Сочетание актинической, гипертрофической и типичной форм красного плоского лишая у одного пациента // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022. Т. 25, № 1. С. 41–47. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105743>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105743>

Review

Combination of actinic, hypertrophic and typical forms of lichen planus in one patient

Svetlana N. Shchava, Irina N. Ivanova, Elena A. Serdyukova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

ABSTRACT

Lichen planus is a chronically occurring dermatosis of a multifactorial nature, which is characterized by the appearance of flat polygonal itchy papules on the skin and mucous membranes. Dermatoses are often associated with diabetes mellitus and diseases of the gastrointestinal tract, extremely rarely with oncological diseases. Antimalarial drugs with photoprotective, anti-inflammatory, weak immunosuppressive effect are recommended for treatment.

Actinic and hypertrophic forms of lichen planus are atypical forms of the disease. Actinic or tropical lichen planus is rare in the Russian Federation, mainly in the countries of the Middle and Near East, Central Asia, Africa. The actinic form of lichen planus is characterized by localization in open areas of the skin (face, neck). The hypertrophic form of lichen planus is characterized by large papules with a bumpy surface that do not look like a typical form. The rare occurrence of dermatosis and unusual localization leads to difficulty in making a diagnosis.

The article presents a clinical case of a combination of actinic, hypertrophic and typical forms of lichen planus in a patient born in the Caucasus, but having lived in Russia for a long time. The skin process in the patient was widespread, was localized throughout the skin, including the face, neck, mucous membranes of the oral cavity; only the skin of the palms and soles remained free from rashes. The rash was represented by flat polygonal papules, bluish-pink in color, the size of a lentil, and a whitish Wickham mesh on the surface.

Localization in open areas of the skin, combination with hypertrophic papules, outdoor work, severe itching with excoriations led to an incorrect diagnosis, and the ongoing therapy had no effect. To clarify the diagnosis, a histological examination was carried out, which revealed pronounced hyperkeratosis, uneven granulosis, massive papillomatosis, in the papillary and sub-papillary layers of the dermis (stripe-shaped moderate infiltrate of lymphoid elements, histiocytes, minor edema, vasodilation). Adequately selected drug therapy (dexamethasone intramuscularly; chloropyramine intramuscularly; antimalarial agent; nicotinic acid; external ointment dermatol), as well as acupuncture sessions with the second inhibitory method of therapy, led to an improvement in the patient's condition.

Upon completion of treatment, the patient is recommended photoprotective external agents on exposed skin and a repeated course of acupuncture.

Keywords: actinic hypertrophic lichen planus; treatment; acupuncture.

For citation:

Shchava SN, Ivanova IN, Serdyukova EA. Combination of actinic, hypertrophic and typical forms of lichen planus in one patient. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(1):41–47. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105743>

Received: 15.10.2021

Accepted: 16.01.2022

Published: 22.02.2022

ВВЕДЕНИЕ

Красный плоский лишай (КПЛ) — относительно распространённый хронически протекающий дерматоз мультифакториальной природы, для которого характерно появление плоских полигональных зудящих папул на коже и слизистых оболочках [1, 2]. Частота встречаемости данного дерматоза составляет от 0,5 до 1–5% населения, среди болезней слизистой оболочки полости рта — до 32,0% [3, 4]. Этиология заболевания остаётся неизвестной. В патогенезе чаще всего играют роль психосоматические расстройства, однако дерматоз часто связан с сахарным диабетом, заболеваниями желудочно-кишечного тракта и крайне редко с онкологическими заболеваниями [2, 5].

Классический КПЛ на коже туловища, конечностей проявляется плоскими полигональными блестящими папулами розовой, лиловой, коричневой окраски. На поверхности элементов часто наблюдается белесоватая сетка Уикхема. В полости рта жемчужно-белые папулезные элементы расположены по линии смыкания зубов, на языке, красной кайме губ в виде сетки, кружева, листьев папоротника [5, 6]. Высыпания КПЛ на коже сопровождаются мучительным зудом [5, 7]. Кроме классического КПЛ, различают также атипичные варианты заболевания: атрофический, гипертрофический, буллезный, пигментный, кольцевидный, эрозивно-язвенный, актинический (тропический, субтропический) [2, 5, 6]. Клиническая картина более редких вариантов КПЛ может значительно отличаться от классической формы, что порой приводит к трудностям диагностики. Например, гипертрофическая форма, которая встречается у 15% пациентов с КПЛ, характеризуется папулами и бляшками с бородавчатой поверхностью, розово-красного цвета, покрытыми небольшим количеством чешуек [8]. Очаги округлой или овальной формы с неровными краями и чёткими границами.

Понимание разнообразия особенностей КПЛ при его атипичных проявлениях важно для правильной и своевременной диагностики и выработки оптимальной тактики лечения [2, 6].

Согласно обобщённым данным [9], J.A. Fordyce в 1919 г. впервые описал актинический КПЛ, A. Dostrovsky и F. Sagher в 1949 г. представили описание его клинических проявлений и клинико-эпидемиологических особенностей. Тропический КПЛ встречается в основном в странах Среднего и Ближнего Востока, Средней Азии, Индокитая, Африки, Австралии, Америки и Новой Зеландии, редко — у жителей Кавказа и нетипичен для населения Европы [10–12]. Заболеваемость составляет 1 случай на 1 млн жителей в год [13]. Тропический КПЛ чаще встречается у женщин [7, 12]. Возраст пациентов, как правило, молодой [6, 14, 15]. Болеют преимущественно лица с тёмным фототипом кожи (как правило, от III до V) [13]. Отличием актинической

формы КПЛ от классического течения является локализация на коже лица, шеи, в том числе открытых участках кожи, подверженных инсоляции. Заболевание протекает хронически с рецидивами в летнее время года [12, 14, 16]. Клиническая картина характеризуется плоскими блестящими папулами буровато-синюшного цвета, часто кольцевидных очертаний, оставляющими вторичные пигментные пятна [7, 17, 18]. В отличие от классической формы, по мнению A.K. Tiwary [1], для актинического КПЛ нехарактерно вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек, отсутствуют феномен Кебнера и зуд. Описаны три формы тропического красного плоского лишая: кольцевидная, пигментная и дисхромическая [14, 15]. Для лечения рекомендуются антималярийные препараты, обладающие фотозащитным, противовоспалительным, слабым иммунодепрессивным эффектом.

В своей практике нам приходилось встречаться с развитием актинической формы КПЛ у студентов из южных регионов земного шара (Индии, Палестины, Узбекистана, Армении). Пациентов с гипертрофической формой КПЛ мы наблюдали чаще. Нами был описан один из клинических случаев веррукозной формы КПЛ и синдрома Фавра–Ракушо [19].

Приводим клинический случай сочетания нескольких форм КПЛ у пациента, родившегося на Кавказе, но проживающего в России.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Пациент А., 47 лет, гражданин Азербайджана, длительное время проживает в Волгоградской области.

Из анамнеза заболевания. Заболел 12 лет назад, когда впервые появились высыпания в области волосистой части головы, тыла кистей. По месту прежнего проживания неоднократно консультировался дерматовенерологом, где предполагали аллергический дерматит, по поводу чего получал местную глюкокортикоидную терапию без эффекта. Примерно 6 лет назад состояние больного резко ухудшилось: появились зудящие высыпания в области туловища, конечностей. Обращался к врачу, получал лечение, в том числе системными глюкокортикоидами, которые не давали эффекта. В связи с прогрессированием кожного процесса, сильным зудом, отсутствием эффекта от лечения пациент был госпитализирован в дерматовенерологическое отделение с диагнозом «Актинический ретикулоид».

Локальный статус. При осмотре кожный процесс носит распространённый характер, локализуется по всему кожному покрову, включая лицо, шею, слизистые оболочки полости рта; свободными от высыпаний являются кожа ладоней и подошв. Сыпь представлена плоскими папулами полигональной формы,

синюшно-розового цвета, размером с чечевицу, с белесоватой сеткой Уикхема на поверхности (рис. 1).

На лице в области лба папулы гипертрофированы, синюшно-розового цвета значительно выступают над поверхностью кожи, увеличены в размерах (рис. 2).

В области наружной поверхности локтевых суставов, тыльной поверхности кистей, на пояснице папулы

увеличены в размерах до горошины, бурого цвета, округлой формы с неровной поверхностью и нечёткими контурами; имеются участки лихенификации, эксфолиации, геморрагические корки (рис. 3, 4).

При осмотре слизистых оболочек полости рта имеются изменения в виде сетки Уикхема белого цвета в области твёрдого нёба и щёк.



Рис. 1. Пациент А., 47 лет, диагноз «Красный плоский лишай, типичная, актиническая и гипертрофическая форма». Плоские папулы полигональной формы, синюшно-розового цвета, размером с чечевицу, с белесоватой сеткой Уикхема по поверхности кожи живота.

Fig. 1. Patient A., 47 years old. Diagnosis: Lichen planus typical, actinic and hypertrophic forms. Flat polygonal papules, bluish-pink in color, the size of a lentil, with a whitish Wickham mesh on the surface of the skin of the abdomen.



Рис. 2. Тот же пациент. Гипертрофированные папулы, синюшно-розового цвета значительно выступают над поверхностью кожи, увеличены в размерах в области лба.

Fig. 2. The same patient. Hypertrophied papules, bluish-pink in color, protrude significantly above the surface of the skin, are enlarged in size in the forehead area.



Рис. 3. Тот же пациент. Папулы бурого цвета, размером с горошину, округлой формы с неровной поверхностью и нечёткими контурами в области поясницы.

Fig. 3. The same patient. Papules are brown in color, the size of a pea, rounded in shape with an uneven surface and indistinct contours in the lumbar region.



Рис. 4. Тот же пациент. Увеличенные в размере до горошины папулы бурого цвета, округлой формы, с неровной поверхностью и нечёткими контурами, эксфолиациями и геморрагическими корками в области наружной поверхности локтевых суставов.

Fig. 4. The same patient. Papules enlarged to the size of a pea are brown in color, rounded in shape, with an uneven surface and indistinct contours, excoriation and hemorrhagic crusts in the area of the outer surface of the elbow joints.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови без патологии.

При гистологическом исследовании в эпидермисе выявлены выраженный гиперкератоз, неравномерный гранулёз, массивный папилломатоз. В дерме в сосочковом и подсосочковом слое — полосовидный умеренный инфильтрат из лимфоидных элементов, гистиоцитов. В дерме незначительный отёк, расширение сосудов.

Заключение: гистологическая картина соответствует диагнозу «Красный плоский лишай» (рис. 5–7).

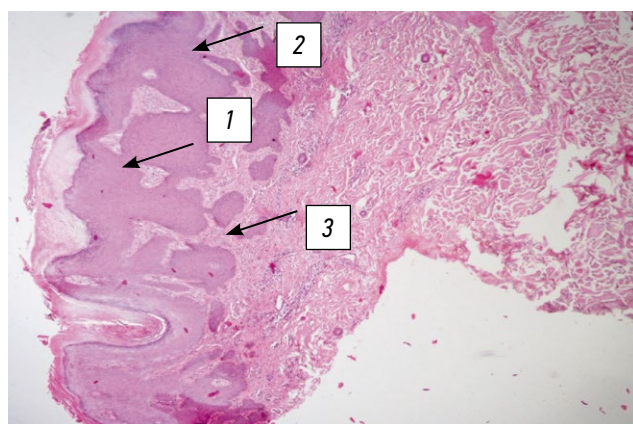


Рис. 5. Гистологическое исследование: выраженный гиперкератоз (1), неравномерный гранулёз (2) в эпидермисе, массивный папилломатоз (3). Окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$.

Fig. 5. Histological examination: pronounced hyperkeratosis (1), uneven granulosis (2) of the epidermis, massive papillomatosis (3). Staining with hematoxylin-eosin, $\times 100$.

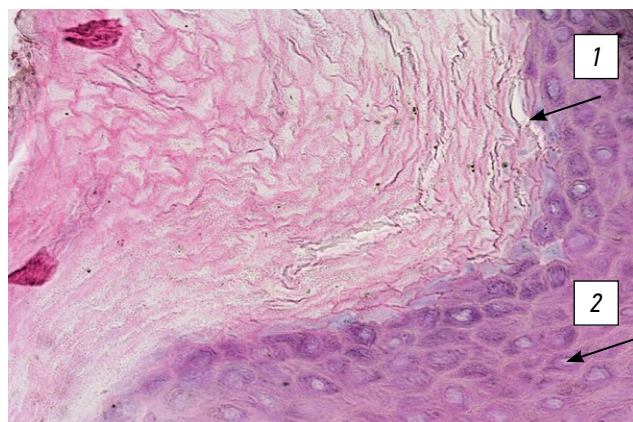


Рис. 6. Гистологическое исследование: выраженный гиперкератоз (1), неравномерный гранулёз (2) в эпидермисе. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 400$.

Fig. 6. Histological examination: pronounced hyperkeratosis (1), uneven granulosis (2) of the epidermis. Staining with hematoxylin-eosin, $\times 400$.

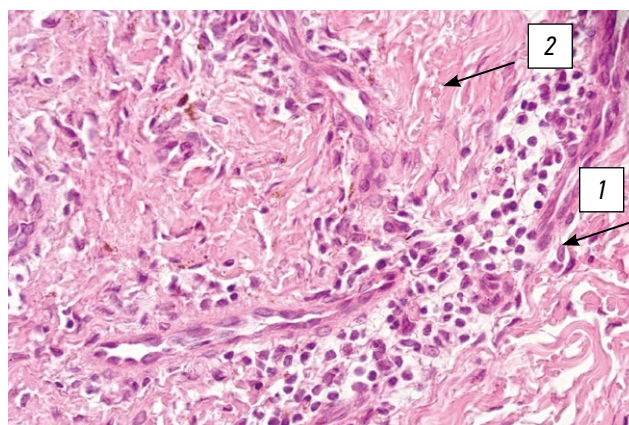


Рис. 7. Гистологическое исследование: в сосочковом и подсосочковом слое дермы — полосовидный умеренный инфильтрат из лимфоидных элементов, гистиоцитов (1). В дерме незначительный отёк, расширение сосудов (2). Окраска гематоксилином-эозином, $\times 400$.

Fig. 7. Histological examination: in the papillary and sub-papillary layers of the dermis, there is a strip-like moderate infiltrate of lymphoid elements, histiocytes (1). In the dermis, there is slight edema, vasodilation (2). Staining with hematoxylin-eosin, $\times 400$.

Пациенту был выставлен диагноз: «Красный плоский лишай, типичная, актиническая и гипертрофическая форма».

Лечение, прогноз

Проводилось лечение: дексаметазон в дозе 12 мг внутримышечно с постепенным снижением дозы до полной отмены; хлоропирамин по 1 мл внутримышечно; Делагил по 0,25 г 1 раз в день в течение 10 дней; никотиновая кислота по 0,1 г 3 раза в день после еды в течение 1 мес; наружно 5% дерматоловая мазь; 10 сеансов иглорефлексотерапии вторым тормозным методом.

В результате проведённого лечения наметилась положительная динамика: значительно уменьшился зуд и нормализовался сон, новые высыпания не появлялись, папулезные элементы несколько уплостились и побледнели, расчёсы эпителизовались. По завершении лечения пациенту рекомендованы фотозащитные наружные средства на открытые участки кожи и повторный курс акупунктуры через 1 мес.

Несмотря на распространённость, длительность течения и выраженность клинических проявлений, прогноз у данного больного благоприятный, ожидается стойкий клинический эффект после 3 курсов иглорефлексотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай представляет интерес для врачей-дерматовенерологов по причине редкого сочетания нескольких форм красного плоского лишая у одного пациента, что привело к неэффективности ранее

проводимой терапии и обусловило позднюю диагностику заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, получение, анализ данных или интерпретация результатов, написание статьи и внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности данной работы). Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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

Благодарности. Выражаем благодарность заведующему организационно-методического отдела ГБУЗ

«Волгоградское областное патологоанатомическое бюро», ассистенту кафедры анатомии Волгоградского государственного медицинского университета Матвееву Олегу Владимировичу за техническую помощь в изготовлении фотографий гистологических препаратов.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' 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.

Patient's permission. The patient's 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".

Acknowledgments. We express our gratitude to Oleg V. Matveev, Head of the Organizational and Methodological Department of the Volgograd Regional Pathology Bureau, Assistant of the Department of Anatomy of the Volgograd State Medical University, for technical assistance in the production of photographs of histological preparations.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tiwary A.K. Actinic Lichen Planus // *Indian Pediatr.* 2018. Vol. 55, N 8. P. 715.
2. Дворянкова Е.В. Разнообразие клинических форм красного плоского лишая // *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2018. № 4. С. 7–10.
3. Дворянкова Е.В., Красникова В.Н., Корсунская И.М. Красный плоский лишай в детской практике // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2018. № 3. С. 116–118.
4. Тлиш М.М., Осмоловская П.С. Красный плоский лишай. Современные методы терапии: систематический обзор // *Кубанский научный медицинский вестник.* 2021. № 2. С. 104–119.
5. Снарская Е.С., Дороженко И.Ю., Михайлова М.М. Клинические фенотипы красного плоского лишая и трансоэнологические психосоматические коморбидные состояния // *Медицинский алфавит.* 2021. № 27. С. 26–30. doi: 10.33667/2078-5631-2021-27-26-30
6. Слесаренко Н.А., Утц С.Р., Бакулев А.Л., и др. Клинический полиморфизм красного плоского лишая (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2017. Т. 13, № 3. С. 652–661.
7. Alabi G.O., Akinsanya J.B. Lichen planus in tropical Africa // *Trop Georg Med.* 1981. N 2. P. 143–148.
8. Васильева Е.А., Ефанова Е.Н., Русак Ю.Э., Улитина И.В. Атипичные формы красного плоского лишая: клиническое наблюдение // *Лечащий врач.* 2017. № 2. С. 86.
9. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Колесова Ю.В. Красный плоский лишай // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2020. Т. 23, № 5. С. 356–360. doi: 10.17816/dv59113
10. Dekio I., Matsuki S., Furumura M., et al. Actinic lichen planus in a Japanese man: first case in the East Asian population // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010. N 6. P. 333–335. doi: 10.1111/j.1600-0781.2010.00548.x
11. Williams W. Tropical lichen planus syndrome // *Br Med J.* 1947. N 2. P. 901–904. doi: 10.1136/bmj.2.4535.901
12. Дороженко И.Ю., Снарская Е.С., Михайлова М. Ассоциированные с зудом психосоматические расстройства у больных красным плоским лишаем (обзор литературы) // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2020. Т. 23, № 1. С. 42–49. doi: 10.17816/dv2020142-49
13. Kennedy A.M., Muhaj F.F., Tschen J.A., Silapunt S. Linear lichen planus pigmentosus of the face with histological findings of lichen planopilaris — an uncommon variant of lichen planus // *Dermatol Online J.* 2021. Vol. 27, N 4. P. 13030/qt8pg5b33q.
14. Mebazaa A., Denguezli M., Ghariani N., et al. Actinic lichen planus of unusual presentation // *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat.* 2010. Vol. 19, N 2. P. 31–33.
15. Denguezli M., Nouri R., Jomaa B. [Actinic lichen planus. An anatomoclinical study of 10 Tunisian cases. (In French)] // *Ann Dermatol Venereol.* 1994. Vol. 121, N 8. P. 543–546.
16. Munera-Campos M., Castillo G., Ferrandiz C., Carrascosa J.M. Actinic lichen planus triggered by drug photosensitivity //

Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2019. Vol. 35, N 2. P. 124–126. doi: 10.1111/phpp.12435

17. Böer-Auer A., Lütgerath C. [Lichen planus: fundamentals, clinical variants, histological features, and differential diagnosis. (In German)] // *Hautarzt*. 2020. Vol. 71, N 12. P. 1007–1021. doi: 10.1007/s00105-020-04717-w

REFERENCES

1. Tiwary AK. Actinic Lichen Planus. *Indian Pediatr*. 2018;55(8):715.
2. Dvoryankova EV. Variety of clinical forms of lichen planus. *Dermatology. Appendix J Consilium Medicum*. 2018;(4):7–10. (In Russ). doi: 10.26442/24143537.2018.4.180138
3. Dvoryankova EV, Krasnikova VN, Korsunskaya IM. Red lichen planus in children's practice. *Pediatrics. Appendix J Consilium Medicum*. 2018;(3):116–118. (In Russ). doi: 10.26442/2413-8460_2018.3.116-118
4. Tlish MM, Osmolovskaya PS. Red lichen planus. Modern methods of therapy: a systematic review. *Kuban Sci Med Bulletin*. 2021;(2):104–119. (In Russ). doi: 10.25207/1608-6228-2021-28-2-104-119
5. Snarskaya ES, Dorozhenok IY, Mikhailova MM. Clinical phenotypes of lichen planus and transnosological psychosomatic comorbid states. *Med Alphabet*. 2021;(27):26–30. (In Russ). doi: 10.33667/2078-5631-2021-27-26-30
6. Slesarenko NA, Utts SR, Bakulev AL, et al. Clinical polymorphism of lichen planus (review). *Saratov Sci Med J*. 2017;13(3):652–661. (In Russ).
7. Alabi GO, Akinsanya JB. Lichen planus in tropical Africa. *Trop Georg Med*. 1981;2:143–148.
8. Vasilyeva EA, Efanova EN, Rusak YE, Ulitina IV. Atypical forms of lichen planus: clinical observation. *Attending Physician*. 2017;(2):86. (In Russ).
9. Olisova OY, Teplyuk NP, Grabovskaya OV, Kolesova YV. Red lichen planus. *Russ J Skin Venereal Diseases*. 2020;23(5):356–360. (In Russ). doi: 10.17816/dv59113
10. Dekio I, Matsuki S, Furumura M, et al. Actinic lichen planus in a Japanese man: first case in the East Asian population. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010;6:333–335. doi: 10.1111/j.1600-0781.2010.00548.x

18. Murao K., Tamaki M., Kinoshita H., Kubo Y. Case of actinic lichen planus: the second Japanese case // *J Dermatol*. 2019. Vol. 46, N 8. P. 304–305. doi: 10.1111/1346-8138.14826

19. Иванова И.Н., Щава С.Н., Ерёмина Г.В. Сочетание синдрома Фавра-Ракушо с веррукозной формой красного плоского лишая // *Клиническая дерматология и венерология*. 2021. Т. 20, № 6. С. 42–45. doi: 10.17116/klinderma20212006142

11. Williams W. Tropical lichen planus syndrome. *Br Med J*. 1947;2:901–904. doi: 10.1136/bmj.2.4535.901

12. Dorozhenok IY, Snarskaya ES, Mikhailova M. Psychosomatic disorders associated with itching in patients with lichen planus (literature review). *Russ J Skin Venereal Diseases*. 2020;23(1):42–49. (In Russ). doi: 10.17816/dv2020142-49

13. Kennedy AM, Muhaj FF, Tschen JA, Silapunt S. Linear lichen planus pigmentosus of the face with histological findings of lichen planopilaris — an uncommon variant of lichen planus. *Dermatol Online J*. 2021;27(4):13030/qt8pg5b33q.

14. Mebazaa A, Denguezli M, Ghariani N, et al. Actinic lichen planus of unusual presentation. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2010;19(2):31–33.

15. Denguezli M, Nouria R, Jomaa B. [Actinic lichen planus. An anatomoclinical study of 10 Tunisian cases. (In French)]. *Ann Dermatol Venereol*. 1994;121(8):543–546.

16. Munera-Campos M, Castillo G, Ferrandiz C, Carrascosa JM. Actinic lichen planus triggered by drug photosensitivity. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019;35(2):124–126. doi: 10.1111/phpp.12435

17. Böer-Auer A, Lütgerath C. [Lichen planus: fundamentals, clinical variants, histological features, and differential diagnosis. (In German)]. *Hautarzt*. 2020;71(12):1007–1021. doi: 10.1007/s00105-020-04717-w

18. Murao K, Tamaki M, Kinoshita H, Kubo Y. Case of actinic lichen planus: the second Japanese case. *J Dermatol*. 2019;46(8):304–305. doi: 10.1111/1346-8138.14826

19. Ivanova IN, Shchava SN, Eremina GV. Combination of Favre-Rakusho syndrome with a verrucous form of lichen planus. *Clin Dermatol Venereol*. 2021;20(6):42–45. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma20212006142

ОБ АВТОРАХ

* **Щава Светлана Николаевна**, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 400094, Волгоград, ул. Красная, д. 8;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4946-6624>;
eLibrary SPIN: 7449-7277;
e-mail: snchava@rambler.ru

Иванова Ирина Николаевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3201-6026>;
eLibrary SPIN: 2122-8683;
e-mail: derma_19@mail.ru

Сердюкова Елена Анатольевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2109-3723>;
eLibrary SPIN: 3974-3787;
e-mail: eas171@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHOR'S INFO

* **Svetlana N. Shchava**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 8 Krasaya street, 400094, Volgograd, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4946-6624>;
eLibrary SPIN: 7449-7277;
e-mail: snchava@rambler.ru

Irina N. Ivanova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3201-6026>;
eLibrary SPIN: 2122-8683;
e-mail: derma_19@mail.ru

Elena A. Serdyukova, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2109-3723>;
eLibrary SPIN: 3974-3787;
e-mail: eas171@yandex.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv106183>

Обзор

Декальвирующий фолликулит: клинико-морфологическая характеристика (обзор литературы)

И.О. Смирнова^{1, 2, 3}, О.М. Медецкая^{1, 2}, А.Ю. Бессалова⁴, Н.В. Шин¹¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Городской кожно-венерологический диспансер, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Декальвирующий фолликулит — редкое заболевание из группы первичных рубцовых алопеций, на долю которого приходится 11% всех алопеций данной группы. Дерматоз впервые был описан французским врачом-дерматологом Charles-Eugène Quinquaud в 1888 и 1889 гг. В последние десятилетия происходит увеличение количества публикаций, посвящённых описанию этиопатогенеза, клинических и гистологических характеристик, а также подходов к терапии декальвирующего фолликулита.

В статье представлены результаты анализа данных по базам Scopus, Web of Science, MedLine, the Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ.

Этиопатогенез заболевания до настоящего времени неизвестен. Ранее обсуждались роль себореи и колонизация кожи *Staphylococcus aureus*, а также нарушение локального иммунного ответа и наличие генетической предрасположенности. В настоящее время считается, что при декальвирующем фолликулите происходит значимое и персистирующее нарушение кожного барьера, которое предрасполагает к субэпидермальной инвазии оппортунистических микроорганизмов, в том числе *Staphylococcus aureus*.

Клинические, дерматоскопические (трихоскопические) и гистологические характеристики дерматоза уточняются. Характерными клиническими чертами его являются упорное прогрессирующее течение, формирование очагов алопеции с насыщенно-красным краем, пустулами и корками по периферии очагов алопеции, политрихией и образованием плотного рубца, возвышающегося над окружающей кожей. Дерматоскопические характеристики находятся в зависимости от степени воспалительного процесса. К специфическим трихоскопическим признакам заболевания относят фолликулярные пустулы, жёлтое тубулярное шелушение, жёлтые корки, перифолликулярную эритему, перифолликулярные геморрагии и тонкие извитые сосуды. В зависимости от количества данных признаков определяется степень воспаления. Гистологические черты заболевания включают массивный перифолликулярный инфильтрат, формирование щелей между эпителием фолликулов и окружающей стромой, а на финальных стадиях процесса — фиброзные тракты, диффузный фиброз в дерме.

Препаратами выбора для лечения декальвирующего фолликулита являются антибактериальные препараты, также возможна терапия курсами топических кортикостероидов, антисептических растворов.

Предполагаем, что систематизация сведений об этиопатогенезе и подходах к диагностике и лечению декальвирующего фолликулита послужит улучшению диагностики среди других первичных рубцовых алопеций и выбору тактики лечения дерматоза.

Ключевые слова: декальвирующий фолликулит; трихоскопия; обзор; морфологическое исследование; лечение.

Для цитирования:

Смирнова И.О., Медецкая О.М., Бессалова А.Ю., Шин Н.В. Декальвирующий фолликулит: клинико-морфологическая характеристика (обзор литературы) // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 1. С. 49–59. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv106183>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv106183>

Review

Folliculitis decalvans: clinical and morphological characteristics (literature review)

Irina O. Smirnova^{1, 2, 3}, Olga M. Medetskaya^{1, 2}, Anna Y. Bessalova⁴, Natalia V. Shin¹¹ Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation² City Dermatovenereological Dispensary, Saint Petersburg, Russian Federation³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Folliculitis decalvans is a rare disease of primary cicatricial alopecias, about 11% of all alopecias of this group. Dermatoses was first described by the French dermatologist Charles-Eugène Quinquaud in 1888 and 1889. In recent decades, the number of publications devoted to the etiopathogenesis, clinical and histological characteristics, as well as approaches to the treatment of folliculitis decalvans has increased.

The article presents the results of data analysis on the databases Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, RSCI.

The etiopathogenesis of the disease is still unknown. The role of seborrhea and skin colonization by *Staphylococcus aureus*, as well as impaired local immune response and the presence of a genetic predisposition, have previously been discussed. Folliculitis decalvans is now thought to be a result of persistent disruption of the skin barrier that predisposes to subepidermal invasion by opportunistic microorganisms, including *Staphylococcus aureus*. Clinical, dermatoscopic (trichoscopic) and histological characteristics of dermatosis are being specified. Its characteristic clinical features are a persistent progressive course, the formation of alopecia foci with a rich red edge, pustules and crusts along the periphery of the alopecia foci, polytrichia and the formation of a dense scar that rises above the surrounding skin. Dermatoscopic characteristics depend on the intensity of the inflammatory process. Specific trichoscopic signs of the disease include follicular pustules, yellow tubular desquamation, yellow crusts, perifollicular erythema, perifollicular hemorrhages, and fine tortuous vessels. Depending on the number of these signs, the degree of inflammation is determined. Histological features of the disease include a massive perifollicular infiltrate, the formation of gaps between the epithelium of the follicles and the surrounding stroma, and in the final stages of the process — fibrous tracts, diffuse fibrosis in the dermis.

The treatment of folliculitis decalvans are antibacterial drugs, it is also possible to treat with courses of topical corticosteroids, antiseptic solutions.

We assume that the systematization of information about the etiopathogenesis and approaches to the diagnosis and treatment of folliculitis decalvans will improve the diagnosis among other primary cicatricial alopecia and the choice of the tactics of treating folliculitis decalvans.

Keywords: folliculitis decalvans; trichoscopy; review; histology; treatment.

For citation:

Smirnova IO, Medetskaya OM, Bessalova AY, Shin NV. Folliculitis decalvans: clinical and morphological characteristics (literature review). *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(1):49–59. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv106183>

ВВЕДЕНИЕ

Фолликулит, приводящий к облысению, или декальвирующий фолликулит (ДФ), — редкое заболевание из группы первичных рубцовых алопеций. Представляет собой хронически протекающий бактериальный фолликулит кожи волосистой части головы, который завершается рубцеванием.

Заболевание впервые описано французским врачом-дерматологом Ch.E. Quinquaud в 1888 и 1889 гг. под названием «деструктивный фолликулит волосистой части головы» [1, 2] и выделено из других форм рубцовой алопеции [3]. В 1940 г. L. McCarthy подтвердил микробное поражение волосяных фолликулов при данном дерматозе и расценил его как форму сикоза, протекающую с поражением волосистой части головы [4]. Позднее, в 1977 г., разными исследователями был описан фолликулит с формированием пучков из волос («пучковый фолликулит»), при этом оценка дерматоза тоже была разной: одни авторы расценили его как вторичное по отношению к воспалению и деструкции волосяного фолликула состояние, другие — как невоидные пучки волос [5].

Данные о частоте ДФ отсутствуют. Заболевание представляется редким, на его долю приходится около 11% всех первичных рубцовых алопеций [6]. В то же время дерматоз является самым частым вариантом нейтрофильной первичной рубцовой алопеции [7]. В последние годы число статей, посвящённых описанию клинической картины дерматоза и подходов к его терапии, неуклонно растёт. Так, по данным базы PubMed, до 2012 г. дерматозу были посвящены одиночные публикации, с 2013 г. их было не менее 10, а с 2018 г. — не менее 20 ежегодно.

Целью данного обзора является систематизация сведений об этиопатогенезе заболевания, подходах к диагностике и лечению.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ДЕКАЛЬВИРУЮЩЕГО ФОЛЛИКУЛИТА: РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА БАЗ ДАННЫХ

Этиопатогенез

Этиопатогенез ДФ неизвестен. Ранее обсуждалась роль себореи в развитии дерматоза, позднее — колонизация кожи *Staphylococcus aureus* и нарушение локального иммунного ответа [8]. Роль *S. aureus* и нарушений микробиоты волосяных фолликулов в патогенезе ДФ активно изучается до настоящего времени. Микроорганизм может быть как непосредственной причиной формирования пустул, так и выступать в качестве оппортунистической флоры [9]. В 1999 г. J. Powell и соавт. [8] предположили, что воспалительный процесс при ДФ является результатом aberrантного иммунного ответа на антигены *S. aureus*,

А. Eyraud и соавт. в 2018 г. [10] — что *S. aureus* индуцирует воспаление через формирование инфламмасомы. В качестве хемоаттрактантов для гранулоцитов при этом выступает ряд цитокинов, в том числе интерлейкин-8 (ИЛ-8). Т-лимфоциты активируются либо клетками Лангерганса, осуществившими процессинг микробных антигенов, либо суперантигенами *S. aureus*. Активированные Т-лимфоциты, в свою очередь, секретируют ряд провоспалительных и профибротических биологически активных молекул, включая интерферон-альфа и интерферон-гамма, трансформирующий фактор роста-бета, фактор роста фибробластов-бета, ИЛ-1b и ИЛ-4. Активированные фибробласты чрезмерно продуцируют внеклеточный матрикс, который накапливается и приводит к фиброзу [11]. Кроме того, *S. aureus* в содружестве с другими бактериями формируют биоплёнки в устье волосяного фолликула [12], что может быть одной из причин устойчивости заболевания к лечению.

Результаты современных исследований с применением методов генетического секвенирования ставят под сомнение ведущую роль *S. aureus* при ДФ. Так, B. Matard и соавт. [13] продемонстрировали, что для дерматоза характерен персистирующий дисбаланс микробиоты кожи с присутствием *S. aureus* в составе поверхностной и глубокой микробиоты. Авторы подчёркивают, что эпидермальный барьер и состав микробиоты не восстанавливаются на фоне лечения антибактериальными препаратами. Всё это является основанием считать, что ДФ характеризуется значимым и персистирующим нарушением кожного барьера, которое предрасполагает к субэпидермальной инвазии оппортунистических микроорганизмов, в том числе *S. aureus* [13].

Описание отдельных семейных случаев заболевания предполагает наличие генетической предрасположенности к нему [14, 15], а сообщения о ДФ у пациентов с иммунодефицитом [16, 17] — значение иммунных нарушений в патогенезе дерматоза.

Одним из наиболее значимых триггеров дерматоза считают травму [18]. Заболевание может начинаться после хирургического вмешательства, краниотомии (даже через несколько лет) [18, 19], трансплантации аутологичных [20] и синтетических [19] волос.

Клиническая картина

ДФ, являясь формой первичных рубцовых алопеций, характеризуется рядом отличительных черт [21, 22]:

- упорным прогрессирующим течением;
- формированием очагов алопеции с насыщенно-красным краем;
- пустулами и корками по периферии очагов алопеции;
- политрихией;
- образованием плотного рубца, нередко возвышающегося над окружающей кожей.

Дерматоз несколько чаще (в 64%) поражает мужчин [6]. Очаги поражения обычно возникают в теменной, лобной и височных областях. Они могут быть одиночными

или множественными. На фоне ярко-красной перифолликулярной эритемы формируются небольшие, размером с булавочную головку пустулы, характеризующиеся крайне медленным развитием. На месте пустул образуются массивные серозно-геморрагические корки (рис. 1). Иногда пациенты отмечают кровавистые выделения из очагов поражения. Субъективно пациентов беспокоят зуд, жжение, боль.

Постепенно формируются рубцы фарфорово-белого или лилово-белого цвета. Рубцы имеют разные размеры и конфигурацию. Как правило, это очаги неровных очертаний с несколько зазубренным краем. Иногда они могут иметь вытянутую форму и имитировать линейную склеродермию [23] (рис. 2). Особенностью рубцов является выраженная плотность. Они могут несколько возвышаться над окружающей кожей. По периферии рубцов возникают новые пустулы, процесс характеризуется медленным прогрессирующим течением. Рубцевание и потеря волос могут продолжаться даже в отсутствии пустул на фоне терапии антимикробными и противовоспалительными препаратами.

Ещё одной отличительной чертой ДФ является формирование политрихии, при которой из одного отверстия волосяного фолликула выходят от 5 до 20 и более волос [24]. Политрихия наблюдается более чем у 80% больных [25] и является результатом повреждения волосяного фолликула со слиянием и формированием единой инфундибулы, содержащей волосы в фазе анагена и телогена. Наличие политрихии служит признаком прогрессии заболевания.

Поражение кожи волосистой части головы при ДФ не сопровождается высыпаниями на других участках кожного покрова. Тем не менее имеются описания одиночных

случаев поражения конечностей с формированием сгруппированных поверхностных пустул на фоне эритемы, разрешающихся рубцеванием и расценённых как проявления ДФ [26, 27]. Описаны также два случая поражения волосистой части головы с вовлечением области бороды [28, 29] и поражение исключительно области бороды декальвирующим фолликулитом [30].

В то же время декальвирующий фолликулит может развиваться у пациентов с эктодермальной дисплазией [31], в том числе при синдроме эктодактилии-эктодермальной дисплазии-расщелины губы и нёба [20], а также у больных складчатой пахидермией и келоидным акне [32, 33].

Особенности клинической картины ДФ (конфигурация очагов, степень выраженности воспаления и др.) позволяют выделить несколько клинических вариантов заболевания, в том числе типичный, линейный и др. (табл. 1) [23].

Диагностика

Диагноз ДФ основан на данных клинической, дерматоскопической и гистологической картины.

При гистологическом исследовании в биоптатах кожи волосистой части головы на ранних стадиях патологического процесса обнаруживаются массивный перифолликулярный инфильтрат из лимфоцитов, гистиоцитов и многочисленных нейтрофилов с наличием плазматических клеток и иногда эозинофилов [34]. При окрашивании по Граму выявляются грампозитивные кокки (*S. aureus*). Инфильтрат, как правило, расположен вокруг устья и перешейка волосяного фолликула [35]. Между эпителием волосяного фолликула и окружающей стромой формируются щели, целостность волосяного



Рис. 1. Больная К. Клинические проявления декальвирующего фолликулита. В области темени — очаг выпадения волос с образованием плотного, фарфорово-белого рубца с формированием по периферии пустул, эрозивных дефектов с серозными корками и политрихией.

Fig. 1. Patient K. Clinical manifestations of folliculitis decalvans. In the region of the crown there is a focus of hair loss with a dense, porcelain-white scar with the formation of pustules along the periphery, erosions with serous crusts and polytrichia.



Рис. 2. Больная М. Клинические проявления декальвирующего фолликулита. В области темени — очаг выпадения волос с образованием вытянутого и имитирующего склеродермию плотного рубца.

Fig. 2. Patient M. Clinical manifestations of folliculitis decalvans. In the region of the crown there is a focus of hair loss with the formation of an elongated and dense scar simulating scleroderma.

Таблица 1. Клинические варианты декальвирующего фолликулита**Table 1.** Clinical variants of folliculitis decalvans

Типичный декальвирующий фолликулит Quinquaud
Рубцующая себорейная экзема
Пучковый фолликулит
Язвенный декальвирующий фолликулит
Линейный декальвирующий фолликулит: • пучковый фолликулит, расположенный линейно • декальвирующий фолликулит, подобный линейной склеродермии
Декальвирующий фолликулит, ассоциированный с различными состояниями: • иммунодефицитом • эктодермальной дисплазией • пахидермией складчатой и келоидными акне • трансплантацией волос, аутологических или синтетических
Терминальная стадия декальвирующего фолликулита: • хроническая лихеноидная фаза декальвирующего фолликулита • псевдопелада (Degos) в результате декальвального фолликулита

фолликула нарушается, могут наблюдаться перфорация их эпителия и голые стержни волос в дерме [35]. В таких случаях формируется гранулематозное воспаление с наличием многоядерных гигантских клеток инородных тел.

Ещё одной особенностью является формирование компаунд-фолликулита, или многокомпонентных фолликулярных структур. В многокомпонентные фолликулярные структуры при нейтрофильных рубцовых алопециях, в том числе ДФ, входят не менее 4 фолликулов [36].

На финальных стадиях заболевания обнаруживаются фиброзные тракты, замещающие волосной фолликул, диффузный фиброз в дерме [34]. Количество нейтрофилов

в составе инфильтрата уменьшается, и они могут отсутствовать на поздних этапах процесса [37].

Дерматоскопическая картина ДФ описана относительно скудно: к 2020 г. опубликовано 11 статей, содержащих данные о трихоскопии 110 пациентов [35]. Как правило, при дерматозе наблюдаются белые и белорозовые зоны рубцовой алопеции, лишённые устьев волосных фолликулов; фолликулярные пустулы; перифолликулярная эритема с ливидным оттенком; жёлтые серозные корки; красные геморрагические корки; политрихия (рис. 3). Изредка наблюдаются жёлтые точки и вариабельность стержня волоса [25].

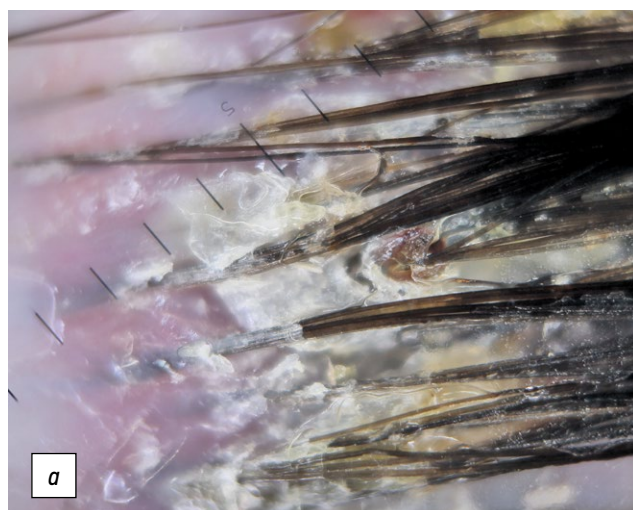


Рис. 3. Больная К. Трихоскопическая картина: *a* — очаг рубцового выпадения волос по периферии с формированием пустул и массивных серозных корок, перифолликулярного шелушения с чешуйками жёлтого цвета, политрихия, $\times 10$; *b* — по периферии очага рубцового выпадения волос — политрихия с серозно-гнойными корками, $\times 10$.

Fig. 3. Patient K. Trichoscopic picture: *a* — the focus of cicatricial hair loss along the periphery with pustules and massive serous crusts, perifollicular peeling with yellow scales, polytrichia, $\times 10$; *b* — on the periphery of the focus of cicatricial hair loss - polytrichia with serous-purulent crusts, $\times 10$.

Помимо этого, разные авторы упоминают перифолликулярную гиперплазию с рисунком «звёздного неба» [38], межфолликулярное шелушение, тубулярное шелушение с чешуйками жёлтого цвета, древовидные сосуды и межфолликулярные скрученные красные петли, перифолликулярные геморрагии [39, 40].

Политрихия более чем из 5–6 волос в одном пучке создаёт вид пучков волос, как у куклы, и наблюдается, как правило, по периферии очагов поражения (рис. 4). Политрихию считают признаком активного заболевания. Однако пучковый фолликулит может сохраняться и у пациентов вне обострения дерматоза, после активной противовоспалительной терапии. Участок, где имеется пучковый фолликулит с формированием жёлто-красных корок, считают оптимальным для проведения биопсии кожи и гистологического исследования [41].

В 2019 г. опубликован систематический обзор и мета-анализ [24], в ходе которого выделены наиболее характерные дерматоскопические признаки заболевания. К первым относят политрихию (или пучковый фолликулит), перифолликулярную эритему, фолликулярный гиперкератоз, белые зоны и перифолликулярные пустулы, ко вторым — политрихию и признак «звёздного неба».

Дерматоскопическая картина может быть использована для оценки степени выраженности воспаления и активности ДФ (табл. 2) [40].

Бактериологическое исследование с посевом содержимого пустул на флору и определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам целесообразно проводить для подбора антибактериальной терапии [15]. Кроме того, в ряде случаев требуется исключение других инфекционных заболеваний или осложнений дерматоза.



Рис. 4. Больная М. Трихоскопическая картина: *a* — очаг рубцового выпадения волос с формированием пучков волос более чем с 15 волосами, $\times 10$; *b* — очаг рубцового выпадения волос с формированием политрихии до 12 волос, $\times 10$.

Fig. 4. Patient M. Trichoscopic picture: *a* — a focus of cicatricial hair loss with polytrichia with more than 15 hairs, $\times 10$; *b* — the focus of cicatricial hair loss with polytrichia up to 12 hairs, $\times 10$.

Таблица 2. Трихоскопическая шкала активности декальвирующего фолликулита

Table 2. Trichoscopic scale of folliculitis decalvans activity

Трихоскопические признаки		Баллы
Жёлтый цвет	Фолликулярные пустулы	+2
	Жёлтое тубулярное шелушение	+1
	Жёлтые корки	+1
Красный цвет	Перифолликулярная эритема вокруг >50% устьев волосяных фолликулов	+1
	Перифолликулярные геморрагии	+1
	Тонкие извитые сосуды	-1
Интерпретация	3 балла — тяжёлое воспаление	
	2 балла — воспаление средней степени тяжести	
	1 балл — лёгкое обострение	
	0 баллов — заболевание под контролем	

Принципы терапии

Цель лечения ДФ — уменьшение выраженности воспаления, предотвращение потери волос, рубцевания, улучшение текстуры кожи, продление сроков ремиссии, предотвращение обострений заболевания.

Стандартизованная терапия ДФ не разработана, рандомизированные контролируемые испытания, посвящённые оценке эффективности методов терапии заболевания, отсутствуют.

Самыми часто назначаемыми препаратами при лечении данного дерматоза являются системные антибактериальные препараты: эритромицин, цефалоспорины и препараты тетрациклинового ряда. Назначение Миноциклина и доксициклина по 100 мг 1–2 раза/сут на протяжении 2–6 мес оказывается эффективным в 86–91% случаев [15, 14]. Комбинация клиндамицина (300 мг) и рифампицина (300 мг) 2 раза/сут в течение 10 нед демонстрирует положительные результаты в 83–100% случаев [14, 15, 42, 43]. Применение кларитромицина в дозе 250 мг 2 раза/сут в сроки от 3 нед до 3 мес продемонстрировало положительную динамику в 33% случаев, а приём ципрофлоксацина, рокситромицина, цефуроксима — лишь в 22% [42]. На данный момент времени имеются единичные описания успешного применения комбинации различных антибактериальных препаратов при лечении дерматоза, например Миноциклина и ацитретина, Миноциклина и рифампицина, кларитромицина и рифампицина [44].

Пациентам с ДФ назначают также короткие курсы топических кортикостероидов и инъекций кортикостероидов. Внутробоковые инъекции кортикостероидов в очаг поражения, в том числе с топическим применением кортикостероидов, показывают положительную динамику в 83–100% случаев [15, 43].

Наружно используют антисептические средства: растворы хлоргексидина 0,1%, диоксида 0,01%, мирамистина, фукоцина, мупироцина 2%.

Данные об эффективности изотретиноина при ДФ неоднозначные: разные авторы сообщают об успехе в 50–90% случаев [15, 42]. Режим применения изотретиноина колеблется от 10 до 90 мг/сут в среднем на протяжении 2,5 мес [45], однако имеются описания и более длительного применения препарата — в дозе 20–40 мг/сут в течение 5–7 мес, далее по 10 мг 2–3 раза/нед несколько месяцев [42].

Описаны отдельные случаи эффективности фотодинамической терапии, но в комбинации с другими методами лечения, с успешностью от 75 до 100% [7, 14, 46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характерными клиническими чертами ДФ являются упорное прогрессирующее течение, формирование очагов алопеции с насыщенно-красным краем, пустулами и корками по периферии очагов алопеции, политрихией и образованием плотного рубца, возвышающегося над окружающей кожей.

Дерматоскопические характеристики находятся в зависимости от степени воспалительного процесса. К специфическим трихоскопическим признакам ДФ относят фолликулярные пустулы, жёлтое тубулярное шелушение, жёлтые корки, перифолликулярную эритему, перифолликулярные геморрагии и тонкие извитые сосуды. В зависимости от количества данных признаков определяется степень воспаления.

Гистологические черты заболевания включают массивный перифолликулярный инфильтрат, формирование щелей между эпителием фолликулов и окружающей стромой, а на финальных стадиях процесса — фиброзные тракты, диффузный фиброз в дерме.

Препаратами выбора являются антибактериальные препараты, также возможна терапия курсами топических кортикостероидов, антисептических растворов.

Таким образом, систематизация сведений об этиопатогенезе и подходах к диагностике и лечению ДФ послужит более быстрой и точной диагностике дерматоза, а также выбору тактики лечения и динамического наблюдения ДФ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Вклад авторов. И.О. Смирнова, А.Ю. Бессалова — концепция и дизайн исследования; О.М. Медецкая, Н.В. Шин — сбор и обработка материала; А.Ю. Бессалова, О.М. Медецкая — написание текста; И.О. Смирнова, Н.В. Шин — редактирование. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. I.O. Smirnova, A.Y. Bessalova — concept and design of the study; O.M. Medetskaya, N.V. Shin — collection and processing of the material; A.Y. Bessalova, O.M. Medetskaya — writing the text; I.O. Smirnova, N.V. Shin — editing the text. The authors' made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Quinquaud C.E. Folliculite epilante et destructive des regions values // *Bull Mem Soc Hop Paris*. 1888. Vol. 5. P. 395–398.
2. Quinquaud C.E. Folliculite épilante décalvante // *Ann Dermat Syph*. 1889. Vol. 10. P. 99–101.
3. Brocq L., Lenglet E., Aygnac J. Recherches sur l'alopecie atrophiente, variete pseudo-pelade // *Ann Dermatol Syphil (France)*. 1905. Vol. 6. P. 1–32.
4. McCarthy L. Diagnosis and treatment of diseases of the hair // *Southern Med J*. 1940. Vol. 33, N 10. P. 1114. doi: 10.1097/00007611-194010000-00032
5. Smith N., Sanderson K. Tufted folliculitis of the scalp // *J R Soc Med*. 1978. Vol. 71, N 8. P. 606–608. doi: 10.1177/014107687807100813
6. Vaño-Galván S., Saceda-Corralo D., Blume-Peytavi U., et al. Frequency of the types of alopecia at twenty-two specialist hair clinics: a multicenter study // *Skin Appendage Disord*. 2019. Vol. 5, N 5. P. 309–315. doi: 10.1159/000496708
7. Miguel-Gomez L., Vano-Galvan S., Perez-Garcia B., et al. Treatment of folliculitis decalvans with photodynamic therapy: results in 10 patients // *J Am Acad Dermatol*. 2015. Vol. 72, N 6. P. 1085–1087. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1120
8. Powell J., Dawber R., Gatter K. Folliculitis decalvans including tufted folliculitis: clinical, histological and therapeutic findings // *Brit J Dermatol*. 1999. Vol. 140, N 2. P. 328–333. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02675.x
9. Sperling L., Whiting D., Solomon A. Folliculitis decalvans and tufted folliculitis are specific infective diseases that may lead to scarring, but are not a subset of central centrifugal scarring alopecia // *Arch Dermatol*. 2001. Vol. 137, N 3. P. 373–374.
10. Eyraud A., Milpied B., Thiolat D., et al. Inflammasome activation characterizes lesional skin of folliculitis decalvans // *Acta Dermato Venereologica*. 2018. Vol. 98, N 6. P. 570–575. doi: 10.2340/00015555-2924
11. Chiarini C., Torchia D., Bianchi B., et al. Immunopathogenesis of folliculitis decalvans // *Am J Clin Pathol*. 2008. Vol. 130, N 4. P. 526–534. doi: 10.1309/ng60y7v0wnufh4la
12. Matard B., Meylheuc T., Briandet R., et al. First evidence of bacterial biofilms in the anaerobe part of scalp hair follicles: a pilot comparative study in folliculitis decalvans // *J Eur Academy Dermatol Venereol*. 2012. Vol. 27, N 7. P. 853–860. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04591.x
13. Matard B., Donay J., Resche-Rigon M., et al. Folliculitis decalvans is characterized by a persistent, abnormal subepidermal microbiota // *Exp Dermatol*. 2019. Vol. 29, N 3. P. 295–298. doi: 10.1111/exd.13916
14. Miguel-Gómez L., Rodrigues-Barata A., Molina-Ruiz A., et al. Folliculitis decalvans: effectiveness of therapies and prognostic factors in a multicenter series of 60 patients with long-term follow-up // *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. 79, N 5. P. 878–883. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.1240
15. Vaño-Galván S., Molina-Ruiz A., Fernández-Crehuet P., et al. Folliculitis decalvans: a multicentre review of 82 patients // *J Eur Academy Dermatol Venereol*. 2015. Vol. 29, N 9. P. 1750–1757. doi: 10.1111/jdv.12993
16. Shitara A., Igareshi R., Morohashi M. Folliculitis decalvans and cellular immunity — two brothers with oral candidosis // *Jap J Dermatol*. 1974. Vol. 28. P. 133–140.
17. Frazer N., Grant P. Folliculitis decalvans with hypocomplementemia // *Br J Dermatol*. 1982. Vol. 107. P. 88.
18. Fernandes J., Correia T., Azevedo F., Mesquita-Guimarães J. Tufted hair folliculitis after scalp injury // *Cutis*. 2001. Vol. 67, N 3. P. 243–248.
19. Otberg N., Wu W., Kang H., et al. Folliculitis decalvans developing 20 years after hair restoration surgery in punch grafts: case report // *Dermatologic Sur*. 2009. Vol. 35, N 11. P. 1852–1856. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01305.x
20. Trüeb R., Tsambaos D., Spycher M., et al. Scarring folliculitis in the ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome // *Dermatol*. 1997. Vol. 194, N 2. P. 191–194. doi: 10.1159/000246097
21. Tan E., Martinka M., Ball N., Shapiro J. Primary cicatricial alopecias: clinicopathology of 112 cases // *J Am Acad Dermatol*. 2004. Vol. 50, N 1. P. 25–32. doi: 10.1016/j.jaad.2003.04.001
22. Wolff H., Fischer T., Blume-Peytavi U. The diagnosis and treatment of hair and scalp diseases // *Deutsches Ärzteblatt Int*. 2016. Vol. 113, N 21. P. 337–386. doi: 10.3238/arztebl.2016.0377
23. Rezende H., Dias M., Kempf W., Treüb R. Linear circumscribed scleroderma-like folliculitis decalvans: yet another face of a protean condition // *Int J Trichology*. 2018. Vol. 10, N 4. P. 175–179. doi: 10.4103/ijt.ijt_9_18
24. Mathur M., Acharya P. Trichoscopy of primary cicatricial alopecias: an updated review // *J Eur Academy Dermatol Venereol*. 2019. Vol. 34, N 3. P. 473–484. doi: 10.1111/jdv.15974
25. Fernandez-Crehuet P., Vaño-Galván S., Molina-Ruiz A., et al. Trichoscopic features of folliculitis decalvans: results in 58 Patients // *Int J Trichology*. 2017. Vol. 9, N 3. P. 140–141. doi: 10.4103/ijt.ijt_85_16
26. Yang A., Hannaford R., Kossard S. Folliculitis decalvans-like pustular plaques on the limbs sparing the scalp // *Aus J Dermatol*. 2019. Vol. 61, N 1. P. 54–56. doi: 10.1111/ajd.13178
27. Forman L. Folliculitis Decalvans (de Quinquad) // *Proc R Soc Med*. 1943. Vol. 36, N 6. P. 295. doi: 10.1177/003591574303600623
28. Karakuzu A., Erdem T., Aktas A., et al. A case of folliculitis decalvans involving the beard, face and nape // *J Dermatol*. 2001. Vol. 28, N 6. P. 329–331. doi: 10.1111/j.1346-8138.2001.tb00143.x
29. Offidani A., Cellini A., Giangiacomi M., Bossi G. Quinquad's folliculitis decalvans and tufted hair // *Ann Dermatol Venereol*. 1994. Vol. 121, N 4. P. 319–321.
30. Senatore S., Maglie R., Maio V., et al. Folliculitis decalvans with exclusive beard involvement // *Ind J Dermatol Venereol Leprol*. 2021. Vol. 83, N 4. P. 569–571. doi: 10.25259/ijdv.694_20
31. Wheeland R., Thurmond R., Gilmore W., Blackstock R. Chronic blepharitis and pyoderma of the scalp: an immune deficiency state in a father and son with hypercupremia and decreased intracellular killing // *Pediatr Dermatol*. 1983. Vol. 1, N 2. P. 134–142. doi: 10.1111/j.1525-1470.1983.tb01104.x
32. Janjua S., Iftikhar N., Pastar Z., Hosler G. Keratosis follicularis spinulosa decalvans associated with acne keloidalis nuchae and tufted hair folliculitis // *Am J Clin Dermatol*. 2008. Vol. 9, N 2. P. 137–140. doi: 10.2165/00128071-200809020-00009
33. Luz Ramos M., Muñoz-Pérez M., Pons A., et al. Acne keloidalis nuchae and tufted hair folliculitis // *Dermatology*. 1997. Vol. 194, N 1. P. 71–73. doi: 10.1159/000246063

34. Stefanato C. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis // *Histopathology*. 2010. Vol. 56, N 1. P. 24–38. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03439.x
35. Uchiyama M., Harada K., Tobita R., et al. Histopathologic and dermoscopic features of 42 cases of folliculitis decalvans: a case series // *J Am Acad Dermatol*. 2021. Vol. 85, N 5. P. 1185–1193. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.092
36. Pincus L., Price V., McCalmont T. The amount counts: distinguishing neutrophil-mediated and lymphocyte-mediated cicatricial alopecia by compound follicles // *J Cutan Pathol*. 2010. Vol. 38, N 1. P. 2–4. doi: 10.1111/j.1600-0560.2010.01645_2.x
37. Egger A., Stojadinovic O., Miteva M. Folliculitis decalvans and lichen planopilaris phenotypic spectrum — a series of 7 new cases with focus on histopathology // *Am J Dermatopathol*. 2020. Vol. 42, N 3. P. 173–177. doi: 10.1097/dad.0000000000001595
38. Rakowska A., Slowinska M., Kowalska-Oledzka E., et al. Trichoscopy of cicatricial alopecia // *J Drugs Dermatol*. 2012. Vol. 11, N 6. P. 753–758.
39. Sharma V., Chiramel M., Khandpur S., Sreenivas V. Relevance of trichoscopy in the differential diagnosis of alopecia: a cross-sectional study from North India // *Ind J Dermatol Venereol Leprol*. 2016. Vol. 82, N 6. P. 651–658. doi: 10.4103/0378-6323.183636
40. Saceda-Corralo D., Moreno-Arrones O., Rodrigues-Barata R., et al. Trichoscopy activity scale for folliculitis decalvans //

- J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019. Vol. 34, N 2. P. e55–e57. doi: 10.1111/jdv.15900
41. Miteva M., Tosti A. Dermoscopy guided scalp biopsy in cicatricial alopecia // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012. Vol. 27, N 10. P. 1299–1303. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04530.x
42. Tietze J., Heppt M., von Preußen A., et al. Oral isotretinoin as the most effective treatment in folliculitis decalvans: a retrospective comparison of different treatment regimens in 28 patients // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015. Vol. 29, N 9. P. 1816–1821. doi: 10.1111/jdv.13052
43. Bunagan M., Banka N., Shapiro J. Retrospective review of folliculitis decalvans in 23 patients with course and treatment analysis of long-standing cases // *J Cutan Med Surg*. 2015. Vol. 19, N 1. P. 45–49. doi: 10.2310/7750.2014.13218
44. Sillani C., Bin Z., Ying Z., et al. Effective treatment of folliculitis decalvans using selected antimicrobial agents // *Int J Trichology*. 2010. Vol. 2, N 1. P. 20. doi: 10.4103/0974-7753.66908
45. Aksoy B., Hapa A., Mutlu E. Isotretinoin treatment for folliculitis decalvans: a retrospective case-series study // *Int J Dermatol*. 2018. Vol. 57, N 2. P. 250–253. doi: 10.1111/ijd.13874
46. Yang L., Chen J., Tong X., et al. Photodynamic therapy should be considered for the treatment of folliculitis decalvans // *Photodiagnosis Photodynamic Therapy*. 2021. Vol. 35. P. 102356. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102356

REFERENCES

1. Quinquaud E. Folliculite epilante et destructive des regions values. *Bull Mem Soc Hop Paris*. 1888;5:395–398.
2. Quinquaud E. Folliculite épilante décalvante. *Ann Dermat Syph*. 1889;10:99–101.
3. Brocq L., Lenglet E., Aygrinac J. Recherches sur l'alopecie atrophiant, variete pseudo-pelade. *Ann Dermatol Syphil (France)*. 1905;6:1–32.
4. McCarthy L. Diagnosis and treatment of diseases of the hair. *Southern Med J*. 1940;33(10):1114. doi: 10.1097/00007611-194010000-00032
5. Smith N., Sanderson K. Tufted folliculitis of the scalp. *J R Soc Med*. 1978;71(8):606–608. doi: 10.1177/014107687807100813
6. Vañó-Galván S., Saceda-Corralo D., Blume-Peytavi U., et al. Frequency of the types of alopecia at twenty-two specialist hair clinics: a multicenter study. *Skin Appendage Disord*. 2019;5(5):309–315. doi: 10.1159/000496708
7. Miguel-Gomez L., Vano-Galvan S., Perez-Garcia B., et al. Treatment of folliculitis decalvans with photodynamic therapy: results in 10 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):1085–1087. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1120
8. Powell J., Dawber R., Gatter K. Folliculitis decalvans including tufted folliculitis: clinical, histological and therapeutic findings. *Brit J Dermatol*. 1999;140(2):328–333. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02675.x
9. Sperling L., Whiting D., Solomon A. Folliculitis decalvans and tufted folliculitis are specific infective diseases that may lead to scarring, but are not a subset of central centrifugal scarring alopecia. *Arch Dermatol*. 2001;137(3):373–374.
10. Eyraud A., Milpied B., Thiolat D., et al. Inflammasome activation characterizes lesional skin of folliculitis decalvans. *Acta Dermato Venereologica*. 2018;98(6):570–575. doi: 10.2340/00015555-2924

11. Chiarini C., Torchia D., Bianchi B., et al. Immunopathogenesis of folliculitis decalvans. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(4):526–534. doi: 10.1309/ng60y7v0wnufh4la
12. Matard B., Meylheuc T., Briandet R., et al. First evidence of bacterial biofilms in the anaerobe part of scalp hair follicles: a pilot comparative study in folliculitis decalvans. *J Eur Academy Dermatol Venereol*. 2012;27(7):853–860. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04591.x
13. Matard B., Donay J., Resche-Rigon M., et al. Folliculitis decalvans is characterized by a persistent, abnormal subepidermal microbiota. *Exp Dermatol*. 2019;29(3):295–298. doi: 10.1111/exd.13916
14. Miguel-Gómez L., Rodrigues-Barata A., Molina-Ruiz A., et al. Folliculitis decalvans: Effectiveness of therapies and prognostic factors in a multicenter series of 60 patients with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(5):878–883. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.1240
15. Vañó-Galván S., Molina-Ruiz A., Fernández-Crehuet P., et al. Folliculitis decalvans: a multicentre review of 82 patients. *J Eur Academy Dermatol Venereol*. 2015;29(9):1750–1757. doi: 10.1111/jdv.12993
16. Shitara A., Igareshi R., Morohashi M. Folliculitis decalvans and cellular immunity — two brothers with oral candidosis. *Jap J Dermatol*. 1974;28:133–140.
17. Frazer N., Grant P. Folliculitis decalvans with hypocomplementemia. *Br J Dermatol*. 1982;107:88.
18. Fernandes J., Correia T., Azevedo F., Mesquita-Guimarães J. Tufted hair folliculitis after scalp injury. *Cutis*. 2001;67(3):243–248.
19. Otberg N., Wu W., Kang H., et al. Folliculitis decalvans developing 20 years after hair restoration surgery in punch grafts: case report. *Dermatologic Sur*. 2009;35(11):1852–1856. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01305.x

20. Trüeb R, Tambaos D, Spycher M, et al. Scarring folliculitis in the ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome. *Dermatol.* 1997;194(2):191–194. doi: 10.1159/000246097
21. Tan E, Martinka M, Ball N, Shapiro J. Primary cicatricial alopecias: clinicopathology of 112 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(1):25–32. doi: 10.1016/j.jaad.2003.04.001
22. Wolff H, Fischer T, Blume-Peytavi U. The Diagnosis and treatment of hair and scalp diseases. *Deutsches Ärzteblatt Int.* 2016;113(21):337–386. doi: 10.3238/arztebl.2016.0377
23. Rezende H, Dias M, Kempf W, Treüb R. Linear circumscribed scleroderma-like folliculitis decalvans: yet another face of a protean condition. *Int J Trichology.* 2018;10(4):175–179. doi: 10.4103/ijt.ijt_9_18
24. Mathur M, Acharya P. Trichoscopy of primary cicatricial alopecias: an updated review. *J Eur Academy Dermatol Venereol.* 2019;34(3):473–484. doi: 10.1111/jdv.15974
25. Fernandez-Crehuet P, Vaño-Galván S, Molina-Ruiz A, et al. Trichoscopic features of folliculitis decalvans: Results in 58 Patients. *Int J Trichology.* 2017;9(3):140–141. doi: 10.4103/ijt.ijt_85_16
26. Yang A, Hannaford R, Kossard S. Folliculitis decalvans-like pustular plaques on the limbs sparing the scalp. *Aus J Dermatol.* 2019;61(1):54–56. doi: 10.1111/ajd.13178
27. Forman L. Folliculitis Decalvans (de Quinquad). *Proc R Soc Med.* 1943;36(6):295. doi: 10.1177/003591574303600623
28. Karakuzu A, Erdem T, Aktas A, et al. A case of folliculitis decalvans involving the beard, face and nape. *J Dermatol.* 2001;28(6):329–331. doi: 10.1111/j.1346-8138.2001.tb00143.x
29. Offidani A, Cellini A, Giangiacomi M, Bossi G. Quinquad's folliculitis decalvans and tufted hair. *Ann Dermatol Venereol.* 1994;121(4):319–321.
30. Senatore S, Maglie R, Maio V, et al. Folliculitis decalvans with exclusive beard involvement. *Ind J Dermatol Venereol Leprol.* 2021;83(4):569–571. doi: 10.25259/ijdv.694_20
31. Wheeland R, Thurmond R, Gilmore W, Blackstock R. Chronic blepharitis and pyoderma of the scalp: an immune deficiency state in a father and son with hypercupremia and decreased intracellular killing. *Pediatr Dermatol.* 1983;1(2):134–142. doi: 10.1111/j.1525-1470.1983.tb01104.x
32. Janjua S, Iftikhar N, Pastar Z, Hosler G. Keratosis follicularis spinulosa decalvans associated with acne keloidalis nuchae and tufted hair folliculitis. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(2):137–140. doi: 10.2165/00128071-200809020-00009
33. Luz Ramos M, Muñoz-Pérez M, Pons A, et al. Acne keloidalis nuchae and tufted hair folliculitis. *Dermatology.* 1997;194(1):71–73. doi: 10.1159/000246063
34. Stefanato C. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology.* 2010;56(1):24–38. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03439.x
35. Uchiyama M, Harada K, Tobita R, et al. Histopathologic and dermoscopic features of 42 cases of folliculitis decalvans: a case series. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(5):1185–1193. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.092
36. Pincus L, Price V, McCalmont T. The amount counts: distinguishing neutrophil-mediated and lymphocyte-mediated cicatricial alopecia by compound follicles. *J Cutan Pathol.* 2010;38(1):2–4. doi: 10.1111/j.1600-0560.2010.01645_2.x
37. Egger A, Stojadinovic O, Miteva M. Folliculitis decalvans and lichen planopilaris phenotypic spectrum — a series of 7 new cases with focus on histopathology. *Am J Dermatopathol.* 2020;42(3):173–177. doi: 10.1097/dad.0000000000001595
38. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, et al. Trichoscopy of cicatricial alopecia. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(6):753–758.
39. Sharma V, Chiramel M, Khandpur S, Sreenivas V. Relevance of trichoscopy in the differential diagnosis of alopecia: a cross-sectional study from North India. *Ind J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(6):651–658. doi: 10.4103/0378-6323.183636
40. Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones O, Rodrigues-Barata R, et al. Trichoscopy activity scale for folliculitis decalvans. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;34(2):e55–e57. doi: 10.1111/jdv.15900
41. Miteva M, Tosti A. Dermoscopy guided scalp biopsy in cicatricial alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;27(10):1299–1303. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04530.x
42. Tietze J, Heppt M, von Preußen A, et al. Oral isotretinoin as the most effective treatment in folliculitis decalvans: a retrospective comparison of different treatment regimens in 28 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(9):1816–1821. doi: 10.1111/jdv.13052
43. Bunagan M, Banka N, Shapiro J. Retrospective review of folliculitis decalvans in 23 patients with course and treatment analysis of long-standing cases. *J Cutan Med Surg.* 2015;19(1):45–49. doi: 10.2310/7750.2014.13218
44. Sillani C, Bin Z, Ying Z, et al. Effective treatment of folliculitis decalvans using selected antimicrobial agents. *Int J Trichology.* 2010;2(1):20. doi: 10.4103/0974-7753.66908
45. Aksoy B, Hapa A, Mutlu E. Isotretinoin treatment for folliculitis decalvans: a retrospective case-series study. *Int J Dermatol.* 2018;57(2):250–253. doi: 10.1111/ijd.13874
46. Yang L, Chen J, Tong X, et al. Photodynamic therapy should be considered for the treatment of folliculitis decalvans. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy.* 2021;35:102356. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102356

ОБ АВТОРАХ

* Медецкая Ольга Михайловна;

адрес: Россия, 199106, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9077-2594>;

eLibrary SPIN: 7735-2018;

e-mail: drolgamed@rambler.ru

AUTHORS' INFO

* Olga M. Medetskaya;

address: 7/9, Universitetskaya embankment, Saint-Petersburg, 199034, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9077-2594>;

eLibrary SPIN: 7735-2018;

e-mail: drolgamed@rambler.ru

Смирнова Ирина Олеговна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8584-615X>;
eLibrary SPIN: 5518-6453;
e-mail: driosmirnova@yandex.ru

Бессалова Анна Юрьевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1744-7610>;
eLibrary SPIN: 9499-1671;
e-mail: doctor.bessalova@gmail.com

Шин Наталья Валентиновна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8138-1639>;
eLibrary SPIN: 3343-8607;
e-mail: shinataly2@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку

Irina O. Smirnova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8584-615X>;
eLibrary SPIN: 5518-6453;
e-mail: driosmirnova@yandex.ru

Anna Y. Bessalova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1744-7610>;
eLibrary SPIN: 9499-1671;
e-mail: doctor.bessalova@gmail.com

Natalia V. Shin, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8138-1639>;
eLibrary SPIN: 3343-8607;
e-mail: shinataly2@gmail.com

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105685>

Оригинальное исследование

Гангренозная пиодермия: опыт обследования и лечения

Н.П. Теплюк, О.В. Грабовская, Д.Т. Кусраева, В.А. Варшавский

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Гангренозная пиодермия — редкое воспалительное заболевание кожи, которое в настоящее время относится к группе нейтрофильных дерматозов.

Цель — разработка эпидемиологических, клинических и лабораторных характеристик пациентов с гангренозной пиодермией, а также протокола лечения этого заболевания.

Материал и методы. Представлены результаты одноцентрового когортного проспективного исследования, которое проводилось на базе клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова в период с января 2019 года по ноябрь 2021 года, включая всех пациентов с подтверждённым диагнозом гангренозной пиодермии.

Результаты. В результате исследования выявлено, что 16 (53%) пациентов из 30 были женщинами, средний возраст на момент постановки диагноза составлял $59 \pm 16,3$ лет. Наиболее частой локализацией высыпаний являлась голень (20 пациентов; 67%), редко (по одному случаю) отмечалось поражение кожи лица, половых органов, молочных желёз. У 14 (47%) пациентов выявлялись одномоментно две и более язв (максимально 9 язв). Феномен патергии был положительным у 23 (77%) пациентов из 30. Язвенная форма гангренозной пиодермии была у 25 (83%), у одного пациента выявлена внекожная форма заболевания с поражением лёгких. Наиболее частое ассоциированное заболевание — ревматоидный артрит — отмечен у 6 (20%) пациентов; редкими ассоциированными заболеваниями (по одному наблюдению) были также гепатит С (у 2), синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, аутоиммунный гепатит, неходжкинская лимфома. При гистологическом исследовании нейтрофильная инфильтрация дермы выявлялась в 100% случаев, а лейкоцитокластический васкулит — в 53% (у 16). Полное рубцевание очагов на фоне проведённого лечения наблюдалось у 22 (73%) пациентов. За период наблюдения рецидивы заболевания имели место у 12 (40%) пациентов, в том числе два летальных исхода.

Заключение. Представлена одна из крупнейших серий случаев гангренозной пиодермии на сегодняшний день. В процессе обследования больных выявлено, что нейтрофильная инфильтрация дермы является характерным признаком заболевания. Обнаружены редкие ассоциированные заболевания (синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, аутоиммунный гепатит, гепатит С, неходжкинская лимфома). Достаточно большой процент рецидивов свидетельствует о необходимости дальнейших исследований с целью разработки дополнительного метода обследования для современной диагностики и обоснования своевременного назначения препаратов таргетной терапии.

Ключевые слова: гангренозная пиодермия; воспалительные заболевания кишечника; нейтрофильные дерматозы; аутовоспалительные заболевания; системные глюкокортикоиды.

Для цитирования:

Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Кусраева Д.Т., Варшавский В.А. Гангренозная пиодермия: опыт обследования и лечения // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022. Т. 25, № 1. С. 61–72. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105685>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105685>

Original study

Pyoderma gangrenosum: examination and treatment experience

Natalia P. Teplyuk, Olga V. Grabovskaya, Diana T. Kusraeva, Vladimir A. Varshavsky

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Pyoderma gangrenosum is a rare inflammatory skin disease that currently belongs to the group of neutrophilic dermatoses.

AIMS: Development of epidemiological, clinical, laboratory characteristics of patients with pyoderma gangrenosum, as well as the treatment of this disease.

MATERIALS AND METHODS: The study revealed 30 patients, 16 (53%) were women, the average age at the time of diagnosis was 59 ± 16.3 years. The most common localization of rashes was the lower leg 20 patients (67%), lesions of the skin of the face, genitals, and breast rarely noted, in one case, respectively. In 14 patients (47%), two or more ulcers were detected at the same time (max. 9 ulcers). The pathergy phenomenon was positive in 23 patients (77%) of 30. Ulcerative pyoderma gangrenosum occurred in 25 (83%), and extracutaneous pyoderma gangrenosum with lung involvement was identified in one patient. The most common associated disease was rheumatoid arthritis in 6 patients (20%), there were also rare associated diseases, such as hepatitis C two cases, multiple endocrine neoplasia syndrome type 1, autoimmune hepatitis, non-Hodgkin's lymphoma by one observation. Histological examination revealed neutrophilic infiltration of the dermis in 30 patients (100%), and the presence of leukocytoclastic vasculitis in 16 (53%). Complete scarring during the treatment was observed in 22 patients (73%). Relapses during the observation period were observed in 12 patients (40%), the number of deaths was two cases.

CONCLUSIONS: One of the largest case series of pyoderma gangrenosum to date is presented. During the examination of patients, it was found that neutrophilic infiltration of the dermis is a characteristic sign of the disease. Rare comorbidities (multiple endocrine neoplasia syndrome type 1, autoimmune hepatitis, hepatitis C, non-Hodgkin's lymphoma) have been found. A sufficiently large percentage of relapses indicates the need for further research to develop an additional examination method for the purpose of modern diagnostics and justification for the timely prescription of targeted therapy.

Keywords: pyoderma gangrenosum; inflammatory bowel diseases; neutrophilic dermatoses; autoinflammatory diseases; systemic steroids.

For citation:

Teplyuk NP, Grabovskaya OV, Kusraeva DT, Varshavsky VA. Pyoderma gangrenosum: examination and treatment experience. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(1):61–72. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105685>

Received: 12.11.2021

Accepted: 16.01.2022

Published: 22.02.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Гангренозная пиодермия (ГП) — аутовоспалительный нейтрофильный дерматоз, характеризующийся клинически болезненными язвенно-некротическими поражениями кожи, гистологически — обильной нейтрофильной инфильтрацией дермы [1]. Течение ГП сильно варьирует от доброкачественного, относительно медленного развития заболевания до агрессивного и/или молниеносного [2]. Заболеваемость составляет 1–3 случая на 1 млн популяции в год; женщины болеют несколько чаще, чем мужчины. Средний возраст пациентов — от 20–50 лет [3]. Более чем в 50% всех ГП выявляются системные ассоциированные патофизиологически связанные заболевания, при этом чаще других встречаются воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), артриты, лимфопролиферативные заболевания (лейкемия, лимфома, миелодиспластический синдром), эндокринные нарушения и солидные опухоли [4]. Этиопатогенетические механизмы ГП до конца не изучены и считаются многофакторными, включая генетические мутации, дисрегуляцию врождённой иммунной системы и дисфункцию нейтрофилов [5]. При ГП, по данным ряда исследований, в поражённой коже фиксируется воспаление с гиперэкспрессией интерлейкинов (ИЛ) 1b, 8, 6, 16, 17 и 23, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), хемокинов 1, 2, 3 и 16 [6].

Различают следующие клинические формы ГП: язвенную (классическая форма), буллёзную, пустулёзную, вегетирующую (поверхностная гранулематозная форма), постоперационную, перистомальную, внекожную (так как внутренние органы могут быть поражены при отсутствии кожных проявлений) [7]. Считается, что в основе развития перистомальной и постоперационной ГП лежит феномен патергии [8].

Выбор лечения зависит от множества факторов, включая локализацию, количество, размер очагов, внекожные поражения, наличие ассоциированных заболеваний, стоимость и побочные эффекты лечения, а также сопутствующие заболевания и предпочтения пациента [9].

В настоящее время в связи с относительно низкой заболеваемостью ГП в мировой практике не существует единого алгоритма обследования, достоверной диагностики и эффективного лечения пациентов с ГП, что определяет необходимость и актуальность дальнейших исследований данной нозологии [10].

Цель исследования — разработка эпидемиологических, клинических и лабораторных характеристик пациентов с гангренозной пиодермией, а также протокола лечения этого заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое, когортное, проспективное.

Критерии соответствия

Критерии включения: установленный диагноз гангренозной пиодермии разных форм и различной давности процесса; добровольное желание и наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, согласие на обработку персональных данных; возраст от 18 лет; пациенты обоего пола.

Критерии невключения: несоответствие критериям включения; наличие тяжёлой сопутствующей патологии, не позволяющей находиться в терапевтическом отделении; наличие язвенно-некротических поражений кожи инфекционной или грибковой этиологии; нежелание пациента участвовать в исследовании по каким-либо причинам.

Критерии исключения: желание пациента прекратить участие в исследовании; несоблюдение пациентом режима, назначенной схемы обследования и лечения; заключение врача-исследователя о том, что дальнейшее участие пациента в исследовании наносит вред его здоровью.

Условия проведения

Исследованию проводилось на базе клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» в период с января 2019 по ноябрь 2021 года.

Информированное добровольное согласие подписано всеми пациентами перед включением в исследование.

Описание медицинского вмешательства

В исследовании участвовали 30 пациентов, мужчины и женщины старше 18 лет (табл. 1).

Во всех случаях диагноз был выставлен на основании клинико-гистопатологических критериев, а именно наличия одиночных или множественных кожных язв с подрытыми эритематозно-фиолетовыми краями и зоной эритемы вокруг очага, гистологически характеризующихся нейтрофильным воспалительным инфильтратом в дерме и подкожно-жировой клетчатке (рисунок).

Пациенты прошли комплексное клинико-лабораторное обследование для исключения других причин язвенно-некротических поражений кожи, выявления возможных ассоциированных заболеваний и состояний, влияющих на течение болезни. Проведённые тесты включали показатели общего и биохимического анализа крови, С-реактивного белка, ревматоидного фактора, общего анализа мочи, коагулограммы, электрофореза белков плазмы крови,

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов**Table 1.** Clinical characteristics

Пациент, №	Возраст, лет	Пол	Длительность заболевания до постановки диагноза, мес.	Локализация	Клиническая форма	Число очагов	Лечение	Ассоциированное заболевание
1	40	ж	24	Бедро	Язвенная	1	2	МЭН1
2	82	м	36	Живот, голень	Язвенная	6	2	–
3	60	ж	24	Бедро	Язвенная	1	2	РА
4	56	м	12	Бедро, живот	Язвенная	4	2	РА
5	87	м	6	Бедро, голень, ягодицы	Язвенная	9	2	МБ
6	44	м	12	Голень, бедро	Буллёзная	4	2	РА
7	72	ж	5	Живот	Буллёзная	4	4	НЯК
8	55	ж	4	Половые губы, молочные железы	Язвенная	2	2	НСV
9	45	м	5	Голень	Язвенная	1	4	НЯК
10	73	м	1	Голень	Язвенная	1	2	–
11	56	м	24	Голень	Язвенная	1	2	СД
12	51	м	36	Голень, плечо, спина, живот, лицо, внутренние органы	Вегетирующая, язвенная, внекожная с поражением лёгких	4	3	РА
13	59	ж	72	Живот, ягодицы	Вегетирующая	3	2	Онкология
14	70	ж	96	Голень	Язвенная	1	2	СД
15	53	ж	24	Голень	Язвенная	1	2	–
16	56	м	18	Голень	Язвенная	5	3	ПсА, СД
17	64	м	3	Голень	Язвенная	1	2	–
18	65	м	24	Голень, бедро	Язвенная	1	1	ХЛ
19	45	м	12	Голень, бедро	Вегетирующая	2	2	РА
20	26	ж	36	Голень	Язвенная	1	1	ФМЖ
21	79	ж	36	Бедро, голень	Вегетирующая	1	2	Онкология
22	74	ж	12	Живот	Язвенная	3	2	–
23	61	ж	6	Живот, бедро	Язвенная	3	2	РА
24	76	ж	4	Живот, ягодицы, плечо	Язвенная	3	2	–
25	89	м	2	Голень, бедро	Язвенная	3	2	МБ
26	25	ж	1	Голень	Язвенная	1	2	–
27	53	ж	3	Голень, бедро	Язвенная	8	1	АГ
28	58	ж	1	Голень	Язвенная	2	1	–
29	74	м	2	Плечо	Язвенная	3	1	РА
30	81	ж	6	Голень	Язвенная	2	2	РА

Примечание к таблице 1. Лечение (варианты): 1 — системные стероиды; 2 — системные стероиды, азатиоприн; 3 — системные стероиды, циклоспорин А; 4 — системные стероиды, сульфасалазин. МЭН1 — синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа; РА — ревматоидный артрит; МБ — миеломная болезнь; НЯК — неспецифический язвенный колит; HCV (hepatitis C virus) — вирусный гепатит С; СД — сахарный диабет; ПсА — псориатический артрит; ХЛ — хронический лимфолейкоз; ФМЖ — фиброма молочной железы; АГ — аутоиммунный гепатит.

Note: Treatment (options): 1 — systemic steroids; 2 — systemic steroids, azathioprine; 3 — systemic steroids, ciclosporin A; 4 — systemic steroids, sulfasalazine. МЭН1 — multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome; РА — rheumatoid arthritis; МБ — multiple myeloma; НЯК — nonspecific ulcerative colitis; HCV (hepatitis C virus) — viral hepatitis C; СД — diabetes mellitus; ПсА — psoriatic arthritis; ХЛ — chronic lymphocytic leukemia; ФМЖ — breast fibroma; АГ — autoimmune hepatitis.

серологического исследования на вирусные гепатиты В и С, сифилис и вирус иммунодефицита человека. Другие лабораторные исследования проводились в соответствии с особенностями течения заболевания: антифосфолипидные антитела, цитоплазматические и перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антинуклеарные антитела, С3 и С4 компоненты комплемента, антитела к кардиолипину, антитела к бета-2-гликопротеину I, волчаночный антикоагулянт, определение уровня D-димера, анализ кала на скрытую кровь, уровень фекального кальпротектина, антитела к сахаромикетам, ректоскопия и/или колоноскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенограмма грудной клетки, артериовенозная доплерография и онкоскрининг. С целью выявления или коррекции коморбидных состояний пациентов консультировали смежные специалисты: гастроэнтеролог, ревматолог, терапевт, хирург, эндокринолог, гематолог, онколог. Биопсия проводилась с краевой зоны язвы с захватом эритемы по периферии очага и подкожно-жировой клетчатки.

Пациентам проводился анализ следующих показателей: пол, возраст, наличие или отсутствие ассоциированного заболевания, длительность болезни до постановки диагноза, уровень IL-17, нарушения в системе свёртывания крови (коагулограмма, уровень D-димера), степень влияния ГП на качество жизни пациентов, результаты проведённого лечения. Уровень влияния заболевания на различные аспекты жизни оценивался на основании дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

В качестве основного метода терапии применяли системные глюкокортикостероиды (ГКС) по 0,5–1,0 мг/кг в сутки как в монорежиме, так и в комбинации с иммуносупрессивными препаратами (азатиоприн, сульфасалазин, циклоспорин А) с учётом ассоциированного заболевания и сопутствующей патологии. Дополнительно назначались антациды, препараты калия и кальция, ангиопротекторы, антибиотики, анальгетики. Проводилась местная терапия: ежедневные перевязки с применением противомикробных комбинированных мазей, топических ГКС, раневых липидокolloидных стерильных неадгезивных повязок на полимерной сетчатой основе.

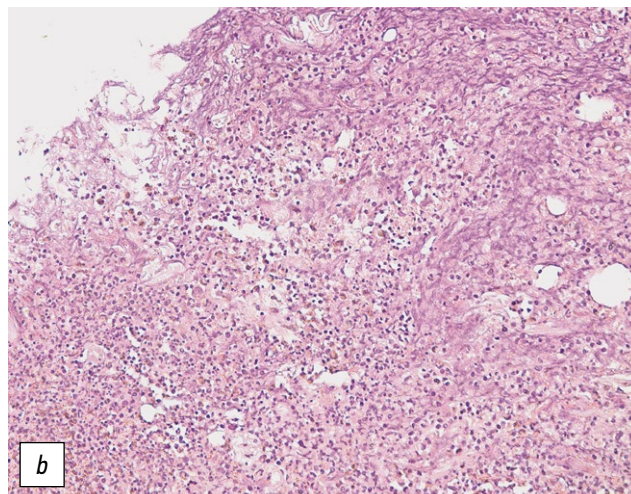


Рис. Гангренозная пиодермия: *a* — язвенная (классическая) форма: обширная язва в области боковой поверхности туловища с валикообразно приподнятыми краями багрово-синюшной окраски и зоной эритемы вокруг очага; дно язвы покрыто гнойно-геморрагическим экссудатом; *b* — гистопатологическое исследование: обильная нейтрофильная инфильтрация дермы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Fig. Pyoderma gangrenosum: *a* — ulcerative (classic) pyoderma gangrenosum, an extensive ulcer on the skin of the abdomen with undermined borders and peripheral erythema, the base of the wound covered with areas of necrotic tissue; *b* — histopathological examination: diffuse, dense neutrophilic infiltrate in the dermis. Hematoxylin & eosin staining, $\times 200$.

Таблица 2. Основные результаты исследования**Table 2.** The main results

Признаки	Группа исследования	
	n=30	%
Возраст, лет	59±16,3	–
Пол:		
• мужчины	14	47
• женщины	16	53
Длительность заболевания до постановки диагноза, мес		
• <6	14	47
• >6	16	53
Локализация:		
• на одном участке тела	10	33
• на различных участках тела	20	67
Локализация с вовлечением кожи:		
• бедра	11	37
• голени	19	63
• плеча	3	10
• живота	7	23
• других поверхностей тела	6	20
Клиническая форма:		
• язвенная	25	83
• буллёзная	3	10
• вегетирующая	4	13
• внекожная	1	3
Количество очагов:		
1	12	40
2–3	10	33
4–5	5	17
>5	3	10
Ассоциированное заболевание:		
• нет	7	23
• есть	23	76
Варианты лечения:		
• системные стероиды	5	17
• системные стероиды, азатиоприн	21	70
• системные стероиды, циклоспорин А	2	7
• системные стероиды, сульфасалазин	2	7

Этическая экспертиза

Протокол одобрен локальным этическим комитетом Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 7.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 30 пациентов с подтверждённым диагнозом ГП, из них 16 (53%) женщин и 14 (47%) мужчин, что соответствует соотношению 1,14:1. Средний возраст на момент постановки диагноза составлял $59 \pm 16,3$ года. Средний срок течения заболевания до постановки окончательного диагноза ГП составил 18,23 мес.

Основные результаты исследования

Основные результаты исследования представлены в табл. 2.

Провоцирующие факторы в виде приёма препаратов, которые могут приводить к развитию ГП, зафиксированы у 5 (17%) пациентов, феномен патергии был положительным у 23 (77%).

Язвенная ГП являлась наиболее частой клинической формой (25 случаев), что составляет 83% выборки. Вегетирующая ГП диагностирована у 4 (13%) пациентов, буллёзная — у 3 (10%), внекожная с поражением лёгких — у 1 (3%); другие клинические формы в данной выборке не встречались.

У большинства пациентов (20 наблюдений; 67%) язвы ГП локализовались на коже голеней, на коже бедра — у 12 (40%), в области живота — у 8 (27%), ягодицы были поражены у 3 (10%) пациентов, в 2 (7%) случаях отмечалось поражение плеча; по одному случаю имели место другие поражения — лица, половых органов, молочных желёз и лёгких. Одновременное наличие язв на разных участках тела было у 14 (47%) пациентов.

Наиболее частым ассоциированным заболеванием явился ревматоидный артрит (6 пациентов; 20%); частота встречаемости сахарного диабета и солидных опухолей была одинаковой — по 3 (10%) случая; на неспецифический язвенный колит, миеломную болезнь, хронический лимфолейкоз, гепатит С пришлось по 2 случая, на синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, аутоиммунный гепатит, неходжкинскую лимфому — по 1. Остальные 7 (23%) случаев были идиопатическими, т. е. ассоциированного заболевания не выявлено.

ДИКЖ обследованных пациентов составлял от 16 до 26 баллов (медиана 20).

Гистологически у всех пациентов отмечалась обильная нейтрофильная инфильтрация дермы (30 пациентов; 100%), из них в сочетании с лейкоцитокластическим васкулитом — у 16 (53%). Повышенная концентрация IL-17 выявлялась у 3 (25%) из 12 обследованных пациентов. D-димер повышался у 5 (25%) пациентов из 20. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела были отрицательными во всех случаях наблюдения ($n=20$).

Системные ГКС в качестве терапевтического средства получали все 30 (100%) пациентов, из них 5 (17%) в виде монотерапии, в комбинации с азатиоприном — 21 (70%), с сульфасалазином — 2 (7%), с циклоспорином А — 2 (7%). Полное рубцевание язв на фоне проведённого лечения наблюдалось в 22 (73%) случаях, значительное улучшение — в 6 (20%). Недостаточный эффект отмечен в 1 случае на фоне приёма ГКС в сочетании с циклоспорином А, в связи с чем пациент был переведён на препараты таргетной терапии — ингибитор ФНО-альфа (адалимумаб).

Нежелательные явления

В процессе лечения наблюдались побочные явления в виде повышения глазного давления, ишемии сосудов головного мозга и остеопороза у 3 (10%) пациентов.

Частота рецидивов в исследовании составила 12 (40%) случаев независимо от назначенного лечения, а количество обострений за период наблюдения — от 1 до 4.

Летальный исход отмечен в 2 случаях: у пациентки (пациент № 24) в возрасте 76 лет в связи с поздней диагностикой заболевания и развившимся сепсисом при обширном поражении кожи (язвенный дефект занимал до 40% кожных покровов); причиной смертельного исхода у пациента (пациент № 12) в возрасте 51 года с множественной сопутствующей патологией (бронхоэктатическая болезнь; хроническая обструктивная лёгочная болезнь; гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск 3; вторичный стероидный остеопороз тяжёлого течения; железодефицитная анемия лёгкой степени; гиперплазия предстательной железы; хронический простатит) явилась сердечно-лёгочная недостаточность на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе представлено одно из крупнейших проспективных исследований, которое включает в себя 30 пациентов с подтверждённым диагнозом ГП. В связи с редкостью заболевания собрать большое количество пациентов достаточно сложно, а результаты некоторых исследований неубедительны в связи с выборкой малых размеров; метаанализы демонстрируют описания лишь небольшими сериями случаев

и отчётами с разными выводами. Все основные исследования, включающие более 60 пациентов, основаны на ретроспективном анализе [11].

Основной локализацией высыпаний являются голени (20 случаев; 67%). Заболевание может проявляться как одиночным поражением кожи, так и несколькими новыми очагами одновременно [12]. У больных, находившихся под наблюдением в процессе данного исследования, выявлялось от 1 до 9 язвенных дефектов, преобладало от 2 до 6 язв (16 случаев; 53%). Травма, отражающая симптом патергии при ГП, явилась основным триггерным фактором заболевания (23 случая; 77%), что соответствует данным литературы [13]. Течение ГП сильно варьировало — от относительно медленного (12 случаев; 40%) до агрессивного или молниеносного (18 случаев; 60%).

Язвенная (классическая) форма являлась наиболее частой с развитием язв от 1 до 82 см в диаметре с валикообразно приподнятыми краями багрово-синюшной окраски и зоной эритемы вокруг очага, дно язв было покрыто гнойным или гнойно-геморрагическим экссудатом. Представленная клиническая картина классической формы заболевания совпадает с данными других авторов, однако наиболее вероятным выступает предположение, что различные формы заболевания являются стадиями развития ГП, а диагностика заболевания на поздних стадиях может приводить к существенному влиянию на статистические данные по анализу частоты различных клинических форм [14].

Представленные в настоящем исследовании результаты подтверждают преобладание женщин среди больных ГП и высокую связь с ассоциированными заболеваниями, частота которых, по данным разных авторов, колеблется от 50 до 70% [15]. Вариабельность процентного соотношения идиопатических форм (20–30%) ГП, по данным разных источников, зависит от того, какие заболевания рассматриваются в качестве ассоциированных [16]. В представленном исследовании выявлены различные коморбидные состояния, в числе которых ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, гематологические заболевания (23 случая; 77%), что совпадает с данными других авторов [17]. Вместе с тем встречались и другие заболевания, реже описываемые в литературе, в том числе псориазная спондилоартропатия, хронический лимфолейкоз, гепатит С, солидные опухоли, сахарный диабет; описание ассоциации ГП с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа представлено впервые. Таким образом, после постановки диагноза ГП необходимо проведение тщательного обследования больного с целью выявления коморбидного заболевания, лечение которого может способствовать более активному рубцеванию язвенных дефектов [18].

ГП может поражать многие внутренние органы, особенно лёгкие, суставы и пищеварительный тракт. В литературе описано 47 случаев ГП с поражением лёгких, иногда при отсутствии кожных проявлений. В проведённом исследовании поражение лёгких выявлено у 1 больного (пациент № 12) [19].

Лекарственно-индуцированная ГП является редкой кожной реакцией на лекарственные средства, и её диагностика представляет определённые сложности. В настоящее время известно несколько групп препаратов, которые могут приводить к развитию ГП, среди них алкалоиды (кокаин), ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб), антиревматоидные препараты (пропилаурацил), системные ретиноиды (изотретиноин), ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб, ибрутиниб, гефитиниб), антикоагулянты прямого действия (эноксапарин), стимуляторы эритропоэза (эритропоэтин), ингибиторы ФНО-альфа (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб), антиметаболиты (азациитидин), антибиотики (ципрофлоксацин), иммуномодулирующие препараты (леналидомид), а также красный краситель для татуировок [20]. В проведённом исследовании наблюдали чёткую связь с приёмом леналидомида, бортезомиба, ибрутиниба, ритуксимаба, отмена которых приводила к рубцеванию язв, а повторное их назначение для лечения ассоциированного заболевания — к рецидиву. Исследование возможных механизмов лекарственно-индуцированной ГП, включающих аномальную миграцию и функцию нейтрофилов, чрезмерное и неадекватное воспаление, апоптоз кератиноцитов и изменение эпигенетических механизмов, поможет лучше понять патогенез ГП и, в конечном итоге, оптимизировать таргетную терапию.

Высокий средний уровень ДИКЖ (≥ 20 баллов) у 17 пациентов (57%) с ГП свидетельствует о сильном или чрезвычайно сильном влиянии заболевания на качество их жизни, в связи с чем своевременное адекватно назначенное лечение является основной задачей.

Обильная нейтрофильная инфильтрация дермы с отсутствием ангиоцентричности является основным гистологическим признаком, помогающим установить диагноз ГП [21]. Наличие лейкоцитокластического васкулита почти у половины (53%) пациентов подтверждает тот факт, что ангиит при ГП развивается на фоне аутовоспаления и является эпифеноменом. Важно также отметить, что гистопатологические признаки могут варьировать в зависимости от стадии развития процесса, места, откуда берётся биоптат в данном поражении, а также от клинической формы [22].

Частота ошибочных диагнозов в дерматологической литературе составляет 30%, среди других специальностей — больше [23, 24]. По результатам исследования, 16 (53%) пациентам диагноз ГП с момента начала заболевания был выставлен спустя более 6 мес, при этом

максимальный период составлял 8 лет (пациент № 14), что подтверждает как сложность диагностики данного заболевания, так и необходимость освещения данной проблемы среди врачей других специальностей и проведения исследований с целью улучшения своевременной диагностики.

Противоречивые данные об эффективности ингибиторов ИЛ-17 при ГП, а также результаты исследований, свидетельствующие о развитии или обострении воспалительных заболеваний кишечника как одного из частых ассоциированных заболеваний у пациентов, получающих терапию анти-ИЛ-17 по поводу псориаза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита, говорят о неоднозначной роли данного провоспалительного цитокина в развитии заболевания [25–27]. Полученные результаты, а именно повышение уровня ИЛ-17 только у 3 пациентов из 12, подтверждают вышесказанное и требуют дополнительных исследований [28].

Лечение ГП часто является эмпирическим в связи с отсутствием рандомизированных контролируемых исследований. На ранней стадии положительная динамика процесса и регресс высыпаний могут наблюдаться в результате применения местных ГКС или внутривенного введения пролонгированных системных ГКС [29]. Системные ГКС (в дозе 0,5–1,0 мг/кг в сутки) при развернутой клинической картине заболевания, сформировавшихся язвенных дефектах и агрессивном течении ГП остаются наиболее эффективными, безопасными и доступными препаратами. Сульфаниламиды и циклоспорин А представляют собой альтернативные методы лечения и должны применяться совместно с ГКС, оказывая стероидсберегающее действие.

Учитывая частоту рецидивов (40%) среди пациентов за период наблюдения, представляется очевидной разработка дополнительного метода обследования с целью обоснования своевременного назначения таргетной терапии и, возможно, нового диагностического критерия для дифференциальной диагностики ГП и других неинфекционных язвенно-некротических поражений кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании проведена детальная оценка эпидемиологических клинических и лабораторных характеристик взрослых пациентов с диагнозом ГП, а также представлен опыт лечения этого заболевания на протяжении 2 лет. Полученные данные подтверждают преобладание женского пола среди больных ГП и соматообусловленный характер данной патологии. Нейтрофильная инфильтрация дермы является характерным признаком заболевания. Системные ГКС остаются наиболее эффективными, безопасными и доступными

препаратами, нацеленными на снижение системного воспаления, однако клинический ответ и результаты остаются непредсказуемыми, т.к. связаны с коморбидными состояниями больного и/или сопутствующей этим состояниям терапией. Достаточно большой процент рецидивов свидетельствует о необходимости дальнейших исследований, с целью разработки дополнительного метода обследования для современной диагностики и обоснования своевременного назначения препаратов таргетной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

Вклад авторов. *О.В. Грабовская, Д.Т. Кусраева* – проведение исследования, обзор литературы, сбор и анализ источников литературы, подготовка и написание текста; *Н.П. Теплюк, В.А. Варшавский* – проведение исследования, подготовка и написание текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Author contribution. *O.V. Grabovskaya, D.T. Kusraeva* – conducting scientific research, literature review, collection and analysis of literature sources, preparation and writing of the text; *N.P. Teplyuk, V.A. Varshavsky* – conducting scientific research, preparation and writing of the text. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Hobbs M.M., Ortega-Loayza A.G. Pyoderma gangrenosum: from historical perspectives to emerging investigations // *Int Wound J.* 2020. Vol. 17, N 5. P. 1255–1265. doi: 10.1111/iwj.13389
2. Alavi A., French L.E., Davis M.D., et al. Pyoderma gangrenosum: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment // *Am J Clin Dermatol.* 2017. Vol. 18, N 3. P. 355–372. doi: 10.1007/s40257-017-0251-7
3. Ormerod A.D. Epidemiology, comorbidities and mortality of pyoderma gangrenosum: new insights // *Br J Dermatol.* 2021. Vol. 185, N 6. P. 1089–1090. doi: 10.1111/bjd.20713
4. Ben Abdallah H., Bech R., Fogh K., et al. Comorbidities, mortality and survival in patients with pyoderma gangrenosum: a Danish nationwide registry-nested case-control study // *Br J Dermatol.* 2021. Vol. 185, N 6. P. 1169–1175. doi: 10.1111/bjd.20474
5. Maverakis E., Marzano A.V., Le S.T., et al. Pyoderma gangrenosum // *Nat Rev Dis Primers.* 2020. Vol. 6, N 1. P. 81. doi: 10.1038/s41572-020-0213-x
6. Marzano A.V., Damiani G., Ceccherini I., et al. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis) // *Br J Dermatol.* 2017. Vol. 176, N 6. P. 1588–1598. doi: 10.1111/bjd.15226
7. Alonso-León T., Hernández-Ramírez H.H., Fonte-Avalos V., et al. The great imitator with no diagnostic test: pyoderma gangrenosum // *Int Wound J.* 2020. Vol. 17, N 6. P. 1774–1782. doi: 10.1111/iwj.13466
8. Ehrh D.C., Heidekrueger P.I., Broer P.N. Pyoderma gangrenosum after breast surgery: a systematic review // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018. Vol. 71, N 7. P. 1023–1032. doi: 10.1016/j.bjps.2018.03.013
9. Goldust M., Hagstrom E.L., Rathod D., Ortega-Loayza A.G. Diagnosis and novel clinical treatment strategies for pyoderma gangrenosum // *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020. Vol. 13, N 2. P. 157–161. doi: 10.1080/17512433.2020.1709825
10. Barbe M., Batra A., Golding S., et al. Pyoderma gangrenosum: a literature review // *Clin Podiatr Med Surg.* 2021. Vol. 38, N 4. P. 577–588. doi: 10.1016/j.cpm.2021.06.002
11. Binus A.M., Qureshi A.A., Li V.W., Winterfield L.S. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients: PG-patient characteristics, comorbidities and therapy // *Brit J Dermatol.* 2011. Vol. 165, N 6. P. 1244–1250. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10565.x
12. Hasselmann D.O., Bens G., Tilgen W., Reichrath J. Pyoderma gangrenosum: clinical presentation and outcome in 18 cases and review of the literature // *JDDG.* 2007. Vol. 5, N 7. P. 560–564. doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.0328.x
13. Powell F.C., Schroeter A.L., Su W.P., Perry H.O. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients // *Q J Med.* 1985. Vol. 55, N 217. P. 173–186.
14. Ashchyan H.J., Butler D.C., Nelson C.A., et al. The association of age with clinical presentation and comorbidities of pyoderma gangrenosum // *JAMA Dermatol.* 2018. Vol. 154, N 4. P. 409. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5978
15. Kridin K., Cohen A.D., Amber K.T. Underlying systemic diseases in pyoderma gangrenosum: a systematic review and meta-analysis // *Am J Clin Dermatol.* 2018. Vol. 19, N 4. P. 479–487. doi: 10.1007/s40257-018-0356-7
16. Rodríguez-Zúñiga M.J., Heath M.S., Gontijo J.R., Ortega-Loayza A.G. Pyoderma gangrenosum: a review with special emphasis on Latin America literature // *An Bras Dermatol.* 2019. Vol. 94, N 6. P. 729–743. doi: 10.1016/j.abd.2019.06.001
17. Sawka E., Zhou A., Latour E., et al. Inflammatory arthritis-associated pyoderma gangrenosum: a systematic review // *Clin Rheumatol.* 2021. Vol. 40, N 10. P. 3963–3969. doi: 10.1007/s10067-021-05768-7
18. Beber A.A., Knob C.F., Shons K.R., et al. Pioderma gangrenoso associado à artrite reumatoide: descrição de caso // *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2014. Vol. 54, N 4. P. 322–325. doi: 10.1016/j.rbr.2013.02.004
19. Xing F., Chiu K.H., Yang J., et al. Pyoderma gangrenosum with pulmonary involvement: a pulmonary special report and literature review // *Expert Rev Respir Med.* 2022. Vol. 16, N 2. P. 149–159. doi: 10.1080/17476348.2022.2027756
20. Wang J.Y., French L.E., Shear N.H., et al. Drug-Induced pyoderma gangrenosum: a review // *Am J Clin Dermatol.* 2018. Vol. 19, N 1. P. 67–77. doi: 10.1007/s40257-017-0308-7
21. Billings S.D. Common and critical inflammatory dermatoses every pathologist should know // *Mod Pathol.* 2019. Vol. 33, Suppl. 1. P. 107–117. doi: 10.1038/s41379-019-0400-z
22. Figueras-Nart I., Mascaró J.M., Solanich X., Hernández-Rodríguez J. Dermatologic and dermatopathologic features of monogenic autoinflammatory diseases // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 2448. doi: 10.3389/fimmu.2019.02448
23. Haag C.K., Nutan F., Cyrus J.W., et al. Pyoderma gangrenosum misdiagnosis resulting in amputation: a review // *J Trauma Acute Care Surg.* 2019. Vol. 86, N 2. P. 307–313. doi: 10.1097/TA.0000000000002096
24. Olisova O.Y., Snarskaya E., Smirnova L., et al. Dermatitis artefacta: self-inflicted genital injury // *IMCRJ.* 2019. Vol. 12. P. 71–73. doi: 10.2147/IMCRJ.S192522
25. Caproni M., Antiga E., Volpi W., et al. The Treg/Th17 cell ratio is reduced in the skin lesions of patients with pyoderma gangrenosum // *Br J Dermatol.* 2015. Vol. 173, N 1. P. 275–278. doi: 10.1111/bjd.13670
26. Yamada A., Wang J., Komaki Y., et al. Systematic review with meta-analysis: risk of new onset IBD with the use of anti-interleukin-17 agents // *Aliment Pharmacol Ther.* 2019. Vol. 50, N 4. P. 373–385. doi: 10.1111/apt.15397
27. Олисова О.Ю., Никурадзе В.О. Эффективность секукинумаба при лечении пациентов с тяжелым псориазом // *Эффективная фармакотерапия.* 2020. Т. 16, № 9. С. 6–10. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-9-6-10
28. Petty A.J., Whitley M.J., Balaban A., et al. Pyoderma gangrenosum induced by secukinumab in a patient with psoriasis successfully treated with ustekinumab // *JAAD Case Reports.* 2020. Vol. 6, N 8. P. 731–733. doi: 10.1016/j.jdc.2020.06.011
29. Vilches S.F., Vera-Kellet C. Pyoderma gangrenosum: classic and emerging therapies // *Med Clin (English Edition).* 2017. Vol. 149, N 6. P. 256–260. doi: 10.1016/j.medcle.2017.08.007

REFERENCES

1. Hobbs MM, Ortega-Loayza AG. Pyoderma gangrenosum: from historical perspectives to emerging investigations. *Int Wound J*. 2020;17(5):1255–1265. doi: 10.1111/iwj.13389
2. Alavi A, French LE, Davis MD, et al. Pyoderma gangrenosum: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(3):355–372. doi: 10.1007/s40257-017-0251-7
3. Ormerod AD. Epidemiology, comorbidities and mortality of pyoderma gangrenosum: new insights. *Br J Dermatol*. 2021;185(6):1089–1090. doi: 10.1111/bjd.20713
4. Ben Abdallah H, Bech R, Fogh K, et al. Comorbidities, mortality and survival in patients with pyoderma gangrenosum: a Danish nationwide registry-nested case-control study. *Br J Dermatol*. 2021;185(6):1169–1175. doi: 10.1111/bjd.20474
5. Maverakis E, Marzano AV, Le ST, et al. Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):81. doi: 10.1038/s41572-020-0213-x
6. Marzano AV, Damiani G, Ceccherini I, et al. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). *Br J Dermatol*. 2017;176(6):1588–1598. doi: 10.1111/bjd.15226
7. Alonso-León T, Hernández-Ramírez HH, Fonte-Avalos V, et al. The great imitator with no diagnostic test: pyoderma gangrenosum. *Int Wound J*. 2020;17(6):1774–1782. doi: 10.1111/iwj.13466
8. Ehrh DC, Heidekrueger PI, Broer PN. Pyoderma gangrenosum after breast surgery: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018;71(7):1023–1032. doi: 10.1016/j.bjps.2018.03.013
9. Goldust M, Hagstrom EL, Rathod D, Ortega-Loayza AG. Diagnosis and novel clinical treatment strategies for pyoderma gangrenosum. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(2):157–161. doi: 10.1080/17512433.2020.1709825
10. Barbe M, Batra A, Golding S, et al. Pyoderma gangrenosum: a literature review. *Clin Podiatr Med Surg*. 2021;38(4):577–588. doi: 10.1016/j.cpm.2021.06.002
11. Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients: PG-patient characteristics, comorbidities and therapy. *Brit J Dermatol*. 2011;165(6):1244–1250. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10565.x
12. Hasselmann DO, Bens G, Tilgen W, Reichrath J. Pyoderma gangrenosum: clinical presentation and outcome in 18 cases and review of the literature. *JDDG*. 2007;5(7):560–564. doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.0328.x
13. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med*. 1985;55(217):173–186.
14. Ashchyan HJ, Butler DC, Nelson CA, et al. The association of age with clinical presentation and comorbidities of pyoderma gangrenosum. *JAMA Dermatol*. 2018;154(4):409. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5978
15. Kridin K, Cohen AD, Amber KT. Underlying systemic diseases in pyoderma gangrenosum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(4):479–487. doi: 10.1007/s40257-018-0356-7
16. Rodríguez-Zúñiga MJ, Heath MS, Gontijo JR, Ortega-Loayza AG. Pyoderma gangrenosum: a review with special emphasis on Latin America literature. *An Bras Dermatol*. 2019;94(6):729–743. doi: 10.1016/j.abd.2019.06.001
17. Sawka E, Zhou A, Latour E, et al. Inflammatory arthritis-associated pyoderma gangrenosum: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(10):3963–3969. doi: 10.1007/s10067-021-05768-7
18. Beber AA, Knob CF, Shons KR, et al. Pioderma gangrenoso associado à artrite reumatoide: descrição de caso. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2014;54(4):322–325. doi: 10.1016/j.rbr.2013.02.004
19. Xing F, Chiu KH, Yang J, et al. Pyoderma gangrenosum with pulmonary involvement: a pulmonary special report and literature review. *Expert Rev Respir Med*. 2022;16(2):149–159. doi: 10.1080/17476348.2022.2027756
20. Wang JY, French LE, Shear NH, et al. Drug-Induced pyoderma gangrenosum: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):67–77. doi: 10.1007/s40257-017-0308-7
21. Billings SD. Common and critical inflammatory dermatoses every pathologist should know. *Mod Pathol*. 2019;33(Suppl 1): 107–117. doi: 10.1038/s41379-019-0400-z
22. Figueras-Nart I, Mascaró JM, Solanich X, Hernández-Rodríguez J. Dermatologic and dermatopathologic features of monogenic autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2448. doi: 10.3389/fimmu.2019.02448
23. Haag CK, Nutan F, Cyrus JW, et al. Pyoderma gangrenosum misdiagnosis resulting in amputation: a review. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019;86(2):307–313. doi: 10.1097/TA.0000000000002096
24. Olisova OY, Snarskaya E, Smirnova L, et al. Dermatitis artefacta: self-inflicted genital injury. *IMCRJ*. 2019;12:71–73. doi: 10.2147/IMCRJ.S192522
25. Capron M, Antiga E, Volpi W, et al. The Treg/Th17 cell ratio is reduced in the skin lesions of patients with pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):275–278. doi: 10.1111/bjd.13670
26. Yamada A, Wang J, Komaki Y, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of new onset IBD with the use of anti-interleukin-17 agents. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(4):373–385. doi: 10.1111/apt.15397
27. Olisova OY, Nikuradze VO. Efficacy of secukinumab in the treatment of patients with severe psoriasis. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(9):6–10. (In Russ). doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-9-6-10
28. Petty AJ, Whitley MJ, Balaban A, et al. Pyoderma gangrenosum induced by secukinumab in a patient with psoriasis successfully treated with ustekinumab. *JAAD Case Reports*. 2020;6(8):731–733. doi: 10.1016/j.jdc.2020.06.011
29. Vilches SF, Vera-Kellet C. Pyoderma gangrenosum: classic and emerging therapies. *Med Clin (English Edition)*. 2017;149(6):256–260. doi: 10.1016/j.medcle.2017.08.007

ОБ АВТОРАХ

* **Кусраева Диана Теймуразовна**, аспирант;
адрес: Россия, 11999, Москва,
ул. Большая Пироговская д. 4/1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5633-7986>;
eLibrary SPIN: 1478-3503;
e-mail: kysra1992@mail.ru

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

Грабовская Ольга Валентиновна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5259-7481>;
eLibrary SPIN: 1843-1090;
e-mail: olgadoctor2013@yandex.ru

Варшавский Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5855-3092>;
e-mail: vavarsh@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS' INFORMATION

* **Diana T. Kusraeva**, Graduate Student;
address: Bolshaya Pirogovskaya str., 4/1, 119991,
Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5633-7986>;
eLibrary SPIN: 1478-3503;
e-mail: kysra1992@mail.ru

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

Olga V. Grabovskaya, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5259-7481>;
eLibrary SPIN: 1843-1090;
e-mail: olgadoctor2013@yandex.ru

Vladimir A. Varshavsky, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5855-3092>;
e-mail: vavarsh@gmail.com

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105295>

Клинический случай

Эффективность ингибитора IL-17A при генерализованном пустулёзном псориазе: клинический случай

О.Ю. Олисова, Е.С. Снарская, Н.Г. Кочергин, Н.П. Теплюк, Д.В. Игнатьев,
А.Р. Тавитова, В. Махмуди

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

АННОТАЦИЯ

Представлен первый клинический случай эффективного применения отечественного биологического препарата — ингибитора IL-17A нетакимаба — у больного упорно прогрессирующим, торпидным к терапии генерализованным пустулёзным псориазом Цумбуша. Этот редкий системный дерматоз относится к тяжёлым формам псориаза, угрожающим жизни пациента и требующим проведения интенсивной терапии уже с первых часов проявления заболевания. Развитию пустулёзного псориаза может способствовать длительная терапия системными глюкокортикостероидами, цитостатиками, пероральными контрацептивами, а также длительное использование раздражающих наружных средств. В некоторых случаях заболевание связывают с высокими эмоциональными нагрузками, стрессами. При тяжёлом генерализованном пустулёзном псориазе эффективными оказываются биологические препараты, циклоспорин, метотрексат, ацитретин.

В статье представлены сводные данные об эффективности препаратов первой и второй линии в лечении пустулёзного псориаза. По данным литературы, пациенты с тяжёлым пустулёзным псориазом, торпидные к стандартной терапии, демонстрируют положительный ответ на лечение биологическими препаратами в большинстве случаев. Анти-TNF- α являются наиболее доступными биологическими препаратами для лечения пустулёзного псориаза, а анти-IL-12/23 и анти-IL-17A могут рассматриваться в качестве первой или второй линии терапии при умеренно тяжёлом и рефрактерном пустулёзном псориазе.

Выбор эффективной терапии для лечения пустулёзного псориаза является актуальной проблемой современной дерматологии. Представленный клинический случай демонстрирует эффективность применения ингибитора IL-17A и выраженный положительный терапевтический эффект уже в течение одних суток в лечении резистентного к ранее проводимой терапии генерализованного пустулёзного псориаза, что позволяет рассчитывать на перспективу дальнейшего успешного применения этого таргетного препарата.

Ключевые слова: генерализованный пустулёзный псориаз Цумбуша; ингибитор IL-17A; эффективность лечения.

Для цитирования:

Олисова О.Ю., Снарская Е.С., Кочергин Н.Г., Теплюк Н.П., Игнатьев Д.В., Тавитова А.Р., Махмуди В. Эффективность ингибитора IL-17A при генерализованном пустулёзном псориазе: клинический случай // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022. Т. 25, № 1. С. 73–83.
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105295>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105295>

Case Report

The effectiveness of the IL-17A inhibitor in generalized pustular psoriasis: a clinical case

Olga Yu. Olisova, Elena S. Snarskaya, Nikolay G. Kochergin, Natalia P. Teplyuk, Dmitry V. Ignatiev, Alana R. Tavitova, William Makhmudi

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

ABSTRACT

The first clinical case of the effective use of a domestic biological drug inhibitor netakimab — IL-17A — in a patient with persistently progressive, torpid to therapy generalized pustular psoriasis Tsumbush is presented. This rare systemic dermatosis refers to severe forms of psoriasis that threaten the patient's life and require intensive therapy from the very first hours of the manifestation of the disease. The development of pustular psoriasis can be promoted by: long-term therapy with systemic glucocorticosteroids, cytostatics, oral contraceptives, as well as prolonged use of irritating external agents. In some cases, the disease is associated with high emotional stress, stress. In severe generalized pustular psoriasis, biological drugs, cyclosporine, methotrexate, and acitretin are effective.

The article presents summary data on the effectiveness of first- and second-line drugs in the treatment of pustular psoriasis. According to the literature, patients with severe pustular psoriasis, torpid to standard therapy, demonstrate a positive response to treatment with biological drugs in most cases. Anti-TNF- α are the most available biological drugs for the treatment of pustular psoriasis, and anti-IL-12/23 and anti-IL-17A can be considered as the first or second line of therapy for moderate-severe and refractory pustular psoriasis.

The choice of effective therapy for the treatment of pustular psoriasis is an urgent problem of modern dermatology and the presented clinical case demonstrates the effectiveness and pronounced positive therapeutic effect of the IL-17A inhibitor for 1 day in the treatment of generalized pustular psoriasis resistant to previously conducted therapy, which allows us to count on the prospect of further successful use of this targeted drug in the treatment of severe pustular psoriasis.

Keywords: generalized pustular psoriasis of Tsumbush; IL-17A inhibitor; the effectiveness of treatment.

For citation:

Olisova OYu, Snarskaya ES, Kochergin NG, Teplyuk NP, Ignatiev DV, Tavitova AR, Makhmudi W. The effectiveness of the IL-17A inhibitor in generalized pustular psoriasis: a clinical case. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(1):73–83. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105295>

Received: 24.01.2022

Accepted: 22.02.2022

Published: 22.02.2022

ВВЕДЕНИЕ

Генерализованный пустулёзный псориаз Цумбуша является редкой тяжёлой формой заболевания, встречающаяся в Европе с частотой около 2 случаев на 1 млн жителей. Заболевание требует интенсивной терапии уже с первых часов развития клинической картины и часто оказывается торпидным к стандартным методам лечения [1]. Летальность в случае нерациональной терапии может достигать, по разным данным, от 2 до 16% [2, 3].

Генерализованный пустулёзный псориаз Цумбуша подразделяется на первичный (идиопатический), имеющий тяжёлое течение, и вторичный с доброкачественным течением [2, 3].

Развитию генерализованного пустулёзного псориаза Цумбуша может способствовать целый ряд факторов, провоцирующих переход вульгарного псориаза в генерализованный пустулёзный псориаз [3]:

- 1) длительный приём системных кортикостероидов и/или их быстрая отмена;
- 2) приём цитотоксических препаратов (метотрексат);
- 3) приём других лекарственных препаратов (салицилатов, жаропонижающих, антидепрессантов, нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков пенициллинового ряда, противомаларийного препарата гидроксихлорохина, тиосульфата натрия, анаболиков, прогестерона, бета-блокаторов, пероральных контрацептивов;
- 4) применение раздражающих наружных средств (дёготь, антралин, салициловая мазь); кортикостероиды, применяемые с окклюзией; пиритион цинка, фулорцин;
- 5) длительное влияние стрессовых факторов;
- 6) любые инфекции;
- 7) ультрафиолетовое излучение и фототерапия.

В некоторых случаях заболевание связывают беременностью [3, 4]. Описана также взаимосвязь развития генерализованных форм пустулёзного псориаза с дисбалансом гормонального фона, гипокальциемией, длительной инсоляцией, фототерапией [2–5].

Клиническая картина генерализованного пустулёзного псориаза развивается остро, приступообразно, с появления яркой эритемы и типичных псориатических бляшек, образованием мелких стерильных нейтрофильных пустул, сопровождающихся болезненностью, лихорадкой, иногда головной болью и выраженным недомоганием. Очаги, быстро увеличиваясь в размерах, сливаются, так что псориатические бляшки становятся почти незаметными. Слившиеся пустулы отслаивают эпидермис, образуя типичный клинический признак, так называемые гнойные озёра. Пустулы могут появляться волнообразно в течение нескольких недель, по мере подсыхания одних элементов на других участках кожи появляются свежие. С момента регресса пустул большинство системных симптомов, таких как головная боль

и лихорадка, обычно стихают. На коже могут длительно сохраняться яркая эритема и проявления обычного псориаза [2, 3]. После прекращения появления пустул состояние кожи несколько улучшается, однако новый приступ может развиваться внезапно и вновь ухудшить состояние больного [4, 5].

Патоморфологическая картина пустулёзного псориаза сходна с картиной вульгарного псориаза, включая сохранение ядер в роговом слое (паракератоз), утолщение рогового слоя (гиперкератоз), удлинение дермальных сосочков, истончение зернистого слоя и надсосочковых зон эпидермиса. В дополнение к классическим гистологическим признакам вульгарного псориаза присутствует также выраженный нейтрофильный инфильтрат в сосочковой дерме и эпидермисе: вдавливая базальные кератиноциты в сосочковый слой дермы, инфильтрат разрушает десмосомные соединения кератиноцитов (спонгиоз) и приводит к развитию поверхностных микроабсцессов. Инфильтрация эпидермиса нейтрофилами наиболее выражена при пустулёзном псориазе, чем при других вариантах вульгарного псориаза [6].

С патогенетической точки зрения, по мнению большинства исследователей, генерализованный пустулёзный псориаз Цумбуша отличается от вульгарного псориаза гиперактивной врождённой иммунностью с соответствующим системным нейтрофильным воспалительным ответом и доминирующей ролью IL-36 в цепочке иммунных взаимодействий. При этом не исключается и значимая роль интерлейкинов (interleukin, IL) 17 и 22, фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF). Таким образом, патогенетические терапевтические мишени для генерализованного пустулёзного псориаза Цумбуша остаются аналогичными вульгарному псориазу с акцентом на антагонистов IL-36.

В комплексной терапии генерализованного пустулёзного псориаза издавна применяют глюкокортикостероидные, антигистаминные, нестероидные противовоспалительные, цитостатические системные препараты, а также ретиноиды и физиотерапевтические методы (фототерапия) [1, 3, 5–9].

В последние годы для лечения псориаза разработан целый ряд генно-инженерных биологических препаратов, способных оказывать влияние на основные патогенетические механизмы развития псориаза. Так, в руководстве по лечению генерализованного пустулёзного псориаза Национального медицинского фонда псориаза США (National Psoriasis Foundation, NPF) проанализированы как основные, так и побочные эффекты целого спектра лекарственных препаратов у взрослых [6] (табл. 1).

Как видно из таблицы, ацитретин, циклоспорин, метотрексат и инфликсимаб показаны в качестве первой линии терапии генерализованного пустулёзного псориаза. Системные глюкокортикостероиды не рекомендуются из-за повышенного риска образования пустул и развития обострений. Ретиноиды (ацитретин) обладают

Таблица 1. Основные линии терапии пустулёзного псориаза [6]**Table 1.** First and second line therapy of pustular psoriasis [6]

Показатель	Первая линия терапии	Вторая линия терапии
Взрослые	Ацитретин Циклоспорин Метотрексат Инфликсимаб	Адалимумаб Этанерцепт ПУВА Топические: • глюкокортикостероиды • кальципотриол • такролимус
Дети	Ацитретин Циклоспорин Метотрексат Этанерцепт	Адалимумаб Инфликсимаб УФВ-фототерапия
Беременные	Циклоспорин Инфликсимаб Преднизолон Топические: • кортикостероиды • кальципотриол	УФВ-фототерапия
Локализованные	ПУВА Топические: • кальципотриол • кортикостероиды	Фотодинамическая терапия Топические: • такролимус

Примечание. ПУВА (псорален + ультрафиолет спектра А) — метод лечения фотоактивным веществом (псорален) совместно с облучением кожи длинноволновым ультрафиолетовым излучением; УФВ — ультрафиолет спектра В, средневолновой.

Note: PUVA (psoralen + ultraviolet A, PUVA) — is a method of treatment with a photoactive substance (psoralen) together with irradiation of the skin with long-wave ultraviolet radiation; UVB — ultraviolet of the B spectrum, medium wave.

наибольшей эффективностью среди вариантов лечения первой линии, однако имеют более высокую частоту дозозависимых осложнений, в частности гепатотоксический и тератогенный эффект [6]. Циклоспорин отличается быстрым началом действия, улучшение наблюдается уже через 2 нед после приёма препарата. При назначении метотрексата эффект проявляется более медленно; кроме того, есть высокая вероятность развития гепато- и гематологической токсичности, поэтому препарат рекомендуется пациентам в случаях отсутствия эффекта или непереносимости ацитретина. Местные препараты (кальципотриол и такролимус) рекомендуется применять в сочетании с системной терапией.

Пациенты с тяжёлым пустулёзным псориазом, торпидные к стандартной терапии, демонстрируют положительный ответ на лечение биологическими препаратами в большинстве случаев [7, 8]. Анти-TNF- α являются наиболее доступными биологическими препаратами для лечения пустулёзного псориаза, а анти-IL-12/23 и анти-IL-17A могут рассматриваться в качестве первой или второй линии терапии при умеренно тяжёлом и рефрактерном пустулёзном псориазе (табл. 2) [9]. Анти-IL-17A может использоваться у пациентов с пустулёзным псориазом, которые не ответили на анти-TNF-агенты и анти-IL-12/23 [8, 9]. Новой многообещающей мишенью для лечения генерализованного пустулёзного

псориаза является IL-36, что подтверждается данными исследований ранней фазы моноклональных антител против IL-36R (спесолимаб и имсидолимаб) [10].

Таким образом, анализируя имеющиеся литературные данные по лечению генерализованного пустулёзного псориаза Цумбуша, можно заключить, что при отсутствии утверждённых стандартных рекомендаций доказательного уровня наиболее рекомендуемыми терапевтическими подходами для генерализованного пустулёзного псориаза Цумбуша становятся биологические препараты, циклоспорин, метотрексат, ацитретин [11].

Одним из биологических препаратов для лечения пациентов с вульгарным псориазом является ингибитор IL-17A нетакимаб (Эфлейра). Этот отечественный препарат зарегистрирован для лечения среднетяжёлого и тяжёлого бляшечного псориаза, анкилозирующего спондилита и псориазического артрита. Нетакимаб — оригинальное рекомбинантное высокогуманизированное моноклональное антитело, в терапевтических концентрациях специфически связывающее с IL-17A и блокирующее его активность, что приводит к уменьшению проявлений бляшечного (вульгарного) псориаза. Препарат зарекомендовал себя как эффективный и безопасный при лечении вульгарного псориаза, однако в литературе отсутствуют данные о его применении при пустулёзном псориазе.

Таблица 2. Варианты системной и топической терапии пустулёзного псориаза у взрослых пациентов [9]**Table 2.** Variants of systemic and topical therapy of pustular psoriasis in adult patients [9]

Системная терапия	Подробности	Дополнительная информация
Ацитретин	Оральный; 0,75–1,0 мг/кг/сут; поддерживающая: 0,125–0,25 мг/кг/ день в течение нескольких месяцев	В качестве альтернативы можно использовать изотретиноин (более короткий период полувыведения), однако он доступен только в рамках программы ограниченного распространения в США (IPLEDGE)
Циклоспорин	Оральный; 3,5–5 мг/кг/сут; при адекватном ответе снижать дозу на 0,5 мг/кг каждые 2 нед	Быстрое начало; лучше всего подходит для тяжёлых острых заболеваний. Мониторинг артериального давления пациента и функции почек, а также проверка иммунодепрессивных эффектов
Метотрексат	Перорально; внутримышечно или внутривенно; 5–15 мг/нед, увеличивая на 2,5 мг/нед до получения ответа; начинать с дозы 7,5 мг/нед для пациентов старше 70 лет; максимум 25 мг/нед	Медленное начало действия
<i>Агент против TNF-α</i>		
Инфликсимаб	5 мг/кг на 0, 2 и 6-й нед, затем каждые 8 нед по мере необходимости	Быстрое начало действия; хороший эффект при тяжёлом остром заболевании и распространённом заболевании
Адалимумаб	80 мг ежедневно в течение 2 нед, затем по 40 мг каждые 2 нед	
Этанерцепт	50 мг 2 раза/нед в течение 3 мес, затем по 50 мг еженедельно	Возможное обострение пустулёзного псориаза, особенно при сопутствующем ревматоидном артрите или воспалительных заболеваниях кишечника
Кортикостероиды, внутрь	Преднизолон по 30–60 мг/сут; уменьшать дозу после улучшения симптомов	Можно рассмотреть, если другие методы лечения невозможны; следует применять с осторожностью и с постепенным снижением дозы, т.к. быстрая отмена может вызвать обострение пустул
<i>Местная терапия</i>		
Кортикостероиды	Актуальные; применяются 2 раза/день	
Кальципотриол (+ системный агент)	Актуальные; 5 мг/кг 2 раза/день	
Такролимус (+ системное средство)	Актуальные; 0,01–0,1% применяют 2 раза/день	
ПУВА (псорален + ультрафиолет спектра А)	Актуальные; высокоинтенсивное (1,0–5,0 Дж/см ²) облучение всего тела УФ-светом через 2 ч после местного применения 0,6 мг/кг 8-метоксипсоралена; процедуры 4 раза/ нед до исчезновения кожных поражений; поддерживающая терапия: 2 процедуры/ нед с постепенным сокращением до 1 раза/нед или меньше	Не применяется для острых форм псориаза
Мазь, влажные обёртывания всего тела	Актуальные; стандартная дозировка	Для симптоматического лечения с целью уменьшения шелушения и дискомфорта

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Пациент Н., 30 лет, поступил в клинику кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова с жалобами на высыпания по всему кожному покрову и волосистой части головы, сопровождающиеся умеренной болезненностью и зудом.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с 2008 г., когда впервые отметил появление высыпаний на коже предплечья, появление которых ни с чем не связывает. Обращался в кожно-венерологический диспансер по месту жительства, где был впервые выставлен диагноз вульгарного псориаза и назначена наружная терапия (препарат не помнит). Однако кожный процесс постоянно прогрессировал, сыпь распространилась по всему кожному покрову, в связи с чем был госпитализирован в ГКБ № 15, где было проведено лечение системными и топическими кортикостероидами (дозу преднизолона уточнить не может). В результате

лечения пациент был выписан со значительным регрессом высыпаний, однако уже через 2 нед в связи с отменой преднизолона у пациента вновь началось обострение кожного процесса. В декабре 2010 г. вновь был госпитализирован в ГКБ № 15, где получал лечение Неотигазоном (дозировку и длительность приёма назвать затрудняется). Был выписан с улучшением кожного процесса, но отмечалась нестойкая ремиссия в течение 5 мес. В сентябре 2010 г. в связи с очередным обострением кожного процесса врачом назначен курс цитостатической терапии препаратом Методжект (дозу уточнить не может) с хорошим результатом, со слов пациента, однако ремиссия также была непродолжительной. С течением времени кожный процесс постепенно прогрессировал, однако в течение 3–4 лет пациент к врачу не обращался. Самостоятельно лечился глюконатом кальция и тиосульфатом натрия без особого эффекта. При очередном ухудшении состояния обратился в частную клинику, где пациенту были назначены курсы терапии метотрексатом (Методжект) и ацитретином (Неотигазон) с временным положительным эффектом.



В этой же клинике в связи с очередным обострением псориаза начата терапия пролонгированным бетаметазоном (Дипроспан) по схеме 2 мл–2 мл–1 мл–2 мл (с интервалом между инъекциями 1 нед). После второй инъекции бетаметазона отмечался выраженный положительный эффект, но затем кожный процесс, несмотря на проводимую терапию, резко обострился, в связи с чем пациент был госпитализирован в клинику кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова для лечения в условиях стационара.

Локальный статус. При осмотре кожный процесс островоспалительного характера. Сыпь распространённая, в виде парциальной эритродермии, ярко-красного цвета с участками здоровой кожи; локализуется на туловище, верхних и нижних конечностях. На передней поверхности бёдер бляшки размером до 15 см в диаметре, красно-синюшного цвета, плоской формы, округлых и неправильных очертаний, плотноватой консистенции, резко отграничены от окружающей здоровой кожи (рис. 1, а, в). Поверхность шероховатая, отмечается шелушение мелкими серебристо-белыми чешуйками,

особенно в их центральной части (см. рис. 1, с, d). На фоне эритемы мелкие сгруппированные поверхностные пустулы, сливающиеся с образованием типичных «гнойных озёр». Ногтевые пластинки на кистях и стопах не деформированы. Слизистые оболочки чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Субъективные ощущения: болезненность и умеренный зуд.

Для подтверждения диагноза была взята биопсия из наиболее типичного очага.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Общий анализ крови: отмечаются повышение уровня лейкоцитов до $32,50 \times 10^9/\text{л}$ (при норме до $11 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилов до $30 \times 10^9/\text{л}$, ускорение скорости оседания эритроцитов до 57 мм/ч, лейкоцитарный сдвиг влево.

Биохимический анализ крови: повышение уровня лактатдегидрогеназы до 471 ед/л, С-реактивного белка до 106,91 мг/л.



Рис. 1. Пациент Н., 30 лет, диагноз генерализованного пустулёзного псориаза Цумбуша, состояние при поступлении: а — процесс носит острый воспалительный характер с поражением кожи туловища и конечностей в виде парциальной эритродермии; б — на коже живота на фоне эритемы мелкие сгруппированные поверхностные пустулы, сливающиеся между собой с образованием типичных «гнойных озёр»; с — поражение кожи спины, высыпания в виде «гнойных озёр»; д — пустулёзные высыпания в виде «гнойных озёр» на нижних конечностях.

Fig. 1. Patient N., 30 years old, diagnosis of generalized pustular psoriasis Tsumbush, condition upon admission: а — the process is acute inflammatory with lesions of the skin of the trunk and extremities in the form of partial erythroderma; б — on the skin of the abdomen against the background of erythema, small grouped surface pustules merging with each other with the formation of typical «purulent lakes»; с — lesions of the skin of the back, rashes in the form of «purulent lakes»; d — pustular rashes in the form of «purulent lakes» on the lower extremities.

Коагулограмма: повышенный уровень фибриногена (6,59 г/л при норме до 4,0), D-димера (до 1,42 мкг/мл).

Гормональное исследование: снижение уровня кортизола менее 28 нмоль/л.

Диаскинтест отрицательный.

Патоморфологическое заключение. Картина нейтрофильного инфильтрата в сосочковом слое дермы, особенно выраженного в зоне эпидермиса, который разрушает десмосомальные тонофилламенты кератиноцитов и приводит к развитию поверхностных микроабсцессов. Картина паракератоза, утолщение рогового слоя (гиперкератоз), удлинение дермальных сосочков, истончение зернистого слоя и надсосочковых зон эпидермиса. Картина соответствует пустулёзному псориазу (рис. 2).

Обоснование диагноза. На основании клинико-морфологической картины заболевания, данных анамнеза и характера течения заболевания, торпидного к проводимому лечению, выставлен диагноз генерализованного пустулёзного псориаза Цумбуша.

Лечение

Пациенту назначено комплексное лечение, включающее дексаметазон 12 мг + 200 NaCl внутривенно капельно (№ 15), далее дексаметазон в дозе 8 мг + 200 NaCl внутривенно капельно (№ 3), далее дексаметазон по 4 мг + 200 NaCl внутривенно капельно (№ 4); бетаметазон по 2 мл внутримышечно (№ 1); Реамберин по 400 мл внутривенно капельно (№ 5); кларитромицин по 500 мг 1 таблетка 2 раза/день (8 дней); флуконазол по 150 мг 1 капсула 1 раз в 3 дня (3 дня).

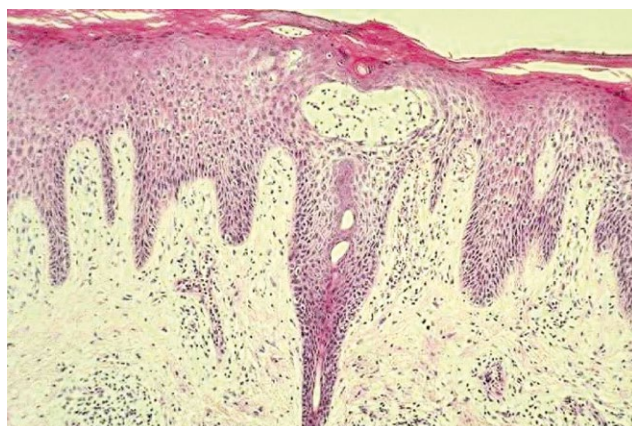


Рис. 2. Тот же пациент. Патоморфологическая картина нейтрофильного инфильтрата в сосочковом слое дермы, особенно выраженного в зоне эпидермиса; паракератоз, гиперкератоз, спонгиоз, удлинение дермальных сосочков, истончение зернистого слоя и надсосочковых зон эпидермиса.

Fig. 2. The same patient. Pathomorphological picture of neutrophil infiltrate in the papillary layer of the dermis, especially pronounced in the epidermis area, parakeratosis, hyperkeratosis, spongiosis, elongation of the dermal papillae, thinning of the granular layer and suprapapillary zones of the epidermis.

Наружная терапия проводилась аппликациями глюкокортикоидного крема Акридерм Гента 2 раза/день, пустулёзные элементы обрабатывались раствором Фукорцина.

Несмотря на проводимую терапию, отмечалось отсутствие положительной динамики на фоне нарастающей торпидности заболевания к проводимой терапии и прогрессирующего увеличения степени тяжести процесса. На консилиуме было принято решение назначить генно-инженерный биологический препарат Нетакимаб в дозе 120 мг подкожно. В течение первых суток после введённой инъекции ингибитора IL-17A отмечалась значительная положительная динамика в виде побледнения окраски эритемы и прекращения появления новых пустулёзных элементов. В стационаре было проведено 3 инъекции по 120 мг подкожно с интервалом 1 нед. После 3-й инъекции отмечался значительный регресс высыпаний в виде отсутствия пустул, выраженного уменьшения окраски эритродермии и шелушения (рис. 3, а, b).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный клинический случай успешного лечения генерализованного пустулёзного псориаза — наиболее тяжёлой и редкой формы заболевания, имеющего острое начало и агрессивный характер течения, демонстрирует необходимость применения имеющихся ингибиторов IL-17A.

Выбор эффективной терапии для лечения пустулёзного псориаза является актуальной проблемой современной дерматологии. При неэффективности стандартных схем лечения целесообразен поиск альтернативных методик, оказывающих таргетное патогенетическое воздействие.

В настоящее время в нашей стране данные препараты находятся в стадии изучения, а число больных пустулёзным псориазом невелико, поэтому вопрос об эффективности ингибиторов IL-17A может быть оценён позже, после накопления собственного опыта. В описанном нами клиническом наблюдении, демонстрирующем выраженный положительный терапевтический эффект ингибитора IL-17A в течение одних суток в лечении резистентного к ранее проводимой терапии генерализованного пустулёзного псориаза, позволяет рассматривать данный таргетный препарат как перспективный в лечении псориаза Цумбуша.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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



Рис. 3. Тот же пациент, состояние на фоне комплексного лечения (после 3-й инъекции Нетакимаба): *a* — побледнение эритемы; *b* — регресс пустулёзных элементов.

Fig. 3. The same patient, the condition against the background of complex treatment (after the 3rd injection of Netakimab): *a* — paleness of erythema; *b* — regression of pustular elements.

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

Вклад авторов. О.Ю. Олисова, Е.С. Снарская, Н.П. Теплюк, Н.Г. Кочергин, Д.В. Игнатьев, А.Р. Тавитова — редактирование и внесение существенных правок в статью с целью повышения научной ценности клинического случая; Е.С. Снарская — доработка исходного текста, описание клинического случая; В. Махмуди — сбор и обработка клинического материала для описания клинического случая. 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 добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFORMARION

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

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

Authors' contribution. O.Yu. Olishova, E.S. Snarskaya, N.P. Teplyuk, N.G. Kochergin, D.V. Ignatiev, A.R. Tavitova — editing and making significant edits to the article in order to increase the scientific value of the clinical case; E.S. Snarskaya — revision of the source text, description of the clinical case; W. Makhmudi — collection and processing of clinical material for the description of the clinical case. The authors' made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Patient's 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. Crowley J.J., Pariser D.M., Yamauchi P.S. A brief guide to pustular psoriasis for primary care providers // *Postgrad Med.* 2021. Vol. 133, N 3. P. 330–344. doi: 10.1080/00325481.2020.1831315
2. Олисова О.Ю., Хобейш М.М., Знаменская Л.Ф., Бакулев А.Л. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. Москва, 2013. 68 с.
3. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза // *Русский медицинский журнал.* 2015. Т. 23, № 9. С. 483–484.
4. Boehner A., Navarini A.A., Eyerich K. Generalized pustular psoriasis — a model disease for specific targeted immunotherapy, systematic review // *Exp Dermatol.* 2018. Vol. 27, N 10. P. 1067–1077. doi: 10.1111/exd.13699
5. Johnston A., Xing X., Wolterink L., et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 140, N 1. P. 109–120. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.056
6. Hoegler K.M., John A.M., Handler M.Z., Schwartz R.A. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018. Vol. 32, N 10. P. 1645–1651. doi: 10.1111/jdv.14949
7. Wang W.M., Jin H.Z. Biologics in the treatment of pustular psoriasis // *Expert Opin Drug Saf.* 2020. Vol. 19, N 8. P. 969–980. doi: 10.1080/14740338.2020.1785427
8. Genovese G., Moltrasio C., Cassano N., et al. Pustular psoriasis: from pathophysiology to treatment // *Biomedicines.* 2021. Vol. 9, N 12. P. 1746. doi: 10.3390/biomedicines9121746
9. Gooderham M.J., van Voorhees A.S., Lebwohl M.G. An update on generalized pustular psoriasis // *Expert Rev Clin Immunol.* 2019. Vol. 15, N 9. P. 907–919. doi: 10.1080/1744666X.2019.1648209
10. Ratnarajah K., Jfri A., Litvinov I.V., Netchiporouk E. Spesolimab: a novel treatment for pustular psoriasis // *J Cutan Med Surg.* 2020. Vol. 24, N 2. P. 199–200. doi: 10.1177/1203475419888862
11. Komine M., Morita A. Generalized pustular psoriasis: current management status and unmet medical needs in Japan // *Expert Rev Clin Immunol.* 2021. Vol. 17, N 9. P. 1015–1027. doi: 10.1080/1744666X.2021.1961580

REFERENCES

1. Crowley JJ, Pariser DM, Yamauchi PS. A brief guide to pustular psoriasis for primary care providers. *Postgrad Med.* 2021;133(3): 330–344. doi: 10.1080/00325481.2020.1831315
2. Olishova OY, Khobeish MM, Znamenskaya LF, Bakulev AL. Federal clinical guidelines for the management of patients with psoriasis. Moscow; 2013. 68 p. (In Russ).
3. Olishova OY, Teplyuk NP, Pinegin VB. Modern methods of psoriasis treatment. *Russ Med J.* 2015;23(9):483–484. (In Russ).
4. Boehner A, Navarini AA, Eyerich K. Generalized pustular psoriasis is a model disease for specific targeted immunotherapy, a systematic review. *Exp Dermatol.* 2018;27(10):1067–1077. doi: 10.1111/exd.13699
5. Johnston A, Xing X, Wolterink L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):109–120. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.056
6. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(10):1645–1651. doi: 10.1111/jdv.14949
7. Wang WM, Jin HZ. Biologics in the treatment of pustular psoriasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(8):969–980. doi: 10.1080/14740338.2020.1785427
8. Genovese G, Moltrasio C, Cassano N, et al. Pustular psoriasis: from pathophysiology to treatment. *Biomedicines.* 2021;9(12):1746. doi: 10.3390/biomedicines9121746
9. Gooderham MJ, van Voorhees AS, Lebwohl MG. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(9):907–919. doi: 10.1080/1744666X.2019.1648209
10. Ratnarajah K, Jfri A, Litvinov IV, Netchiporouk E. Spesolimab: a novel treatment for pustular psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2020;24(2):199–200. doi: 10.1177/1203475419888862
11. Komine M, Morita A. Generalized pustular psoriasis: current management status and unmet medical needs in Japan. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(9):1015–1027. doi: 10.1080/1744666X.2021.1961580

ОБ АВТОРАХ

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

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

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

AUTHORS' INFO

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

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

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

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

Игнатьев Дмитрий Владимирович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8751-3965>;
eLibrary SPIN: 6743-7960;
e-mail: dmitrywork@list.ru

Тавитова Алана Руслановна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1930-0073>;
eLibrary SPIN: 2113-9091;
e-mail: alatavitova@mail.ru

Махмуди Вильям;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6075-411X>;
e-mail: dr.williamm@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку

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

Dmitry V. Ignatiev, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8751-3965>;
eLibrary SPIN: 6743-7960;
e-mail: dmitrywork@list.ru

Alana R. Tavitova, Graduate Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1930-0073>;
eLibrary SPIN: 2113-9091;
e-mail: alatavitova@mail.ru

William Makhmudi, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6075-411X>;
e-mail: dr.williamm@mail.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv104616>

Новости

Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова (МОДВ основано 4 октября 1891 г.) Бюллетень заседания МОДВ № 1146

А.Б. Яковлев¹, И.С. Максимов²¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

15 февраля 2022 года состоялось 1146-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова.

Встреча проходила в удалённом формате. Всего присутствовало 108 участников. Принят в члены МОДВ один кандидат.

Представлены три клинических наблюдения. Первое из них — случай гигантоклеточной кольцевидной гранулёмы с обширным поражением кожи. Кольцевидная гранулёма — доброкачественный дерматоз неясной этиологии, склонный к самопроизвольному разрешению; возникает как реакция на ультрафиолетовое излучение на фоне лимфопролиферативных или аутоиммунных заболеваний, саркоидоза, хронических заболеваний лёгких, рака простаты. В представленном случае клинический диагноз подтверждён гистологическим исследованием.

Второе выступление было посвящено ливедоидной васкулопатии со склонностью к тромботическим осложнениям. Это относительно редкое заболевание, которое исключено из группы васкулитов из-за одной отличительной особенности — выраженной склонности к тромбообразованию при отсутствии указаний на первичный характер воспаления. В терапии кроме медикаментозных средств обязательным является назначение витаминов.

Третье наблюдение касалось карциномы Меркеля — одной из относительно редких, но крайне агрессивных форм рака кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой, которая по агрессивности течения и склонности к метастазированию превосходит меланому. Из-за редкой встречаемости опухоли часты ошибки диагностики. Диагностика требует гистологического и иммуногистохимического исследования. Любая «воспалившаяся атерома» или синовиальная киста, рецидивирующая после хирургического лечения, должна настораживать.

Научные доклады были посвящены биологической терапии псориаза — хронического системного иммуноассоциированного заболевания мультифакториальной природы с наследственной предрасположенностью, характеризующегося образованием воспалительных папул и бляшек, часто с поражением суставов (артропатия), ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами и хемокинами. Второй научный доклад содержал информацию о современных подходах к лечению акантолитической пузырчатки.

Ключевые слова: МОДВ; хроника; история.

Для цитирования:

Яковлев А.Б., Максимов И.С. Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова (МОДВ основано 4 октября 1891 г.). Бюллетень заседания МОДВ № 1146 // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022. Т. 25, № 1. С. 85–91. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv104616>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv104616>

News

Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Dermatovenereology and Cosmetology Society (MSDC was founded on October 4, 1891) Bulletin of the MSDC № 1146

Alexey B. Yakovlev¹, Ivan S. Maximov²¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

On February 15, 2022, the 1146th meeting of the Moscow Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists named after A.I. Pospelov took place.

The meeting was held in a “remote” format. There were 120 participants in total. Accepted as a member of MSDC 1 person.

Three clinical observations are presented. The first of them is a case of giant-cell variant of annular granuloma with extensive skin lesions. Annular granuloma is a benign dermatosis of unclear etiology, prone to spontaneous resolution; it occurs as a reaction to ultraviolet radiation against the background of lymphoproliferative or autoimmune diseases, sarcoidosis, chronic lung diseases, prostate cancer. In the presented case, the clinical diagnosis was confirmed by histological examination.

The second presentation was devoted to livedoid vasculopathy with a tendency to thrombotic complications. This is a relatively rare disease that is excluded from the group of vasculitis due to one distinctive feature — a pronounced tendency to thrombosis in the absence of indications of the primary nature of inflammation. In therapy, in addition to medications, the appointment of vitamins is mandatory.

The third observation concerned Merkel's carcinoma, one of the relatively rare but extremely aggressive most malignant forms of skin cancer. With epithelial and neuroendocrine differentiation, which is superior to melanoma in terms of aggressiveness of the course and tendency to metastasis. Due to the rare occurrence of the tumor, diagnostic errors are frequent. Diagnosis requires histological and immunohistochemical examination. Any “inflamed atheroma” or synovial cyst that recurs after surgical treatment should be alarming.

Scientific reports were heard on the biological therapy of psoriasis, a chronic systemic immunoassociated disease of a multifactorial nature with a hereditary predisposition characterized by the formation of inflammatory papules and plaques, often with joint damage (arthropathy), accelerated proliferation of epidermocytes and a violation of their differentiation, an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and chemokines. And the second scientific report contained information about modern approaches to the treatment of acantholytic pemphigus.

Keywords: MSDC; chronicle; history.

For citation:

Yakovlev AB, Maximov IS. Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Dermatovenereology and Cosmetology Society (MDCS was founded on October 4, 1891). Bulletin of the MDCS meeting N 1146. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(1):85–91. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv104616>

ОТ РЕДАКЦИИ

15 февраля 2022 года состоялось очередное, 1146-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова.

Заседание проводилось в удалённом формате.

Присутствовало 108 участников.

В Президиуме конференции: Председатель Правления МОДВ проф. О.Ю. Олисова, проф. Е.С. Снарская, профессор К.М. Ломоносов, профессор Н.П. Теплюк, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ к.м.н. А.Б. Яковлев.

По традиции перед началом клинической части проведён приём новых членов МОДВ. Была подана одна заявка — от врача Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства России Е.А. Фещук. Кандидат принят в члены МОДВ единогласно.

В Повестке дня заседания были следующие вопросы.

1. Клинические случаи:

- *Гигантоклеточный вариант кольцевидной гранулёмы* (Егорова Е.П.; ГНЦ дерматовенерологии и косметологии);
- *Ливедоидная васкулопатия* (Мельникова Ю.Е., Шестакова Л.А., Грабовская О.В.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова);
- *Карцинома Меркеля* (Дубинич А.Д., Вертиева Е.Ю.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).

2. Научные доклады:

- *Современный подход к лечению среднетяжёлого и тяжёлого псориаза* (к.м.н. Игнатьев Д.В., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова);
- *К вопросу о лечении аутоиммунной пузырчатки* (проф. Теплюк Н.П., к.м.н. Лепехова А.А., Антоник Ю.Б.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).

КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ПОВЕСТКИ ДНЯ ЗАСЕДАНИЯ

Гигантоклеточный вариант кольцевидной гранулёмы (Егорова Е.П.; ГНЦ дерматовенерологии и косметологии)

Кольцевидная гранулёма (КГ) — доброкачественный дерматоз неясной этиологии, склонный к самопроизвольному разрешению. Может возникать как реакция на ультрафиолетовое излучение, на фоне лимфопролиферативных или аутоиммунных заболеваний, саркоидоза, хронических заболеваний лёгких, рака простаты. Гигантоклеточный вариант КГ был описан в 1979 г.

В качестве клинического случая представлена пациентка 64 лет с универсальным гранулематозным процессом, располагающимся на коже шеи, живота, спины,

верхних конечностей. Процесс представлен папулёзными высыпаниями на эритематозном фоне.

Генерализованные случаи КГ встречаются в 8–15% случаев. Болеют чаще взрослые женщины.

В данном случае клинический диагноз подтверждён гистологическим исследованием: обнаружены лимфоидно-гистиоцитарные гранулёмы в дерме в сочетании с дегенерацией соединительной ткани дермы и отложением в ней муцина.

Ливедоидная васкулопатия (Мельникова Ю.Е., Шестакова Л.А., Грабовская О.В.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Ливедоидная васкулопатия (ЛВ) — относительно редкое заболевание, раннее относимое к группе васкулитов под названием «ливедо-ангиит». Отличительной особенностью патогенеза ЛВ является выраженная склонность к тромбообразованию при отсутствии указаний на первичный характер воспаления, в связи с чем заболевание было с 2018 г. исключено из группы васкулитов.

В исходе данного процесса могут появляться и исчезать язвы, белая атрофия кожи Милиана, склеродермоподобные изменения кожи.

ЛВ часто сочетается с антифосфолипидным синдромом, системной красной волчанкой, онкологическими заболеваниями.

В терапии ЛВ используются гепарин и его производные; дипиридамол, пентоксифиллин, различные нестероидные противовоспалительные препараты, системные глюкокортикостероиды (ГКС); гидроксихлорохин; азатиоприн, циклофосфамид; биологические препараты (ритуксимаб). Обязательным назначением являются витамины — фолиевая кислота, Е, С, В₆, В₁₂.

Карцинома Меркеля (Дубинич А.Д., Вертиева Е.Ю.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Карцинома Меркеля (КМ) — относительно редкая, но крайне агрессивная форма рака кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой. По агрессивности течения и склонности к метастазированию превосходит меланому. Пятилетняя выживаемость с момента установления диагноза обычно не превышает 15%. КМ описана Сайролом Токером в 1972 г.

Ежегодная заболеваемость в мире — от 1 до 16 случаев на 10⁶, в России — до 6 случаев на 10⁶.

Часты ошибки диагностики из-за редкой встречаемости опухоли. Кроме гистологического требуется ещё и иммуногистохимическое исследование. Любая «воспалившаяся атерома», или синовиальная киста, рецидивирующая после хирургического лечения, должна настораживать.

КМ не имеет прямого отношения к чувствительным клеткам Меркеля, ответственным за тактильную чувствительность. Остаётся неизвестным, из каких клеток происходит опухоль: по-видимому, это так называемые плюрипотентные стволовые клетки дермы, приобретающие

нейроэндокринную дифференцировку при злокачественной трансформации.

Основная теория происхождения опухоли — онкогенный вирус, нарушающий геном клеток.

Чаще болеют пациенты старше 65 лет, без особых различий в гендерном соотношении, со светлой кожей, уже имеющие какие-либо гематологические, иммуно-супрессивные заболевания, либо получающие ПУВА-терапию по поводу псориаза.

Опухоль располагается в 50% случаев на голове и шее, в 40% — на конечностях. Характерен быстрый рост и раннее метастазирование. При обследовании пациента необходима биопсия сторожевого лимфатического узла.

При метастазах назначают химиотерапию (этопозид в комбинации с препаратами платины), либо биологическую терапию (пенбролизумаб, ниволумаб, авелумаб).

НАУЧНЫЕ ДОКЛАДЫ

Современный подход к лечению среднетяжёлого и тяжёлого псориаза (к.м.н. Игнатьев Д.В., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Псориаз — хроническое системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с наследственной предрасположенностью, проявляющееся образованием воспалительных папул и бляшек, часто сочетающееся с поражением суставов (артропатия), характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами и хемокинами.

Тяжёлым считается распространённый процесс, резистентный к базисным системным препаратам и фототерапии. Кроме того, псориаз будет считаться тяжёлым при наличии артрита (особенно в стадии прогрессирования) и ониходистрофии.

В развитых странах псориазом страдают около 1–2% населения, в России интенсивный показатель — на уровне 264 пациентов на 10⁵ населения.

Современное представление об иммунопатогенезе псориаза основано на учении о дендритных клетках, которые, реагируя на факторы внешней среды, инфекционные агенты или даже аутоантигены, через систему интерлейкинов (IL-12, IL-6, IL-23, IL-17), а также через интерферон-гамма (IFN- γ) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) запускают пролиферацию кератиноцитов. Одновременно происходит активация и привлечение иммунных клеток. Кроме пролиферации кератиноцитов в очаге поражения возникает иммунное воспаление, очень быстро приобретающее хроническое течение.

Соответственно стадиям этого процесса отработываются биологические препараты, выключающие отдельные звенья патогенетической цепи: против IL-12/23 — устекинумаб; против TNF- α — этанерцепт, инфликсимаб,

адалимумаб, цертолизумаб пегол; против IL-17 — секукинумаб, иксекизумаб, натакимаб. IL-17 является ключевой мишенью не только при псориазе, но и при целом ряде других воспалительных заболеваний с наследственной предрасположенностью.

Псориазический артрит выявляется у 30% больных псориазом, поражение глаз (увеит, эписклерит) — у 7–20%. Метаболический синдром на фоне псориаза встречается в 2 раза чаще, чем в среднем в популяции. Инфаркты и инсульты также регистрируются с большей частотой у больных псориазом.

Тяжёлые и среднетяжёлые формы псориаза составляют от 35 до 50% всех случаев псориаза. Тяжесть течения псориаза оценивается по следующим шкалам (превышение показателя 10 по всем трём шкалам соответствует тяжёлому течению):

- BSA (Body surface area) — площадь поражённой кожи;
- PASI (Psoriasis Area and Severity Index) — индекс распространённости и тяжести псориаза;
- DLQI (Dermatology Life Quality Index) — дерматологический индекс качества жизни.

Для оценки эффективности проводимой терапии, кроме BSA, PASI и DLQI, используются шкалы:

- sPGA (static Physicians Global Assessment) — статическая шкала оценки тяжести псориаза врачом, включающая в себя оценку трёх компонентов клиники — инфильтрация, шелушение, эритема;
- NAPS (Nail Psoriasis Severity Index) — индекс тяжести псориазического поражения ногтей.

Псориаз среднего и тяжёлого течения требует назначения активной системной терапии.

На сегодняшний день в России только 2% пациентов с псориазом среднего и тяжёлого течения получают биологическую терапию (только наружную терапию получают 60% больных).

Терапевтические методики для лечения псориаза:

- 1) топические средства: топические глюкокортикостероиды (ГКС), топические препараты с витамином D3, топические препараты с активированным цинк-пиритионом, салициловой кислотой, дёгтем, ихтиолом, нафаланской нефтью;
- 2) фототерапия/фотохимиотерапия: селективная, узкополосная средневолновая, эксимерным УФ-светом, ПУВА-терапия с пероральными фотосенсибилизаторами, ПУВА-терапия с наружными фотосенсибилизаторами (ПУВА-ванны);
- 3) системная терапия: метотрексат, циклоспорин А, ацитретин;
- 4) биологическая терапия: устекинумаб; этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол; секукинумаб, иксекизумаб, натакимаб, гуселькумаб;
- 5) таргетные синтетические препараты: против фосфодиэстеразы — апремиласт, против янус-киназы — тофацитиниб.

Эффективность нетакимаба для PASI-75 составляет 85%, для PASI-100 — 35%.

К вопросу о лечении аутоиммунной пузырчатки (проф. Теплюк Н.П., к.м.н. Лепехова А.А., Антоник Ю.Б.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Истинная (акантолитическая) аутоиммунная пузырчатка (ИАП) — тяжёлое системное заболевание, при котором в крови образуются пемфигусные антитела класса IgG против десмоглеина десмосом клеток шиповатого слоя эпидермиса.

Наиболее тяжёлое течение наблюдается обычно при вульгарной пузырчатке. При ИАП нет противопоказаний к назначению системных ГКС.

Общие принципы лечения ИАП:

- 1) приём преднизолона (исключительно после еды): первый — в 7:00, второй — в 12:00;
- 2) в случае эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта целесообразно перевести пациента на внутривенное капельное введение системного ГКС в соответствующей дозе (доза по возможности повышается в 3 раза по сравнению с пероральной);
- 3) еженедельный контроль глюкозы в крови. При развитии стероидного сахарного диабета или его наличии в анамнезе частота контроля уровня глюкозы определяется эндокринологом;
- 4) контроль артериального давления в течение суток;
- 5) лечение начинают «ударными» суточными дозами ГКС до получения терапевтического эффекта;
- 6) первое снижение суточной дозы — на 1/4–1/3 от максимальной;
- 7) постепенно снижаем дозу ГКС до 20 мг преднизолона и сохраняем эту дозу в течение 1 мес;
- 8) дальше снижение дозы идёт очень медленно до минимальной поддерживающей;

- 9) пожизненно принимается поддерживающая доза ГКС.

Снижение малых доз ГКС:

- 1) доза снижается с 20 мг/сут на 1/4 таблетки в первый день; в остальные дни пациент получает прежнюю дозу;
 - 2) во 2-ю неделю в первый и второй дни идёт снижение на 1/4 таблетки, в 3-ю — в первый, второй и третий дни и т.д.;
 - 3) такое плавное снижение дозы позволяет за 2–2,5 года достигнуть поддерживающей пожизненной дозы 10 мг/сут; в отдельных случаях удастся дойти до 5 мг/сут, реже — совсем отменить преднизолон.
- Варианты усиления стероидной терапии:
- 1) если в течение первых 2–3 нед от начала лечения нет эффекта — дозу увеличивают на 1/3–1/2 от исходной;
 - 2) можно иногда заменить часть дозы преднизолона соответствующим количеством таблеток другого стероида (метипред, дексаметазон);
 - 3) иногда полностью заменяют преднизолон на метипред в количестве таблеток 1:1;
 - 4) часть дозы пациент может получать инъекционными ГКС (например бетаметазон), начиная с 2,0 мл (1 мл бетаметазона соответствует 6,6 таблетки преднизолона); триамцинолон по 40–80 мг 1 раз/нед, обычно выполняются 3 инъекции;
 - 5) пульс-терапия не заменяет перорального приёма ГКС, но позволяет быстрее снизить дозу до поддерживающей. Препаратом выбора является метилпреднизолон.

Схемы пульс-терапии:

- 1) однократно внутривенно вводят 1000 мг метилпреднизолона;

Таблица. Динамика снижения суточной дозы преднизолона после наступления клинического эффекта на максимальной дозе

Tabl. Dynamics of reduction in the daily dose of prednisolone after the onset of the clinical effect at the maximum dose

Этапы	Ступени	Доза
Основной	3–4-я нед	80–120 мг/сут
Первое снижение	–	1/4–1/3 → 60–90 мг/сут
	1-я, 3 нед	65–70 мг/сут
	2-я, 1 нед	55–60 мг/сут
	3-я, 1 нед	45–50 мг/сут
	4-я, 1 нед	37,5–40 мг/сут
Этап ступенчатого снижения	5-я, 1 нед	32,5–35 мг/сут
	6-я, 1 нед	30 мг/сут
	7-я, 1 нед	По 2,5–1,25 мг/сут одномоментно
	Продолжительность этапа до 2,5 лет	Начиная с 20 мг/сут, на 1/4 табл/нед. Целевая доза — 10 мг/сут, пожизненно!

- 2) внутривенно вводят 1000 мг метилпреднизолона 1 раз/мес, 6 мес;
- 3) внутривенно вводят дексаметазон по 300 мг/сут до получения положительного эффекта.

Клинические критерии стероидной резистентности:

- 1) отсутствие выраженной положительной клинической динамики на высоких дозах ГКС, препятствующее снижению дозы;
- 2) необходимость комбинированной терапии: ГКС+цитостатики, ГКС+иммунодепрессанты;
- 3) частые и упорно протекающие рецидивы.

Лёгкие формы листовидной пузырчатки: Р-6 1,0 г, 2 инфузии с интервалом 2 нед. При наличии противопоказаний к применению Р-6 — преднизолон по 0,5–1,0 мг/кг в сутки + АЗА (1–2 мг/кг) или микофенолата мофетил (2 г/сут).

Лёгкие формы ИАП: монотерапия Р-6: 1,0 г, 2 инфузии с интервалом 2 нед. При сочетании с преднизолоном последний назначается по 0,5 мг/кг в сутки с последующим быстрым снижением дозы в течение 3–4 мес.

При лёгких формах ИАП возможна монотерапия преднизолоном в дозе 0,5–1,0 мг/кг в сутки, либо в сочетании с АЗА (2 мг/кг в сутки).

Корректирующая терапия:

- 1) препараты калия и кальция в сочетании с витамином D;
- 2) антибактериальные препараты (пенициллины и цефалоспорины — осторожно, они могут дать обострение ИАП);

- 3) противогрибковая терапия;
- 4) антацидные препараты (алгелдрат магния гидроксид, висмута трикалия дицитрат, ингибиторы протонной помпы — омепразол, эзомепразол либо H₂-блокатор ранитидин);
- 5) сосудистые препараты и средства коррекции тканевого обмена (депротеинизированный гемодериват из крови телят, солкосерил с полидоканолом, пентоксифиллин, антикоагулянты — гепарин-натрий);
- 6) при риске развития стероидной миопатии — нандролон (Ретаболил) по 50 мг внутримышечно 1 раз в 3 нед, на курс 3–5 инъекций.

Местная терапия при поражениях слизистой оболочки полости рта: 3 раза в день, после полоскания рта тёплой водой, аккуратно втирать топический ГКС, и спустя 30 мин прополоскать рот раствором хлоргексидина; ещё через 30 мин аккуратно нанести на очаги поражения препарат клотримазола (специальный для слизистой оболочки полости рта) или прополоскать полость рта раствором клотримазола — 1/3 флакона раствора на 200 мл воды в день).

Возможны также полоскания полости рта отваром ромашки, шалфея, 0,25–0,5% раствором прокаина; обработка бурой в глицерине 10–20%, облепиховым маслом, маслом шиповника.

Топические ГКС на слизистую оболочку полости рта применяют в виде дентальной пасты. Зубы при ИАП полости рта чистят осторожно пальцем или ватной палочкой, применяя пасту без фтора.

Таблица. Преодоление стероидной резистентности при ИАП

Tabl. Overcoming steroid resistance in IAP

А. Азатиоприн (АЗА)

Курс	Препараты
1-й	Начало снижения максимальной дозы преднизолона: АЗА в дозе 150 мг не менее 1,5 мес
2-й	Пациент получает преднизолон по 40–50 мг/сут, АЗА — 100 мг
3-й	Пациент получает преднизолон по 20 мг/сут, АЗА — 50 мг
4-й	Достигнута поддерживающая доза ГКС — АЗА 2 раза/нед по 50 мг

Б. Метотрексат в дозе 25 мг 1 раз/нед, 4–6 нед

В. Циклоспорин А (Цик)

Курс	Схема
1-й	Начало снижения максимальной дозы преднизолона: начальная доза Цик 2–2,5 мг; при отсутствии осложнений и хорошей переносимости дозу Цик можно увеличить до 5 мг/кг в сутки
2-й	При достижении терапевтического эффекта доза Цик составляет 2–2,5 мг/кг в сутки (достигается в среднем через 2 нед)
3-й	Начиная с 20 мг (4 таблетки преднизолона) дозу Цик снижают до 50 мг 1 раз в 2 нед
4-й	При достижении поддерживающей дозы ГКС доза Цик составляет 50 мг/сут

При использовании Цик необходим суточный контроль артериального давления, креатинина и сахара крови.

Г. Ритуксимаб (Р-6)

При единичных очагах на коже, которые либо остались в результате успешной терапии или появились в результате обострения, на них наносят очень сильный ГКС (клобетазол), а при отсутствии эффекта — крем Унны с циклофосфаном из расчёта 50 г на 200 мг соответственно.

Диета при ИАП: питание дробное, 4–6 раз в день; пища отварная или запечённая. Разрешаются хлеб ржаной или пшеничный с отрубями, супы вегетарианские, блюда из мяса и птицы, рыбы нежирных сортов; гарниры из овощей (баклажаны, кабачки, тыква, картофель, свёкла, морковь, петрушка); фрукты (несладкие яблоки). Блюда из круп употреблять изредка. Сладкие блюда — только диабетические, с заменителем сахара.

Амбулаторное ведение больных ИАП: дозу ГКС снижать очень медленно; обязательна корректирующая терапия; летом доза ГКС не снижается;

перед проведением хирургических вмешательств необходимо увеличить дозировку ГКС на 1/3 от суточной на 3–5 дней или Дипроспан по 2 мл внутримышечно за 5 дней до вмешательства, перед операцией и через 1 нед после неё.

Ежегодные исследования: общий анализ крови, мочи, биохимический — 2 раза в год; сахар крови — еженедельно; 1 раз в год выполняются электролиты крови, компьютерная томография лёгких, денситометрия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, маммография, онкомаркеры, консультации смежных специалистов (терапевт, отоларинголог, стоматолог, невролог).

Пациентам с ИАП рекомендуется избегать инсоляции и переохлаждения, перемены климатических условий, необходимо использовать солнцезащитные кремы.

Противопоказаны лечение минеральными водами, грязями, а также термические и косметические процедуры, массажи.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105693>

Фотогалерея. Аногенитальные (венерические) бородавки

В.В. Дубенский, Вл.В. Дубенский

Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Аногенитальные бородавки обусловлены вирусом папилломы человека (наиболее часто 6-м и 11-м, гигантские кондиломы — 16-м и 18-м типами) и представляют собой экзо- и эндофитные разрастания на коже и слизистых оболочках половых органов и перианальной области. Общепринятой классификации нет, однако, исходя из клинических проявлений, выделяют остроконечные кондиломы, папулёзные, пятнистые, гиперкератотические, гигантские кондиломы Бушке–Левенштейна. Аногенитальные бородавки могут быть следствием инфицирования при сексуальных контактах, на что и указывает синоним «венерические бородавки». Аногенитальные бородавки представляют собой отдельную нозологию (шифр по МКБ-10 A63.0), но могут быть и частью симптомокомплекса при иммунодефицитных состояниях (в частности, при синдроме приобретённого иммунодефицита) и неоплазиях (плоскоклеточном раке и эритроплазии Кейра).

Предлагаем публикацию фотогалереи по данной проблеме.

Ключевые слова: аногенитальные (венерические) бородавки; кондиломы; вирус папилломы человека; фотогалерея.

Для цитирования:

Дубенский В.В., Дубенский Вл.В. Фотогалерея. Аногенитальные (венерические) бородавки // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022. Т. 25, № 1. С. 93–96. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105693>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105693>

Photogallery. Anogenital (venereal) warts

Valery V. Dubensky, Vladislav V. Dubensky

Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

ABSTRACT

Anogenital warts are caused by the human papillomavirus (most commonly types 6 and 11, giant condylomas — types 16 and 18) and are exophytic and endophytic growths on the skin and mucous membranes of the genital and perianal areas. There is no generally accepted classification, but based on clinical manifestations, there are: acute condylomas, papular, patchy, hyperkeratotic, and giant condyloma acuminatum (Buschke–Lowenstein tumor). Anogenital warts can be the result of infection through sexual contact, which is indicated by the synonym “venereal warts”. Anogenital warts is a separate nosology (International Classification of Diseases of the Tenth Revision: A63.0), but can also be part of the symptom complex of immunodeficiency conditions (in particular acquired immunodeficiency syndrome) and neoplasias (squamous cell carcinoma and erythroplasia of Queyrat).

We offer the publication of a photogallery on this problem.

Keywords: anogenital (venereal) warts; condylomas; human papillomavirus; photogallery.

For citation:

Dubensky VV, Dubensky VV. Photogallery. Anogenital (venereal) warts. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(1):93–96. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105693>

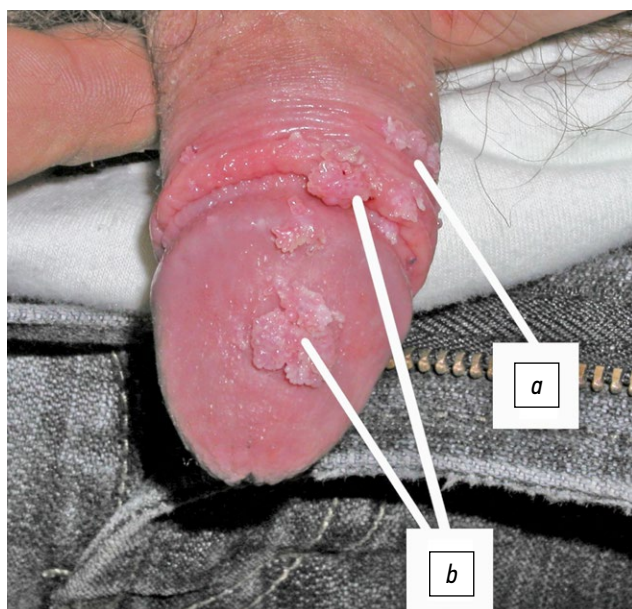


Рис. 1. Больной С., 24 года. Диагноз: «Аногенитальные бородавки головки полового члена и внутреннего листка крайней плоти». Имеются экзофитные разрастания в виде остроконечных (а) и папулёзных кондиллом (b) розового цвета, с чёткими границами; отдельные образования на ножке, склонные к росту, залегают на фоне неизменённой кожи.

Fig. 1. Patient C., 24 years old. Diagnosis: "Anogenital warts of the glans and inner foreskin". There are exophytic growths in the form of acute (a) and papular condylomas (b) of pink color, with clear boundaries; separate formations on the pedicle, prone to growth, are located on the background of unchanged skin.



Рис. 2. Больной В., 32 года. Диагноз: «Аногенитальные бородавки внутреннего листка крайней плоти и уздечки полового члена». Разрастания в виде плоских папул с общим широким основанием напоминают «цветную капусту», имеют чёткие границы, залегают на фоне неизменённой кожи.

Fig. 2. Patient V., 32 years old. Diagnosis: "Anogenital warts of the inner foreskin and frenulum of the penis". The growths were in the form of flat papules with a wide base, resembling "cauliflower". They have clear borders, occur against the background of unchanged skin.



Рис. 3. Больная А., 21 год. Диагноз: «Аногенитальные бородавки наружных гениталий». Экзофитные разрастания в виде папулёзных и остроконечных кондиллом располагаются в области больших и малых половых губ, имеют чёткие границы и сосочковидную поверхность.

Fig. 3. Patient A., 21 years old. Diagnosis: "Anogenital warts of the external genitalia". Exophytic outgrowths in the form of papular and acute condylomas, located in the area of large and small labia, have clear borders and papilla-shaped surface.

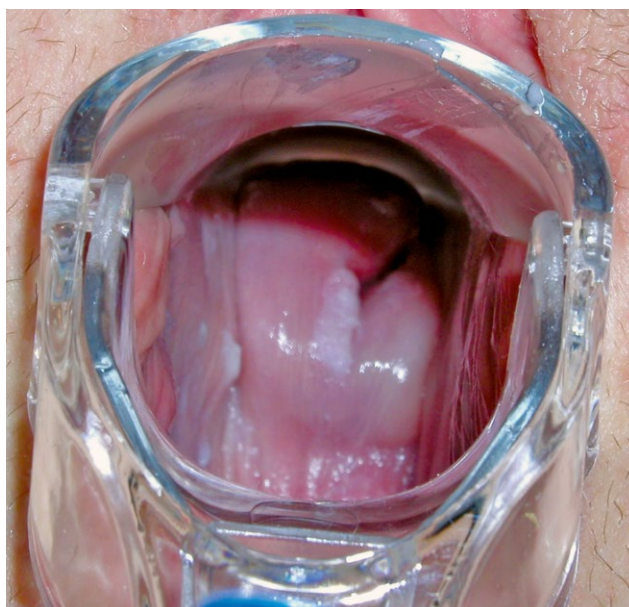


Рис. 4. Больная К., 24 года. Диагноз: «Аногенитальные бородавки шейки матки». Папулёзные кондилломы на шейке матки с распространением в цервикальный канал, белесоватого цвета (цвет изменился после диагностической пробы с 3% раствором уксусной кислоты).

Fig. 4. Patient K., 24 years old. Diagnosis: "Anogenital warts of the cervix". Papular condylomas on the cervix with spreading to the cervical canal, whitish color (color changed after diagnostic test with 3% acetic acid solution).



Рис. 5. Та же больная. Аногенитальные бородавки в преддверии влагалища. Остроконечные кондиломы розового цвета с чёткими границами на фоне видимо неизменённой слизистой оболочки.

Fig. 5. The same patient. Anogenital warts in the vaginal fornix. Pink acute condylomas with clear borders on the background of visibly unchanged mucosa.



Рис. 6. Больная Е., 28 лет. Диагноз: «Аногенитальные бородавки губок уретры. Остроконечные кондиломы красного цвета расположены на фоне неизменённой слизистой оболочки наружного отверстия уретры».

Fig. 6. Patient E., 28 years old. Diagnosis: "Anogenital warts of the urethral labia". Red acute condylomas, located against the background of the unchanged mucosa of the external orifice of the urethra.

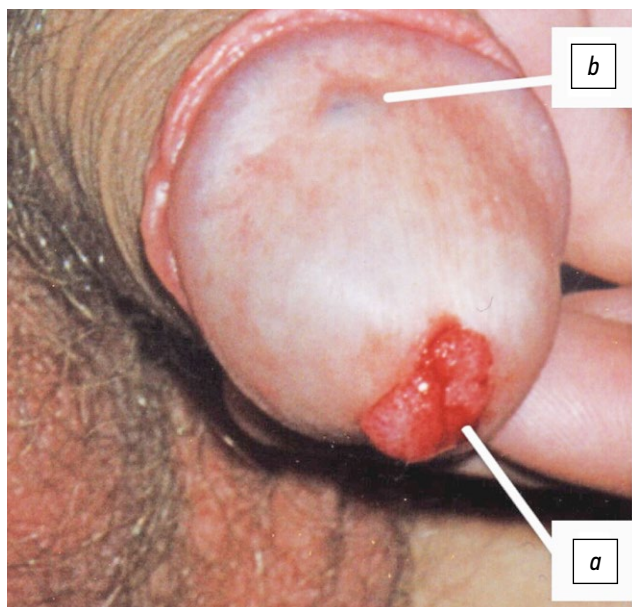


Рис. 7. Больной Т., 24 года. Диагноз: «Аногенитальные бородавки наружного отверстия мочеиспускательного канала». Экзофитные разрастания остроконечных кондилом в области губок уретры (a); сопутствующая венозная аневризма головки полового члена (b).

Fig. 7. Patient T., 24 years old. Diagnosis: "Anogenital warts of the external opening of the urethra". Exophytic growths of acute condylomas in the region of the urethral labia (a); associated venous aneurysm of the penile head (b).



Рис. 8. Больной М., 23 года. Диагноз: «Аногенитальные бородавки (гигантские кондиломы Бюшке–Левенштейна) кожи лобка и полового члена». Экзофитные опухолевидные разрастания розово-красного и буроватого цвета с отдельными сосочковидными образованиями.

Fig. 8. Patient M., 23 years old. Diagnosis: "Anogenital warts (Buschke–Lowenstein tumor) of the pubic and penile skin". Exophytic tumor-like outgrowths of pink-red and brownish color, with separate papillae.

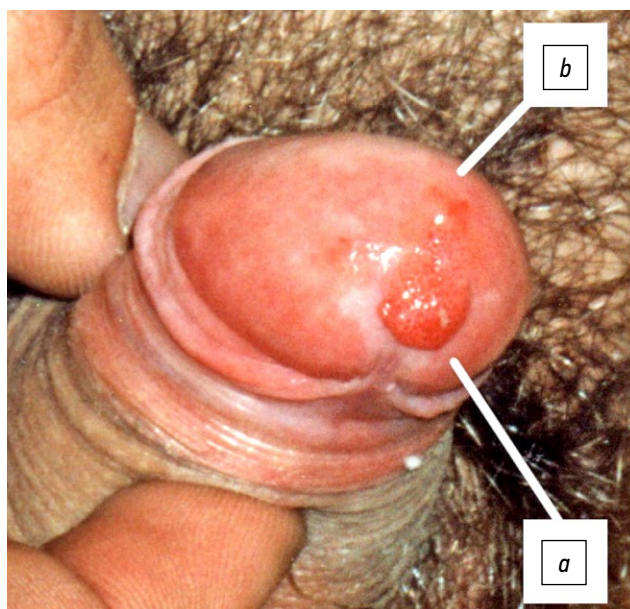


Рис. 9. Больной Ж., 27 лет. Диагноз: «Аногенитальные бородавки губок уретры». Сопутствующий диагноз: «Эритроплазия Кейра». Остроконечные кондиломы красного цвета с чёткими границами в области губок уретры (a) залегают на фоне неизменной кожи и эритематозно-папулёзных участков эритроплазии (b).

Fig. 9. Patient J., 27 years old. Diagnosis: "Anogenital warts of the urethral labia". Concomitant diagnosis: "Erythroplasia of Queyrat". There are red acute condylomas with clear borders in the area of the urethral labia (a) they lie against the background of unchanged skin and erythematous-papular areas of erythroplasia (b).



Рис. 11. Больной Р., 2 года. Диагноз: «Аногенитальные бородавки перианальной области». Остроконечные кондиломы расположены симметрично на «целующихся» поверхностях, мацерированы, розово-красного цвета.

Fig. 11. Patient R., 2 years old. Diagnosis: "Anogenital perianal warts". The acute condylomas are symmetrically located on the "kissing" surfaces, macerated, pink-red in color.

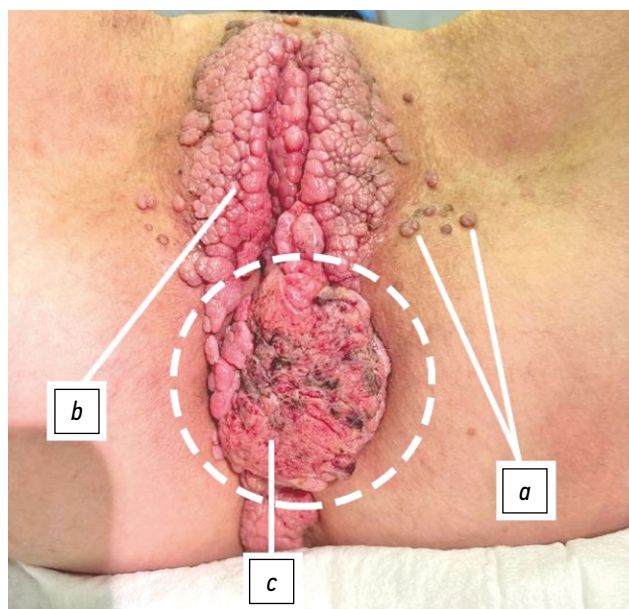


Рис. 10. Больная Т., 36 лет. Диагноз: «Аногенитальные бородавки (гиперкератотические и гигантские кондиломы Бушке–Левенштейна) наружных гениталий, перианальной области и паховых складок». Сопутствующий диагноз: «Плоскоклеточный рак в области больших половых губ и нижней спайки». Имеются отдельные буровато-коричневого цвета гиперкератотические образования на коже паховых складок и больших половых губ (a). На малых и больших половых губах и в перианальной области располагаются гигантские кондиломы Бушке–Левенштейна (b) красно-синюшного цвета, с дольчатым делением на поверхности. В области нижней спайки имеется болезненный плотный инфильтрат красно-чёрного цвета, размером до 4 см в диаметре (c). Паховые лимфатические узлы увеличены с обеих сторон размером до «боба», болезненные при пальпации.

Fig. 10. Patient T., 36 years old. Diagnosis: "Anogenital warts (hyperkeratotic and Buschke–Lowenstein tumors) of the external genitalia, perianal area and inguinal folds". Concomitant diagnosis: "Squamous cell carcinoma in the area of the labia majora and the lower commissure". There were isolated brownish hyperkeratotic lesions on the skin of the inguinal folds and labia majora (a). There are Buschke–Lowenstein tumors on the labia majora and perianal region (b), reddish-brown, with lobular separation on the surface. There is a painful red-black dense infiltrate, up to 4 cm in diameter, in the area of the lower adhesion (c). The inguinal lymph nodes are enlarged on both sides, up to the size of a "bean", painful on palpation.