

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ
КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ
БОЛЕЗНЕЙ

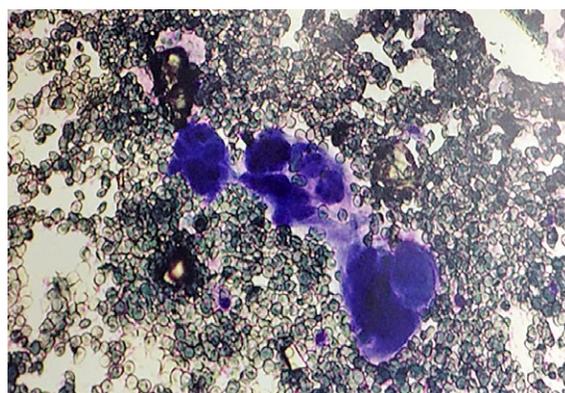
Том 25

4.2022

RUSSIAN JOURNAL
OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Vol. 25

4.2022



Узловая амеланоцитарная меланома кожи (стр. 261)

Наследственные кератодермии

**Лазерная флуоресцентная
спектроскопия при склеродермии**

**Плазменные маркеры ангиогенеза
при псориазе**

Гнойный гидраденит

ISSN 1560-9588



www.eco-vector.com

УЧРЕДИТЕЛЬ

- ОАО «Издательство "Медицина"»

Свидетельство о регистрации СМИ № 015912 от 28.03.1997 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации СМИ ЭЛ № ФС 77-80653 от 15.03.2021 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»

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

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: https://eco-vector.com

РЕКЛАМА

E-mail: sapsay@eco-vector.com

Тел.: +7 (495) 409-83-09

РЕДАКЦИЯ

Заведующий редакцией

Игорь Александрович Складник

Адрес: 127349, Москва, Шенкурский

проезд, д. 3Б, офис 311

E-mail: rjdv@eco-vector.com

Тел.: +7 (495) 409-83-09

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

Выпускающий редактор: Е.Л. Сухачёва

Сдано в набор 22.10.2022

Подписано в печать 17.11.2022

Формат 60×84%. Печать офсетная. Печ. л. 10,5.

Усл. печ. л. 9,8. Уч.-изд. л. 5,7. Тираж 500 экз.

Заказ № 2-8210-1v. Цена свободная.

Дата выхода в свет 30.11.2022.

ISSN 1560-9588 (Print)

ISSN 2412-9097 (Online)

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Том 25 | Выпуск 4 | 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), ЛЬВОВА 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».

© ООО «Эко-Вектор», 2022

16+



FOUNDER

- Izdatel'stvo Meditsina

Media Registration Certificate No. 015912 dated March 28, 1997, issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Communications (Roskomnadzor).

Media registration certificate 371 No. 0С 77-80653 dated March 15, 2021, issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

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) 409-83-09

EDITORIAL OFFICE

Executive editor

Igor A. Sklyanik

E-mail: rjdv@eco-vector.com

Phone: +7 (495) 409-83-09

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*

Managing Editor: *Elena L. Sukhacheva*

Put in a set: October 22, 2022

Signed to the press: November 11, 2022

Format 60×84%. Offset printing.

Printed sheet 10,5.

Circulation of 500 copies

ISSN 1560-9588 (Print)

ISSN 2412-9097 (Online)

RUSSIAN JOURNAL OF SKIN AND VENEREAL DISEASES

Volume 25 | Issue 4 | 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.Setchenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE EDITOR

Konstantin M. Lomonosov, MD, PhD, DSc, prof. I.M.Setchenov First Moscow State Medical University (Sechenov 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 (Sechenov 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 (Sechenov 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 (Sechenov 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 (Sechenov 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. **Torello Lotti** (Italy), prof. **Joseph Lepselter** (Israel), prof. **Slawomir Majewski** (Poland), prof. **Arie Orenstein** (Israel), prof. **Andris Rubins** (Latvia), prof. **Thomas Ruzicka** (Germany), prof. **Khachik M. Khachikyan** (Armenia)

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

16+

© Eco-Vector, 2022



СОДЕРЖАНИЕ

ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ

Е.С. Снарская, О.Ю. Олисова, К.Д. Васильева

Амеланоцитарная узловая меланома кожи у пациентки с отягощённым семейным анамнезом 261

ДЕРМАТОЛОГИЯ

К.А. Вовденко, А.А. Хафизова, К.М. Ломоносов

Эффективность комбинации УФБ-311 нм и азатиоприна в терапии несегментарного витилиго 269



О.С. Яцкова, О.Ю. Олисова, Е.М. Анпилогова

Влияние фототерапии на психоэмоциональный статус больных псориазом: оценка депрессии, тревоги и качества жизни 279

Е.Ф. Хынку, И.А. Разницына, Ю.В. Молочкова, Д.А. Рогаткин, Е.В. Селезнева, А.А. Глазков, А.В. Молочков

Место лазерной флуоресцентной спектроскопии, доплеровской флоуметрии и ультразвукового исследования в диагностике и оценке эффективности терапии бляшечной склеродермии 289

О.В. Грабовская, Н.П. Теплюк, Ю.В. Колесова, Д.В. Игнатьев

Наследственные кератодермии. Кератодермия Унны–Тоста и кератодермия Бушке–Фишера–Брауэра: клинические случаи 303



Н.Г. Кочергин, И.С. Максимов, М.И. Додина, О.А. Шитько, Е.В. Петухова

Распространённый дерматомикоз, развившийся после комбинированной иммуносупрессивной терапии больного COVID-19 313



О.А. Притуло, Д.В. Бородавкин, Д.А. Равлюк, Э.Ю. Бекирова, А.А. Петров

Роль витамина D в патогенезе иммуновоспалительных дерматозов 323

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 № 1140 333

ФОТОГАЛЕРЕЯ



Н.П. Теплюк, А.С. Пирогова

Фотогалерея. Гнойный гидраденит (инверсные акне) 337



— в открытом доступе на сайте журнала

CONTENTS

DERMATOONCOLOGY

Elena S. Snarskaya, Olga Yu. Olisova, Kseniya D. Vasileva

Amelanotic nodular malignant melanoma in a patient with a family history of skin cancers 261

DERMATOLOGY

Kseniia A. Vovdenko, Ainur A. Khafizova, Konstantin M. Lomonosov

Efficacy of NB-UVB and azathioprine combination in the therapy of nonsegmental vitiligo 269



Olga S. Yazkova, Olga Yu. Olisova, Ekaterina M. Anpilogova

Effect of phototherapy on psychoemotional state in psoriasis: assessment of depression, anxiety and quality of life 279

Evgeniy F. Khyunku, Irina A. Raznitsyna, Yulia V. Molochkova, Dmitry A. Rogatkin, Elena V. Selesneva, Alexey A. Glazkov, Anton V. Molochkov

The place of laser fluorescence spectroscopy, doppler flowmetry and ultrasound in the diagnosis and assessment of treatment efficacy for plaque scleroderma 289

Olga V. Grabovskaya, Natalya P. Teplyuk, Yuliya V. Kolesova, Dmitry V. Ignatyev

Hereditary keratoderma. Clinical case: Unna–Toast keratoderma and Buschke–Fischer–Brauer keratoderma 303



Nikolay G. Kochergin, Ivan S. Maximov, Mariya I. Dodina, Olga A. Shitko, Eugenia V. Petukhova

Widespread dermatophytosis after combined immunosuppressive therapy in a patient with COVID-19 313



Olga A. Pritulo, Dmitri V. Borodavkin, Darya A. Ravluk, Elvira Yu. Bekirova, Alexey A. Petrov

The role of Vitamin D in the pathogenesis of some immune-mediated dermatoses 323

CHRONICLES



Alexey B. Yakovlev, Ivan S. Maximov

Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Dermatovenerology and Cosmetology Society (MDCS was founded on October 4, 1891). Bulletin of the MSDC № 1140 333

PHOTOGALLERY



Natalia P. Teplyuk, Anna S. Pirogova

Photogallery. Hidradenitis suppurativa (acne inversa) 337



DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111571>

Клинический случай

Амеланоцитарная узловатая меланома кожи у пациентки с отягощённым семейным анамнезом

Е.С. Снарская, О.Ю. Олисова, К.Д. Васильева

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Амеланотическая меланома кожи представляет собой амеланотический или гипомеланотический подтип узловой меланомы. На долю амеланотической меланомы приходится почти 60% полностью не распознанной меланомы. У амеланотических меланом могут отсутствовать классические признаки других меланом, при этом, как правило, они имеют красный цвет или цвет кожи, более симметричны, поэтому большинство медицинских работников и даже пациенты легче распознают поверхностно распространяющиеся меланомы.

Сегодня рассматривается путь развития меланомы, связанный с генетической предрасположенностью, в частности неблагоприятным онкологическим семейным анамнезом, для которого характерно развитие меланомы на периодически экспонируемых инсоляцией участках тела, таких как туловище и конечности. Механизм, лежащий в основе амеланоза, до конца не изучен. Как и в пигментных аналогах, клетки амеланотической меланомы сохраняют меланинообразующую способность благодаря экспрессии тирозиназы и микрофталмия-ассоциированного транскрипционного фактора.

Представлен собственный клинический случай развития редкой амеланоцитарной узловатой меланомы на ноге у пациентки с онкологическим семейным анамнезом. Сложность представленного клинического случая состоит в нетипичной для узловатой меланомы клинической картине, так как образование не было пигментированным, что не вызывало опасений у пациентки и врачей, поскольку клиническая картина в большей степени соответствовала типичной пиогенной гранулёме. Пациентке произведено широкое иссечение образования. Дальнейшее обследование исключило метастазы опухоли. Пациентке произведён курс профилактической терапии рекомбинантным интерфероном альфа. В течение 3 лет наблюдения рецидива заболевания не было. На данный момент метастазирования не наблюдается.

Ключевые слова: амеланотическая меланома; узловатая меланома; наследственность.

Для цитирования:

Снарская Е.С., Олисова О.Ю., Васильева К.Д. Амеланоцитарная узловатая меланома кожи у пациентки с отягощённым семейным анамнезом // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 4. С. 261–268. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111571>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111571>

Case report

Amelanotic nodular malignant melanoma in a patient with a family history of skin cancers

Elena S. Snarskaya, Olga Yu. Olisova, Kseniya D. Vasileva

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

ABSTRACT

Amelanotic skin melanoma is the amelanotic or hypomelanotic subtype of nodular melanoma. Amelanotic melanoma accounts for almost 60% of completely unrecognized melanoma. Amelanotic melanomas may not have the classic features of other melanomas and are usually red or skin-colored and more symmetrical, so superficially spreading melanomas are more easily recognized by most healthcare professionals and even patients.

Today, the path of melanoma development associated with genetic predisposition is being considered, in particular, with an unfavorable oncological family history, which is characterized by the development of melanoma in areas of the body periodically exposed to insolation, such as the trunk and limbs. The mechanism underlying amelanosis is not fully understood. As in pigment analogs, amelanotic melanoma cells retain their melanin-producing ability due to the expression of tyrosinase and microphthalmia-associated transcription factor.

We present our own clinical case of the development of a rare amelanocytic nodular melanoma on the leg in a patient with a family history of cancer. The complexity of the presented clinical case lies in the clinical picture atypical for nodular melanoma, since the formation was not pigmented, which did not cause concern for the patient and doctors, since the clinical picture was more consistent with a typical pyogenic granuloma. The patient underwent a wide excision of the formation. Further examination ruled out tumor metastases. The patient received a course of prophylactic therapy with recombinant interferon alfa. There was no recurrence of the disease during 3 years of follow-up. No metastasis has been observed so far.

Keywords: amelanotic melanoma; nodular melanoma; heredity.

For citation:

Snarskaya ES, Olisova OYu, Vasileva KD. Amelanotic nodular malignant melanoma in a patient with a family history of skin cancers. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(4):261–268. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111571>

Received: 01.08.2022

Accepted: 30.08.2022

Published: 09.09.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Меланома кожи — опухоль эктодермального происхождения, возникающая в результате злокачественной трансформации меланоцитов [1]. Меланома кожи — наиболее агрессивный и непредсказуемый по течению тип опухолей, составляющий около 10% всех злокачественных опухолей кожи [2, 3]. Меланома является редким, однако наиболее летальным видом рака кожи (75% всех летальных исходов от рака кожи). Считается, что возникновение и прогрессирование заболевания связано с появлением ряда мутаций, повышающих чувствительность человека к ультрафиолету, усиливающих пролиферацию и дифференцировку клеток кожи, называемых меланоцитами.

Самые высокие уровни заболеваемости меланомой кожи отмечаются в США и Австралии — до 20–40 случаев на 100 тыс. населения, в Европе — 5–7 случаев на 100 тыс. населения [2, 4, 5]. В России в целом этот показатель несколько ниже (5,4 случая на 100 тыс. населения), однако, по прогнозу Всемирной организации здравоохранения, в ближайшие 10 лет заболеваемость меланомой кожи в мире может увеличиться на 25%. Экспертная группа Американского объединённого комитета по раку AJCC Melanoma внесла несколько важных изменений в существующую седьмую версию AJCC классификации опухолей, узлов, метастазов (TNM) и критерии классификации меланомы [5]. Ключевыми изменениями в восьмом издании AJCC Cancer Staging Manual являются:

- 1) измерения толщины опухоли, которые должны быть записаны с точностью до 0,1 мм, а не 0,01 мм;
- 2) уточняются определения T1a и T1b (T1a, <0,8 мм без изъязвления; T1b, 0,8–1,0 мм с/без изъязвления или <0,8 мм с изъязвлением), при этом митотическая активность больше не является критерием категории T;
- 3) патологический (но не клинический) этап IA пересматривается с включением T1b N0 M0 (ранее патологическая стадия IB);
- 4) дескрипторы N-категории «микроскопические» и «макроскопические» для метастазирования региональных узлов переопределяются как «клинически occultные» и «клинически очевидные»;
- 5) группы прогностического этапа III, основанные на критериях категорий N и T (т.е. первичная толщина опухоли и изъязвление), увеличились с 3-й до 4-й подгрупп (этапы IIIA–IIID);
- 6) пересмотрены определения N-подкатегорий с наличием микросателлитов, спутников или метастазов в пути, которые теперь классифицируются как N1c, N2c или N3c на основе количества связанных с опухолью региональных лимфатических узлов, если таковые имеются;
- 7) дескрипторы добавляются к каждому обозначению подкатегории M1 для уровня лактатдегидроге-

назы (повышение LDH больше не превышает стадии M1c);

- 8) для метастазов центральной нервной системы добавляется новое обозначение — M1d.

Этот основанный на фактических данных пересмотр системы стадий меланомы AJCC будет оптимизировать выбор тактики лечения пациентов и обеспечивать прогностические оценки [5].

Примерно в 5–12% случаев меланома встречается внутрисемейно, при этом указывается на аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрацией или на более сложный генетический механизм наследования меланомы. Ассоциация с хромосомой 9p21 отмечается в 50% семей с меланомами; первый ген восприимчивости к меланоме был установлен с помощью клонирования — это ген опухолевого супрессора *CDKN2A* (ингибитор циклинзависимой киназы 2A). Позднее был установлен и второй ген, кодирующий клеточную пролиферацию, — *CDK4* (онкоген циклинзависимой киназы 4). Мутации в этих генах (*CDKN2A* и *CDK4*) составляют от 20 до 25% случаев повышенного риска заболеваемости в семьях. Известно, что цвет кожи и волос зависят от гена рецептора к меланокортину-1 (*MC1R*). Мутация в этом гене определяет наличие у человека рыжего цвета волос и очень бледной кожи [6–8]. Установлено, что та же мутация гена *MC1R* ответственна и за активацию молекулярного механизма, ведущего к развитию меланомы. Ген *MC1R* важен для защиты ДНК меланоцитов от повреждений, вызванных действием ультрафиолета. Дальнейшие эксперименты показали, что рецепторы гена *MC1R* способны связываться с геном *P TEN*, являющегося опухолевым супрессором. Ген *MC1R* при отсутствии белка *P TEN* активирует сигнальный путь *PI3K/Akt*, приводящий к развитию рака. В клетках, несущих мутантную форму гена *MC1R*, отвечающую за появление у человека рыжих волос и светлой кожи, белок *P TEN* начинает разрушаться под действием ультрафиолета В, что приводит к ослаблению защитной функции *P TEN*. Авторы также показали, что активация сигнального каскада *PI3K/Akt* вызывала усиленную пролиферацию меланоцитов, несущих мутацию *MC1R-RHC*. Прогрессированию заболевания способствует и одновременное присутствие мутаций в гене *BRAF* [8, 9], наличие диспластических невусов или меланомы в семейном анамнезе [6]. Кроме того, целый ряд эпигенетических причин может явиться предиктором развития меланомы кожи и других злокачественных новообразований кожи. Так, установлено, что в случае развития меланомы кожи на участках тела, не подверженных хроническому воздействию ультрафиолетового излучения, определяются мутации генов *BRAF* и *NRAS*, в то время как для меланомы, расположенной на участках кожи, подверженных частому воздействию ультрафиолетового излучения, мутации гена *BRAF* нехарактерны [8].

Согласно клинико-гистологической классификации, выделяют несколько морфологических типов меланомы [10]:

- поверхностно-распространяющаяся меланома возникает в виде плоского пятна различной окраски с характерными неправильными границами;
- злокачественная лентигино-меланома растёт медленно, тёмного, чёрного цвета с голубоватыми узелками;
- акральная лентигинозная меланома локализуется преимущественно на ладонях, подошвах или ногтях;
- узловая форма меланомы кожи отличается стремительным ростом.

Узловая форма меланомы развивается на четвёртом-пятом десятилетиях жизни и составляет около 15% всех меланом, занимая 2-е место по частоте и сложности в постановке диагноза. Амеланотическая меланома кожи представляет собой амеланотический или гипомеланотический подтип меланомы кожи, при макроскопическом исследовании или дерматоскопической оценке отсутствует пигмент или наблюдается небольшое количество пигмента, а при гистологическом исследовании отсутствует пигментация меланина. Механизм, лежащий в основе амеланоза, до конца не изучен. Как и в пигментных аналогах, клетки амеланотической меланомы сохраняют меланинообразующую способность благодаря экспрессии тирозиназы и микрофтальмия-ассоциированного транскрипционного фактора (microphthalmia-associated transcription factor, MITF). В образцах амеланотической меланомы наблюдается снижение экспрессии специфических ферментов образования меланина (таких как тирозиназа): это позволяет предположить, что амеланоз или гипомеланоз могут быть вследствие недостаточной активности или недостаточного количества тирозиназы. Увеличение числа копий в 8q24, мутации в генах *MC1R* и *p14ARF* также могут привести к амеланотической меланоме.

D.C. Whiteman и соавт. [2] предложили три основные клинические формы амеланотической меланомы:

- 1) эритематозное пятно с изменениями эпидермиса на коже, подверженной воздействию солнца;
- 2) дермальные бляшки телесного цвета без изменений эпидермиса;
- 3) папулонодулярная форма.

Папулонодулярная форма составляет 58% случаев амеланотической меланомы [8, 11] и может проявляться изъязвлённым узлом или сосудистым поражением, а также имитировать пиогенную гранулёму или гемангиому [11].

Узловая меланома отличается быстрым ростом и плохим прогнозом, что обусловлено особенностями её развития: вертикальным ростом, отсутствием радиальной стадии и выраженной инвазии [12]. Клинически узловая меланома представляет собой округлый или овальный узел, плотноэластической консистенции,

тёмно-коричневого или чёрного цвета, может иметь голубоватый оттенок, реже встречаются слабопигментированные или беспигментные узловые образования (амеланотическая меланома) с гладкой блестящей поверхностью, лишённой кожного рисунка. Небольшое образование размером 2–3 мм обычно располагается на неизменённой коже, активно увеличивается в размере в течение 2–4 мес, достигая 2–3 см в диаметре, приобретая вид узла, равномерно приподнятого над уровнем нормальной кожи; поверхность может быть бугристой и покрыта язвенными дефектами и/или вегетациями. На поздних стадиях на поверхности узловой меланомы спонтанно или при повреждении образуется участок изъязвления, покрывающийся корками и гнойным налётом, легко кровит. Узловая меланома может локализоваться на любом участке тела, но чаще на конечностях [12]. Особую трудность для диагностики представляют узловые беспигментные меланомы, так как отсутствие пигмента в образовании не ассоциируется с меланомой, а клинически схоже с другими образованиями [13].

Амеланотическая меланома имеет разнообразные клинические проявления, при этом уровень ошибочной диагностики составляет до 89% [11]. H.Z. Gong и соавт. [11] обнаружили, что на долю амеланотической меланомы приходится почти 60% полностью не распознанной меланомы. Амеланотическую меланому в неакральных областях чаще всего ошибочно диагностируют как базальноклеточную карциному или доброкачественные меланоцитарные поражения, среди других ошибочных диагнозов — плоскоклеточная карцинома, болезнь Боуэна, кератоакантома, себорейный кератоз, пиогенная гранулёма или гемангиома, дерматофиброма, экзема или дерматит и др. На акральных участках амеланотическую меланому часто ошибочно диагностируют как красный плоский лишай ногтей, онихомикоз, подногтевой узелок, хроническую паронихию, мозоли, острый подагрический артрит, опоясывающий лишай, бородавки, пролежни или диабетические язвы, пальцевую слизистую кисту, эккринную порому, сосудистую недостаточность или доброкачественные невусы. Другие редкие дифференциальные диагнозы включают телеангиэктатическую гранулёму, алопецию, эпидермоидную кисту, депигментный невус, кольцевидную гранулёму, клетки Меркеля [11].

Амеланотические меланомы могут имитировать многие доброкачественные или злокачественные состояния при отсутствии пигментации, и из-за ошибочной или отсроченной диагностики и возможной внутренней агрессивности их часто диагностируют на поздней стадии с плохим прогнозом. Клиницисты должны помнить о каждом потенциальном проявлении амеланотической меланомы и учитывать меланому при дифференциальной диагностике подозрительных поражений.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Пациентка К., 58 лет, обратилась с жалобами на наличие единичного очага в области правой голени (рис. 1).

Анамнез заболевания. Образование появилось в период интенсивной солнечной инсоляции на отдыхе в Турции. Пациентка обратила внимание на появление небольшого образования размером 2–3 мм на задней поверхности кожи голени, которое было самостоятельно ею удалено. Место травмы было заклеено лейкопластырем от воздействия факторов внешней среды. В течение последующих нескольких недель пребывания на отдыхе в Турции больная отмечала быстрое увеличение в размерах образования в этой области, которое становилось похоже на узел. Субъективно отмечались умеренный зуд и болезненность в очаге. Пациентка обратилась к врачу только через 6 нед от момента появления образования, когда вернулась с отдыха.

При осмотре был поставлен диагноз пиогенной гранулёмы и назначено лечение антибактериальными препаратами широкого спектра. Курс антибактериальной терапии был нерезультативен, узловый элемент на коже голени не регрессировал, а продолжал увеличиваться в объёме при нарастании ощущения болезненности и кровления при травматизации.

Наследственность: отец пациентки страдал множественными злокачественными эпителиальными неоплазиями кожи (базальноклеточный и метатипический рак кожи).

Сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь I степени.

Пациентка была госпитализирована в стационар для диагностики и лечения, где ей было проведено широкое иссечение очага с последующей гистологической верификацией образования. В результате цитологического и гистологического исследования была выявлена узловая беспигментная меланома кожи голени (рис. 2, 3).



Рис. 1. Пациентка К., 58 лет, узловая амеланокитарная меланома кожи.
Fig. 1. Patient K., 58 years old, nodular melanocytic melanoma of the skin.

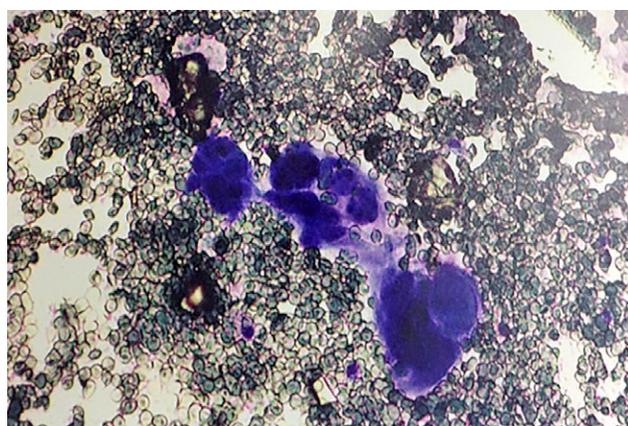


Рис. 2. Цитологическая картина меланомы (окраска азуром/эозином, ×200).
Fig. 2. Cytological picture of melanoma (azur/eosin staining, ×200).

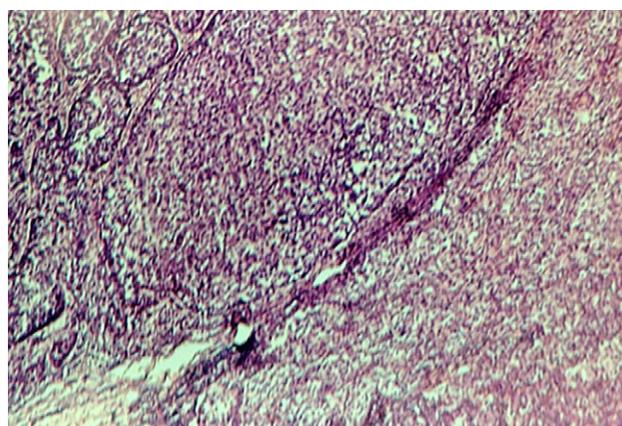


Рис. 3. Гистологическая картина меланомы (окраска гематоксилином и эозином, ×200).
Fig. 3. Histological picture of melanoma (staining with hematoxylin and eosin, ×200).

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Локальный статус: II фототип кожи по Фитцпатрику.

На заднебоковой поверхности внешне неизменённой кожи правой голени располагается округлое образование диаметром 2,5×2,3 см, которое представляет собой узел овальной формы, бледно-розового цвета, с сочной блестящей поверхностью, без кожного рисунка, плотноэластической консистенции. Узел равномерно приподнят над уровнем кожи на 2 мм, его центральная часть покрыта эрозивными дефектами, а по периферии — тёмно-коричневыми корками и гнойным налётом, легко кровит. Кожа вокруг узла бледно-серого цвета, так как очаг был заклеен лейкопластырем от воздействия инсоляции (см. рис. 1). Периферические лимфатические узлы не увеличены, при пальпации безболезненные.

Цитологическая картина представлена эпителиальными клетками с крупными ядрами и эозинофильными ядрышками, с выраженной ядерной атипией и многочисленными митозами. Воспалительный инфильтрат выражен слабо и наблюдается лишь в латеральных участках (см. рис. 2).

Гистологическая картина характеризуется распространением опухолевых клеток в сосочковый, сетчатый слои дермы и глубже, а также отсутствием предшествующего радикального роста. В периферических отделах узла поражение эпидермиса распространяется не далее трёх эпидермальных выростов за пределами опухоли (см. рис. 3).

Визуализируются небольшие, умеренно полиморфные опухолевые меланоциты, которые имеют ядра различной интенсивности окраски овальной и округлой формы, узкий ободок розоватой цитоплазмы. Виден также субэпидермальный инфильтрированный рост атипичных меланоцитов в виде крупноальвеолярных скоплений. Толщина по Бреслоу 2,9 мм, митоз 8 мм². Белки-биомаркеры меланомы S100 и SOX-10 обнаружены с помощью иммуноферментного анализа.

Дифференциальный диагноз. Узловую меланому следует дифференцировать с кератоакантомой, пиогенной гранулёмой, нодулярной формой базальноклеточного рака кожи, ангиокератомой, гемангиомой, голубым невусом, невусом Шпица, доброкачественными меланоцитарными невусами, растущими в виде узла, себорейным кератозом, солнечным лентиго, болезнью Боуэна.

Лечение и прогноз

Пациентке проведено дополнительное обследование с целью исключения метастазов опухоли. Метастазы не обнаружены. Проведён курс противорецидивной терапии препаратом рекомбинантного интерферона альфа.

Диспансерное наблюдение за пациенткой ведётся в течение 3 лет, рецидива не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, сложность представленного клинического случая состоит в нетипичной для узловой меланомы клинической картине, так как образование не было пигментированным, что не вызывало опасений у пациентки и врачей, поскольку клиническая картина в большей степени соответствовала типичной пиогенной гранулёме. Обращает на себя внимание скомпрометированный семейный анамнез пациентки, из которого известно, что отец страдал множественными злокачественными эпителиальными неоплазиями кожи, что и стало поводом для проявления онкологической настороженности и широкого иссечения образования с захватом окружающих тканей с целью последующей гистологической верификации образования.

Таким образом, в данном клиническом примере имелись только двастораживающих обстоятельства: стремительный рост образования до размеров узла в течение нескольких недель и данные анамнеза пациентки с указанием на семейный онкологический анамнез. Диагноз амеланоцитарной узловой меланомы был поставлен только на основании данных патоморфологических исследований, что позволило определить тактику и объём лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целях предупреждения развития меланомы следует проводить анализ генетического профиля больного с указанием на семейные случаи развития опухолей кожи, что поможет выявить определённые предикторные факторы развития патологии и предусмотреть назначение профилактических мероприятий, позволяющих минимизировать риски развития патологии, в частности рекомендовать регулярное применение фотозащитных препаратов от агрессивного влияния ультрафиолетового излучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

Вклад авторов. Авторы внесли равноценный вклад в работу и подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (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 персональной

медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010, National Cancer Institute. Bethesda, 2012. Режим доступа: <https://seer.cancer.gov/csr/previous.html>. Дата обращения: 15.03.2022.
2. Whiteman D.C., Watt P., Purdie D.M., et al. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma // *J Natl Cancer Inst.* 2003. Vol. 95, N 11. P. 806–812. doi: 10.1093/jnci/95.11.806
3. Cho E., Rosner B.A., Feskanich D., Colditz G.A. Risk factors and individual probabilities of melanoma for whites // *J Clin Oncol.* 2005. Vol. 23, N 12. P. 2669–2675. doi: 10.1200/JCO.2005.11.108
4. Whiteman D.C., Green A.C., Olsen C.M. The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031 // *J Invest Dermatol.* 2016. Vol. 136, N 6. P. 1161–1171. doi: 10.1016/j.jid.2016.01.035
5. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual // *CA Cancer J Clin.* 2017. Vol. 67, N 6. P. 472–492. doi: 10.3322/caac.21409
6. Watts C.G., Madronio C., Morton R.L., et al. Clinical features associated with individuals at higher risk of melanoma: a population-based study // *JAMA Dermatol.* 2017. Vol. 153, N 1. P. 23–29. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.3327

REFERENCES

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010, National Cancer Institute. Bethesda, 2012. Available from: <https://seer.cancer.gov/csr/previous.html>. Accessed: 15.03.2022.
2. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, et al. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(11):806–812. doi: 10.1093/jnci/95.11.806
3. Cho E, Rosner BA, Feskanich D, Colditz GA. Risk factors and individual probabilities of melanoma for whites. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2669–2675. doi: 10.1200/JCO.2005.11.108
4. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. *J Invest Dermatol.* 2016;136(6):1161–1171. doi: 10.1016/j.jid.2016.01.035
5. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472–492. doi: 10.3322/caac.21409

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.

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

7. Khaled M., Levy C., Fisher D.E. Control of melanocyte differentiation by a MIFT — PDE4D3 homeostatic circuit // *Genes Dev.* 2010. Vol. 24, N 20. P. 2276–2281. doi: 10.1101/gad.1937710
8. Cao J., Wan L., Hacker E., et al. MC1R is a potent regulator of PTEN after UV exposure in melanocytes // *Mol Cell.* 2013. Vol. 51, N 4. P. 409–422. doi: 10.1016/j.molcel.2013.08.010
9. Shin T.M., Etkorn J.R., Sobanko J.F., et al. Clinical factors associated with subclinical spread of in situ melanoma // *J Am Acad Dermatol.* 2017. Vol. 76, N 4. P. 707–713. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.049
10. Crotty K., McCarty S., Mihm M.C. The histological diagnosis and classification of melanoma // *Textbook of melanoma: pathology, diagnosis and management 1st edition.* Ed by J.F. Tompson, D.L. Morton, B.B.R. Kroon. London, New York, 2004. 704 p.
11. Gong H.Z., Zheng H.Y., Li J. Amelanotic melanoma // *Melanoma Res.* 2019. Vol. 29, N 3. P. 221–230. doi: 10.1097/CMR.0000000000000571
12. Childs M.D. Noninvasive gene expression testing in amelanotic melanoma // *JAMA Dermatol.* 2018. Vol. 154, N 2. P. 223–224. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.4773
13. Brown C.K., Kirkwood J.M. Medical management of melanoma // *Surg Clin North Am.* 2003. Vol. 83, N 2. P. 283–322, viii. doi: 10.1016/S0039-6109(02)00187-1

6. Watts CG, Madronio C, Morton RL, et al. Clinical features associated with individuals at higher risk of melanoma: a population-based study. *JAMA Dermatol.* 2017;153(1):23–29. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.3327
7. Khaled M, Levy C, Fisher DE. Control of melanocyte differentiation by a MIFT — PDE4D3 homeostatic circuit. *Genes Dev.* 2010;24(20):2276–2281. doi: 10.1101/gad.1937710
8. Cao J, Wan L, Hacker E, et al. MC1R is a potent regulator of PTEN after UV exposure in melanocytes. *Mol Cell.* 2013;51(4):409–422. doi: 10.1016/j.molcel.2013.08.010
9. Shin TM, Etkorn JR, Sobanko JF, et al. Clinical factors associated with subclinical spread of in situ melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):707–713. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.049
10. Crotty K, McCarty S, Mihm MC, et al. The histological diagnosis and classification of melanoma. In: *Textbook of melanoma: pathology, diagnosis and management 1st edition.* Ed by J.F. Tompson, D.L. Morton, B.B.R. Kroon. London, New York; 2004. 704 p.

11. Gong HZ, Zheng HY, Li J. Amelanotic melanoma. *Melanoma Res.* 2019;29(3):221–230. doi: 10.1097/CMR.0000000000000571

12. Childs MD. Noninvasive cene expression testing in amelonotic melanoma. *JAMA Dermatol.* 2018;154(2):223–224. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.4773

13. Brown CK, Kirkwood JM. Medical management of melanoma. *Surg Clin North Am.* 2003;83(2):283–322, viii. doi: 10.1016/S0039-6109(02)00187-1

ОБ АВТОРАХ

* **Снарская Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия 119991, Москва,
ул. Большая Пироговская, д. 4, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;
eLibrary SPIN: 3785-7859;
e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

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

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

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS' INFO

* **Elena S. Snarskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 4 build. 1 B. Pirogovskaya st., Moscow,
119991, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;
eLibrary SPIN: 3785-7859;
e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

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

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

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111578>

Оригинальное исследование

Эффективность комбинации УФБ-311 нм и азатиоприна в терапии несегментарного витилиго

К.А. Вовденко¹, А.А. Хафизова², К.М. Ломоносов¹¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Витилиго — мультифакториальное приобретённое заболевание, характеризующееся появлением депигментированных, чётко отграниченных пятен на различных участках кожного покрова. Ультрафиолет спектра В и длины волны 311 нм (УФБ-311 нм) является первой линией терапии несегментарного витилиго. При этом для достижения оптимального результата требуется зачастую не менее 6 мес, что не всегда удобно для пациентов и приносит дополнительные финансовые затраты на лечение. В большинстве случаев, чтобы сократить количество сеансов фототерапии, требуется использование дополнительных препаратов, действие которых направлено на прекращение прогрессирования процесса при минимальном спектре побочных эффектов.

Цель — сравнение эффективности азатиоприна в сочетании с УФБ-311 нм и монотерапии УФБ-311 нм при прогрессирующем несегментарном витилиго.

Материал и методы. В исследование включено 60 пациентов, страдающих прогрессирующим несегментарным витилиго, которые были разделены на две группы по 30 человек в каждой. Пациенты группы А получали терапию азатиоприном в сочетании с УФБ-311 нм, пациенты группы В — монотерапию УФБ-311 нм. Эффективность терапии оценивалась с помощью дерматологических индексов VASI (индекс распространённости витилиго) и DLQI (дерматологический индекс качества жизни).

Результаты. Все 60 пациентов с диагнозом несегментарного прогрессирующего витилиго завершили исследование и были включены в финальный анализ. Среди пациентов, получавших комбинированный протокол терапии (азатиоприн в сочетании с узкополосной фототерапией 311 нм), отмечено статистически более значимое снижение тяжести и распространённости кожного процесса, чем при монотерапии УФБ-311 нм. В группе А отмечена более значимая остановка прогрессирования кожного процесса: в течение 6 мес терапии новые очаги витилиго развились всего у 4/30 пациентов против 11/30 в группе В. У пациентов группы А зафиксирована более значимая редукция индексов VASI и DLQI по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Таким образом, комбинация УФБ-311 нм и азатиоприна в терапии несегментарного витилиго показала большую эффективность в остановке и снижении активности заболевания, степени распространённости и тяжести витилиго. Азатиоприн хорошо переносится пациентами, имеет малый спектр побочных явлений, что позволяет успешно использовать препарат для стабилизации витилиго и стимуляции репигментации очагов.

Ключевые слова: витилиго; терапия витилиго; прогрессирование витилиго; иммуносупрессивное действие; азатиоприн.

Для цитирования:

Вовденко К.А., Хафизова А.А., Ломоносов К.М. Эффективность комбинации УФБ-311 нм и азатиоприна в терапии несегментарного витилиго // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 4. С. 269–278. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111578>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111578>

Original study article

Efficacy of NB-UVB and azathioprine combination in the therapy of nonsegmental vitiligo

Kseniia A. Vovdenko¹, Ainur A. Khafizova², Konstantin M. Lomonosov¹¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Vitiligo is a multifactorial acquired disease characterized by the appearance of depigmented, clearly delineated patches, on various areas on the skin. Narrowband Ultraviolet B Therapy is a first-line therapy for nonsegmental vitiligo. At the same time, it often takes at least 6 months to achieve optimal results, which is not always convenient for patients, brings additional financial costs of treatment. Therefore, in most cases to reduce the number of phototherapy sessions requires the use of additional drugs aimed at stopping the progression of the process and with a minimal spectrum of side effects.

AIM: to compare the effectiveness of azathioprine in combination with NB-UVB and NB-UVB monotherapy in progressive non-segmental vitiligo.

MATERIALS AND METHODS: The study included 60 patients with advanced non-segmental vitiligo divided into two groups of 30 people in each. Group A patients received therapy with azathioprine in combination with NB-UVB, and Group B patients — NB-UVB monotherapy. VASI (Vitiligo Area Scoring Index) and DLQI (Dermatology Life Quality Index) were used for all patients to evaluate therapy efficacy.

RESULTS: All 60 patients diagnosed with nonsegmental progressive vitiligo completed the study and were included in the final analysis. Among patients who received the combined therapy protocol of azathioprine combined with narrowband phototherapy, a statistically more significant reduction in the severity and prevalence of the skin process was noted compared to the group of patients who received NB-UVB alone. More significant arresting of disease progression was noticed: in group A, among 30 patients, only 4 patients developed new lesions of vitiligo within 6 months of therapy, and in group B — in 11 out of 30 patients. Group A patients showed a more significant reduction of VASI and DLQI compared to the control group.

CONCLUSION: Thus, the combination of NB-UVB and azathioprine in the treatment of non-segmental vitiligo showed great efficacy in arresting and reducing of the disease activity, prevalence and severity of vitiligo. Azathioprine is well tolerated by patients and has a low spectrum of side effects, which allows its successful use to stabilize vitiligo and stimulate repigmentation of foci.

Keywords: vitiligo; vitiligo therapy; vitiligo progression; immunosuppressive effect; azathioprine.

For citation:

Vovdenko KA, Khafizova AA, Lomonosov KM. Efficacy of NB-UVB and azathioprine combination in the therapy of nonsegmental vitiligo. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(4):269–278. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111578>

ОБОСНОВАНИЕ

Витилиго — мультифакториальное приобретённое заболевание, характеризующееся появлением депигментированных, чётко отграниченных пятен на различных участках кожного покрова. Распространённость данного заболевания вне зависимости от пола и возраста составляет примерно 0,5–1% во всём мире [1]. Патогенез витилиго до настоящего времени изучен недостаточно. Существует множество теорий развития данного заболевания, среди которых лидируют генетическая, аутоиммунная и оксидантного стресса. Ни одна из предложенных теорий не является достаточной и единственно верной для объяснения развития витилиго. В разрушении меланоцитов или нарушении их функции могут совместно работать несколько механизмов, что в конечном итоге приводит к одному и тому же клиническому результату (теория конвергенции, или интегрированная теория). Однако ведущую позицию в настоящий момент, по мнению большинства авторов, занимает аутоиммунная теория.

Витилиго не следует сбрасывать со счетов как косметическое или незначительное заболевание, поскольку его последствия могут быть психологически разрушительными, часто со значительным бременем в повседневной жизни [2]. Известно, что примерно 75% пациентов с витилиго имеют различные психологические расстройства, среди которых наиболее распространены тревожное расстройство, депрессия, снижение самооценки [3, 4]. Более того, отмечено, что около 8% больных имеют суицидальные мысли [5].

Лечение витилиго представляет большие сложности. УФБ-311 нм (ультрафиолет спектра В и длины волны 311 нм) используется в терапии витилиго с 1997 г. и является первой линией терапии несегментарного витилиго [6]. В большинстве случаев для достижения оптимального результата в виде прекращения прогрессирования, стабилизации процесса и стимуляции репигментации требуется как минимум 6 мес фототерапии (зачастую до 200 процедур за весь период терапии), что не всегда удобно для пациентов, несёт финансовые затраты на лечение, вследствие чего снижается приверженность к терапии. В большинстве таких случаев, чтобы сократить количество сеансов фототерапии, требуется подключение дополнительных препаратов.

Имеются работы об успешном опыте применения при различных дерматозах азатиоприна — иммуносупрессивного препарата, который является производным 6-меркаптопурина и относится к группе антиметаболитов. Азатиоприн в низких и умеренных дозах с хорошей эффективностью, безопасностью и переносимостью на долгосрочной основе широко используется в лечении пузырчатки, буллёзного пемфигоида, псориаза, атопического дерматита, васкулитов, торпидного к терапии кожного зуда, красной волчанки, дерматомиозита и др. [7]. Препарат подавляет синтез ДНК, РНК в лимфоцитах, снижает скорость образования IgG и IgM, приводя к падению общего

уровня иммуноглобулинов, способен угнетать функцию как Т-, так и В-лимфоцитов, а также их бласттрансформацию. Азатиоприн оказывает влияние преимущественно на Т-клеточноопосредованные реакции: снижается активность CD8+ лимфоцитов, так как они более чувствительны к действию препарата, чем CD4+ лимфоциты. Отмечено также опосредованное действие азатиоприна на гуморальный иммунитет через снижение выработки цитокинов CD4+ лимфоцитами. Кроме того, нарушаются процессы распознавания антигена за счёт торможения экспрессии клеточных рецепторов на лимфоидных клетках [8].

В настоящее время имеются работы о назначении при витилиго таких иммуносупрессивных препаратов, как метотрексат, циклоспорин, микофенолата мофетил, однако сообщения о применении азатиоприна при витилиго ограничены [9]. Мы решили сравнить эффективность комбинации азатиоприна с УФБ-311 нм и монотерапии УФБ-311 нм у пациентов с нестабильным витилиго.

Цель исследования — сравнение эффективности азатиоприна в сочетании с УФБ-311 нм и монотерапии УФБ-311 нм при прогрессирующем несегментарном витилиго.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Рандомизированное проспективное.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с нестабильным витилиго с различной давностью процесса, у которых отмечено появление новых очагов или увеличение в размерах старых за последние 6 мес, обоих полов, возрастом 18–70 лет.

Критерии невключения: стабильное течение кожного процесса; сегментарное витилиго; возраст менее 18 и старше 70 лет; беременность/лактация; сопутствующие заболевания: гипопластическая и апластическая анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, печёночная недостаточность, синдром Леша–Нихена (дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы), иммуносупрессия, глаукома или катаракта, гипертоническая болезнь II, III степени, эндокринопатии, наличие доброкачественных и злокачественных опухолей; гиперчувствительность к азатиоприну или другим компонентам препарата; одновременное применение с варфарином, аллопурином, фуросемидом, ко-тримоксазолом, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, другими иммунодепрессантами (кортикостероиды, циклоспорин, анти-CD3-антитела), аминокислотами (олсалазин, сульфасалазин, месалазин), нейромускулярными блокаторами (сукцинилхолин, тубокурарин); необходимость вакцинации в период терапии азатиоприном.

Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; беременность; 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

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

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с декабря 2020 г. по август 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

Схема терапии. В группе А был использован следующий протокол комбинированной терапии: азатиоприн в дозе 50 мг/сут и УФБ-311 нм 3 раза/нед, курсом из 20 процедур, всего 2 курса с интервалом 30 дней, с начальной дозы УФБ-лучей 0,1 Дж/см² с постепенным наращиванием дозы УФБ на 0,1 Дж/см² каждую последующую процедуру. Группа В получала монотерапию УФБ-311 нм по аналогичной схеме. Фототерапия УФБ-311 нм проводится в ультрафиолетовой кабине Herbert Waldmann UV 7002 K (Германия).

Оценка динамики исследуемых показателей. Клиническую эффективность терапии оценивали каждые 4 нед исследования. На фоне проводимой терапии состояние периферической крови контролировали на первом месяце 1 раз в 2 нед, далее 1 раз в 1 мес. В биохимическом анализе крови определяли концентрацию общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, креатинина, в клиническом — концентрацию лейкоцитов и тромбоцитов.

Процент поражения кожи и степень пигментации в каждой топографической области были оценены с помощью индекса тяжести и распространённости витилиго VASI (Vitiligo Area Scoring Index).

Распространённость витилиго оценивается по «правилу руки», когда площадь кисти (ладонь и пальцы) эквивалентна 1% общей площади поверхности тела. Степень (%) пигментации подсчитывалась следующим образом: полная депигментация, пигмент отсутствует полностью (100%); имеются частичные (крапчатые, единичные) участки пигмента (90%); площадь депигментации превышает площадь пигментации (75%); пигментированные и депигментированные области равны (50%); площадь пигментации превышает площадь депигментации (25%); имеются только единичные участки депигментации (10%).

Далее определялся VASI для каждой поражённой области путём произведения площади витилиго по правилу «одной ладони» и степени депигментации в каждом очаге:

Общий индекс VASI = \sum всех поражённых участков тела (единица измерения — ладонь) \times % остаточной депигментации.

Для оценки влияния заболевания на психосоциальную составляющую был использован также дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ; Dermatology Life Quality Index, DLQI), который включает в себя 10 вопросов, касающихся субъективного восприятия пациентом последствий заболевания для повседневной жизни. Возможное максимальное количество баллов — 30. Каждый вопрос оценивался по 4-балльной шкале, где 0 — отсутствие эффекта; 1 — слабый эффект; 2 — значительный эффект и 3 — очень выраженный эффект. Отсутствие ответа было оценено 0 баллов. Всем пациентам было предложено заполнить DLQI в два момента времени: до и после прекращения терапии.

Методы регистрации исходов

Регистрацию результатов исследования проводили до и после проведённого курса лечения с помощью фотофиксации при естественном и искусственном освещении.

Этическая экспертиза

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (Протокол № 34-20 от 09.12.2020). От всех пациентов, включённых в исследование, было получено подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Пациенты были полностью осведомлены об исследовании, курсах терапии, возможных исходах и побочных явлениях от проводимой терапии.

Статистический анализ

Для статистического описания количественных показателей рассчитывали среднее значение, стандартное отклонение, медиану, 95% доверительный интервал (95% ДИ). Проверку на нормальность распределения значений индексов осуществляли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса.

Достоверность различий средних арифметических величин в двух группах лечения устанавливали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни для непрерывных переменных. Внутригрупповое сравнение значений дерматологических индексов внутри каждой группы лечения проводили с использованием критерия знаковых рангов Вилкоксона. Теснота связей между индексами VASI и DLQI оценивалась с помощью расчёта непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Статистическую обработку материала осуществляли в пакете программ Statistica 10.0 и программе Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Всего в исследование включено 60 пациентов с клиническим диагнозом прогрессирующего несегментарного витилиго. Прогрессия кожного процесса отмечалась

в виде появления свежих очагов депигментации или увеличения старых в размерах.

С помощью методики случайных чисел все участники были разделены на 2 группы, по 30 человек в каждой, при этом не было выявлено статистически значимой разницы по таким критериям, как пол, возраст, продолжительность заболевания и степень распространённости кожного процесса.

Прогрессирование витилиго в течение 6 нед или менее отмечали 11 человек, от 6 нед до 3 мес — 32, от 3 до 6 мес — 17. Средняя длительность заболевания от момента дебюта заболевания составила 12,9 года.

Семейный анамнез витилиго у ближайших родственников определили 17 из 60 участников. Были зафиксированы такие провоцирующие факторы, как стресс (у 15 пациентов: 7 в 1-й группе и 8 во 2-й), инсоляция (у 10 пациентов: 6 в 1-й группе и 4 во 2-й), травматизация кожи (3 пациента: 2 в 1-й группе и 1 во 2-й), острые респираторные вирусные инфекции (2 пациента во 2-й группе); 30 человек не смогли связать начало витилиго с каким-либо провоцирующим фактором. Различные сопутствующие заболевания, такие как аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, сахарный диабет 2-го типа, хронический гастрит, хронический ринит и риносинусит, хронический тонзиллит, хронический холецистит, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит, мочекаменная болезнь, хронический простатит, хронический пиелонефрит, имели 33 участника исследования (табл. 1).

Из анамнеза заболевания участников исследования известно, что практически все пациенты получали стандартную терапию витилиго, в том числе топические глюкокортикоиды и топические ингибиторы кальциневрина. Системные глюкокортикоидные препараты за весь период заболевания в виде мини-пульс-терапии получали 10 пациентов, однако

они отмечали слабopоложительный и непродолжительный эффект от данной терапии, кожный процесс продолжал прогрессировать. Помимо этого, пациенты отмечали такие побочные эффекты, как увеличение артериального давления, повышение уровня глюкозы крови и массы тела. Различные методы фототерапии, включая общую ПУВА-терапию, ультрафиолетовое облучение, УФБ-311 нм, за весь период существования болезни получали 29 пациентов из 60, при этом только 20 из них отметили умеренный положительный эффект в виде частичной репигментации. За последние 6 мес до начала настоящего исследования пациенты не получали какого-либо метода терапии. После включения в исследование участники получали лишь те методы терапии, которые были предложены нами.

Основные результаты исследования

В результате исследования прекращение прогрессирования витилиго (отсутствие появления новых очагов и увеличения старых в размерах) отметили 45 участников исследования из 60: 26 из 30 пациентов группы А и 19 из 30 группы В, т.е. комбинированная терапия оказалась более эффективной в плане прекращения прогрессирования процесса, чем монотерапия УФБ-311 нм.

Изменение среднего показателя VASI от начала исследования до 24 нед составило $-2,65$ (95% ДИ $-4,91...-0,28$; $p < 0,001$) в экспериментальной группе и $-0,71$ (95% ДИ $-1,08...-0,33$; $p < 0,001$) в контрольной.

Среднее изменение DLQI равнялось $-7,83$ (95% ДИ $-9,29...-6,38$; $p < 0,001$) в экспериментальной группе и $-3,33$ (95% ДИ $-4,48...-2,18$; $p < 0,001$) в контрольной. При этом статистически значимая разница в изменении индекса VASI наступала с 16-й нед ($-2,51$; $p=0,01$), а индекса DLQI — с 8-й нед ($-2,76$; $p=0,005$); рис. 1.

Таблица 1. Сводные характеристики пациентов до начала терапии

Table 1. Summary characteristics of patients before the start of therapy

Показатель	Группа А	Группа В
Пациенты ($n=60$)	30	30
Мужчины, n (%)	14 (46,67)	11 (36,67)
Женщины, n (%)	16 (53,33)	19 (63,33)
Возраст, лет	$35,97 \pm 8,11$	$36,20 \pm 9,90$
Продолжительность заболевания, лет	12,8	13
Семейная история витилиго, n	9	8
Наличие аутоиммунных заболеваний или заболеваний щитовидной железы, n	6	5
Провоцирующие факторы:		
• стресс, n	7	8
• инсоляция, n	6	4
• травматизация кожи, n	2	1
• острые респираторные вирусные инфекции, n	0	2

До и после лечения между VASI и DLQI наблюдалась тесная прямая корреляционная взаимосвязь (табл. 2).

Побочные эффекты

У 4 пациентов группы 1 отмечалась умеренная тошнота, которая не потребовала отмены препарата.

Результаты клинической оценки эффективности азатиоприна в терапии витилиго

На рис. 2 продемонстрированы результаты комбинированной терапии азатиоприном и УФБ-311 нм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Витилиго является хроническим приобретённым заболеванием, терапия которого до сих пор составляет определённые трудности для дерматологов. При этом отмечается значительный рост интереса к лечению данной патологии в последние годы. Течение заболевания по большей части непредсказуемо, отсутствие единых схем лечения приводит к резкому снижению качества жизни пациентов с витилиго и снижает их комплаентность. Ответ на терапию может зависеть от множества факторов, среди которых наиболее значимыми являются возраст начала заболевания, фототип, расположение

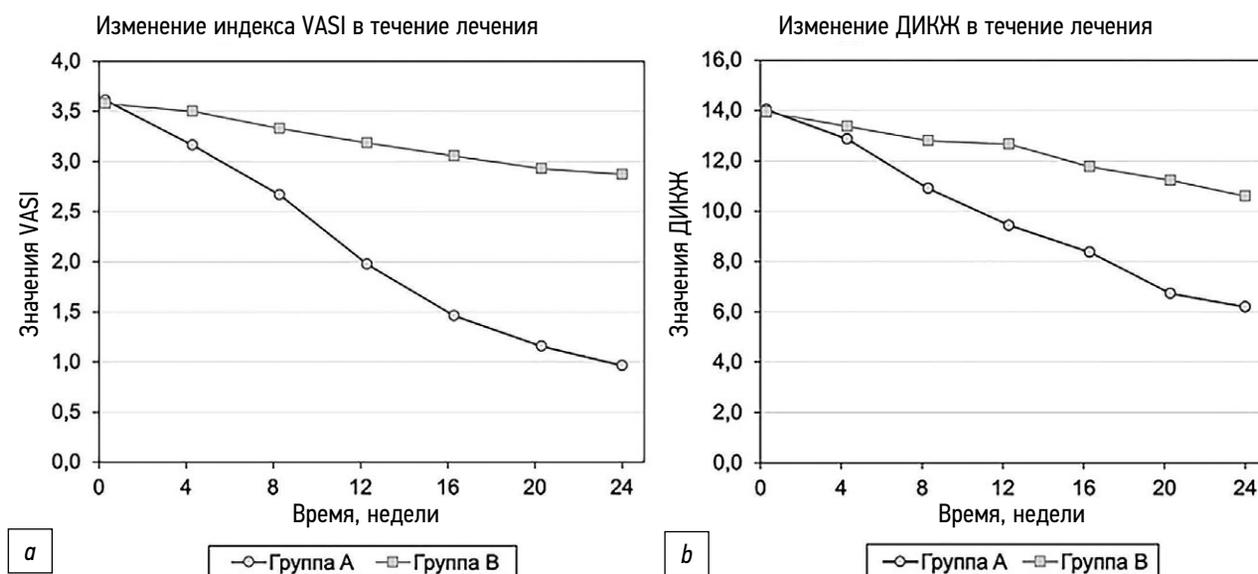


Рис. 1. Эволюция индекса распространённости и тяжести витилиго (VASI; *a*) и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ; *b*) в течение всего периода исследования (24 нед).

Fig. 1. The evolution of the vitiligo area scoring index (VASI; *a*) and the Dermatology Life Quality Index (ДИКЖ; *b*) during the entire study period (24 weeks).

Таблица 2. Коэффициент корреляции Спирмена между группами исследуемых пациентов

Table 2. Spearman correlation coefficient between groups of studied patients

Группы		Индексы	Коэффициент корреляции Спирмена	<i>p</i>	Связь
Группа 1	до лечения	VASI	0,890964	0,000000	Прямая тесная положительная
	после лечения	DLQI			
Группа 2	до лечения	VASI	0,942803	0,000000	Прямая тесная положительная
	после лечения	DLQI			
Объединённая выборка	до лечения	VASI	0,920017	0,000000	Прямая тесная положительная
	после лечения	DLQI			



Рис. 2. Фотографии пациентов до и после комбинированного лечения азатиоприном и УФБ-311 м.
Fig. 2. Photos of patients before and after treatment with a combination of azathioprine and UVB-311 m.

очагов на коже конечностей (хуже поддаются терапии). Учитывая то, что большинство пациентов обращаются к врачу во время активной стадии заболевания, прекращение прогрессирования также важно, как и стимуляции репигментации.

Несмотря на то, что этиология витилиго недостаточно ясна, множество исследований поддерживают аутоиммунную теорию развития заболевания. В пользу данной теории свидетельствуют обнаруженные антимеланоцитарные антитела в сыворотке крови больных витилиго, высокие уровни CD8+ Т-клеток в сыворотке крови больных (что коррелирует с активностью процесса) и воспалительном инфильтрате, увеличенная концентрация некоторых провоспалительных цитокинов (гамма-интерферон, фактор некроза опухоли альфа) и хемокинов (CXCL9, CXCL10, CXCL11). Отмечена также частая ассоциация витилиго с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как аутоиммунные заболевания щитовидной железы, ревматоидный артрит, псориаз, сахарный диабет, пернициозная анемия, системная красная волчанка, болезнь Аддисона, очаговая алопеция [10–12].

Лечение витилиго преследует две основные цели — прекращение прогрессирования заболевания и индукцию репигментации [13]. В целом множество испытаний продемонстрировали, что комбинированная терапия имеет большую эффективность и укорачивает время достижения репигментации. Такая тактика рекомендуется для пациентов с распространёнными формами и рефрактерным к монотерапии поражением кожи [14]. Подбор эффективной комбинации препаратов и фототерапии является важным этапом для осуществления качественного и быстрого лечения. Фотохимиотерапия с псораленом + длинноволновое (320–340) УФА-излучение (ПУВА), являясь востребованным методом терапии витилиго на протяжении десятилетий, имеет ряд недостатков: в частности, репигментация достигается с помощью наружного или перорального применения псораленов, которые вступают в фотокоњугацию с ДНК под действием УФА, благодаря чему запускается механизм усиленного переноса меланосом в кератиноциты через пролиферацию меланоцитов, увеличение синтеза тирозиназы, образование и меланизацию меланосом [6, 15]. Системное применение псораленов токсично для печени и может вызвать тошноту. ПУВА-терапия может вызывать фототоксические эффекты и повышать потенциальный риск рака кожи, поэтому её применение ограничено у некоторых групп лиц: детей, беременных, пациентов с высоким риском рака кожи. В 1997 г. было впервые сообщено об эффективности УФА-311 нм в терапии витилиго, а к 2017 г. уже отмечено множество преимуществ УФА перед ПУВА-терапией, таких как отсутствие фотосенсибилизатора, меньшее количество побочных эффектов, более низкая кумулятивная доза. Более того, при применении УФА-311 нм был достигнут умеренный ответ на терапию у 81,7–82%, а при использовании ПУВА-терапии — у 51,4% пациентов [16].

Поиск альтернативных и доступных методов лечения прогрессирующего витилиго ведётся до сих пор. Так, при быстро прогрессирующем витилиго принято назначать системные глюкокортикоидные препараты *per os* [6]. Эффективной схемой лечения при активно прогрессирующем, нестабильном витилиго, согласно клиническим рекомендациям по лечению витилиго, является мини-пульс-терапия дексаметазоном по 2,5–10 мг/сут перорально два последовательных дня в неделю. Однако такие побочные эффекты, как увеличение веса, проходящая слабость, усталость, бессонница, акне, тревога, менструальная дисфункция, гипертония, металлический привкус, гипертрихоз, невозможность их назначения при некоторых заболеваниях внутренних органов, ограничивают применение системных глюкокортикоидов в широкой клинической практике.

Иммунодепрессантный препарат азатиоприн используется в дерматологии для лечения буллёзных дерматозов, тяжёлого атопического дерматита, гангренозной пиодермии, васкулитов и многих других кожных заболеваний. Первыми попытками назначения азатиоприна при витилиго, согласно данным современной литературы, является исследование М. Radmanesh и К. Saedi [17] по оценке эффективности комбинации общей ПУВА-терапии и низкодозированного азатиоприна в стимулировании ранней репигментации больных витилиго. В общей сложности 60 пациентов с витилиго были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа получала азатиоприн в дозе 0,60–0,75 мг/кг в сутки (максимально 50 мг) в комбинации с псораленом (метоксипсорален 0,3–0,4 мг/кг) + УФА-дважды в неделю; 2-я группа получала только ПУВА. Общая продолжительность лечения составила 4 мес. В результате исследования в 1-й группе отмечена более ранняя репигментация — после 5 сеансов ПУВА-терапии и усиленная репигментация в 58,4% случаев против 8 сеансов ПУВА и 24,8% случаев репигментации в группе 2 [17].

М. Madarkar и соавт. [18] провели сравнительное исследование безопасности и эффективности пероральной терапии бетаметазоном и азатиоприном при витилиго. Всего в исследование было включено 144 пациента, разделённых на 2 группы, по 72 человека в каждой. Первая группа получала бетаметазон в дозе 5 мг два последовательных дня в неделю, а вторая — азатиоприн по 50 мг дважды в день в течение 6 мес. Значительные улучшения наблюдались в обеих группах, и авторы расценили, что обе схемы одинаково эффективны при витилиго.

Ограничения исследования

Незначительное число работ, демонстрирующих эффективность азатиоприна в лечении витилиго, требует дальнейших исследований, чтобы подтвердить наши результаты.

Период выполненного нами исследования составил 24 нед; таким образом, для дополнения результатов необходимы долгосрочные контролируемые исследования со слепой оценкой более широкой когорты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Азатиоприн является многообещающим препаратом терапии прогрессирующего витилиго. Наше исследование показывает, что комбинированная терапия азатиоприном и УФБ-311 нм наиболее эффективна в прекращении прогрессирования заболевания и индукции репигментации. Комбинированный протокол терапии повышает приверженность пациентов к лечению, значительно улучшает качество их жизни.

Азатиоприн хорошо переносится, имеет небольшой спектр побочных явлений, может быть использован в длительной перспективе у пациентов с активным витилиго, которым кортикостероиды противопоказаны (например, при сахарном диабете, гипертонии, катаракте, глаукоме и др.).

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Проведение исследования и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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 (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). Наибольший вклад распределён следующим образом: *К.А. Вовденко* — сбор, обработка материала, написание текста; *А.А. Хафизова* — статистическая обработка данных; *К.М. Ломоносов* — концепция исследования, редактирование.

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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. *K.A. Vovdenko* — collecting, processing material, writing text; *A.A. Khafizova* — statistical data processing; *K.M. Lomonosov* — research concept, editing.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ezzedine K., Eleftheriadou V., Whitton M., van Geel N. Vitiligo // *Lancet*. 2015. Vol. 386, N 9988. P. 74–84. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60763-7
2. Ezzedine K., Grimes P.E., Meurant J.M., et al. Living with vitiligo: results from a national survey indicate differences between skin phototypes // *Br J Dermatol*. 2015. Vol. 173, N 2. P. 607–609. doi: 10.1111/bjd.13839
3. Simons R.E., Zevy D.L., Jafferany M. Psychodermatology of vitiligo: psychological impact and consequences // *Dermatol Ther*. 2020. Vol. 33, N 3. P. e13418. doi: 10.1111/dth.13418
4. Sarkar S., Sarkar T., Sarkar A., et al. Vitiligo and psychiatric morbidity: a profile from a vitiligo clinic of a rural-based tertiary care center of Eastern India // *Indian J Dermatol*. 2018. Vol. 63, N 4. P. 281–284. doi: 10.4103/ij.d.IJD_142_18
5. Sangma L.N., Nath J., Bhagabati D. Quality of life and psychological morbidity in vitiligo patients: a study in a teaching hospital from north-East India // *Indian J Dermatol*. 2015. Vol. 60, N 2. P. 142–146. doi: 10.4103/0019-5154.152508
6. Taieb A., Alomar A., Böhm M., et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus // *Br J Dermatol*. 2013. Vol. 168, N 1. P. 5–19. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x
7. Chavez-Alvarez S., Herz-Ruelas M., Villarreal-Martinez A., et al. Azathioprine: its uses in dermatology // *An Bras Dermatol*. 2020. Vol. 95, N 6. P. 731–736. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.003
8. Оковитый С.В. Клиническая фармакология иммунодепрессантов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2003. Т. 2, № 2. С. 2–34.
9. Kubelis-López D.E., Zapata-Salazar N.A., Said-Fernández S.L., et al. Updates and new medical treatments for vitiligo (Review) // *Exp Ther Med*. 2021. Vol. 22, N 2. P. 797. doi: 10.3892/etm.2021.10229
10. Norris D.A., Kissinger R.M., Naughton G.M., et al. Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: patients' sera induce damage to human melanocytes in vitro by complement-mediated damage and antibody-dependent cellular cytotoxicity // *J Invest Dermatol*. 1988. Vol. 90, N 6. P. 783–789. doi: 10.1111/1523-1747.ep12461505
11. Iannella G., Greco A., Didona D., et al. Vitiligo: pathogenesis, clinical variants and treatment approaches // *Autoimmun Rev*. 2016. Vol. 15, N 4. P. 335–343. doi: 10.1016/j.autrev.2015.12.006
12. Олисова О.Ю., Андреева Е.В. Еще раз о проблеме гиперпигментации // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014. Т. 17, № 2. С. 20–24. doi: 10.17816/dv36849
13. Anbar T.S., Hegazy R.A., Picardo M., et al. Beyond vitiligo guidelines: combined stratified/personalized approaches for the vitiligo patient // *Exp Dermatol*. 2014. Vol. 23, N 4. P. 219–223. doi: 10.1111/exd.12344
14. Whitton M.E., Pinart M., Batchelor J., et al. Interventions for vitiligo // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. N. 2. P. CD003263. doi: 10.1002/14651858.CD003263.pub5

15. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза // ПМЖ. 2015. Т. 23, № 9. P. 483–484.
16. Bae J.M., Jung H.M., Hong B.Y., et al. Phototherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Dermatol.* 2017. Vol. 153, N 7. P. 666–674. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0002
17. Radmanesh M., Saedi K. The efficacy of combined PUVA and low-dose azathioprine for early and enhanced repigmentation in vitiligo

- patients // *J Dermatolog Treat.* 2006. Vol. 17, N 3. P. 151–153. doi: 10.1080/09546630600791442
18. Madarkar M., Ankad B., Manjula R. Comparative study of safety and efficacy of oral betamethasone pulse therapy and azathioprine in vitiligo // *Clin Dermatology Rev.* 2019. Vol. 3, N 2. P. 121–125. doi: 10.4103/CDR.CDR_13_18

REFERENCES

1. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet.* 2015;386(9988):74–84. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60763-7
2. Ezzedine K, Grimes PE, Meurant JM, et al. Living with vitiligo: results from a national survey indicate differences between skin phototypes. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):607–609. doi: 10.1111/bjd.13839
3. Simons RE, Zevy DL, Jafferany M. Psychodermatology of vitiligo: psychological impact and consequences. *Dermatol Ther.* 2020;33(3):e13418. doi: 10.1111/dth.13418
4. Sarkar S, Sarkar T, Sarkar A, et al. Vitiligo and psychiatric morbidity: a profile from a vitiligo clinic of a rural-based tertiary care center of Eastern India. *Indian J Dermatol.* 2018;63(4):281–284. doi: 10.4103/ijd.IJD_142_18
5. Sangma LN, Nath J, Bhagabati D. Quality of life and psychological morbidity in vitiligo patients: a study in a teaching hospital from north-East India. *Indian J Dermatol.* 2015;60(2):142–146. doi: 10.4103/0019-5154.152508
6. Taieb A, Alomar A, Böhm M, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol.* 2013;168(1):5–19. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x
7. Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas M, Villarreal-Martinez A, et al. Azathioprine: its uses in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2020;95(6):731–736. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.003
8. Okovity SV. Clinical pharmacology of immunosuppressants. *Rev Clin Pharmacol Drug Therapy.* 2003;2(2):2–34. (In Russ).
9. Kubelis-López DE, Zapata-Salazar NA, Said-Fernández SL, et al. Updates and new medical treatments for vitiligo (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(2):797. doi: 10.3892/etm.2021.10229
10. Norris DA, Kissinger RM, Naughton GM, et al. Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: patients'

- sera induce damage to human melanocytes in vitro by complement-mediated damage and antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Invest Dermatol.* 1988;90(6):783–789. doi: 10.1111/1523-1747.ep12461505
11. Iannella G, Greco A, Didona D, et al. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev.* 2016;15(4):335–343. doi: 10.1016/j.autrev.2015.12.006
12. Olishova OY, Andreeva EV. Once more about hyperpigmentation. *Russ J Skin Venereal Diseases.* 2014;17(2):20–24. (In Russ). doi: 10.17816/dv36849
13. Anbar TS, Hegazy RA, Picardo M, et al. Beyond vitiligo guidelines: combined stratified/personalized approaches for the vitiligo patient. *Exp Dermatol.* 2014;23(4):219–223. doi: 10.1111/exd.12344
14. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, et al. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD003263. doi: 10.1002/14651858.CD003263.pub5
15. Olishova OY, Teplyuk NP, Pinegin VB. Modern methods of psoriasis treatment. *Russ J Med.* 2015;23(9):483–486. (In Russ).
16. Bae JM, Jung HM, Hong BY, et al. Phototherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(7):666–674. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0002
17. Radmanesh M, Saedi K. The efficacy of combined PUVA and low-dose azathioprine for early and enhanced repigmentation in vitiligo patients. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(3):151–153. doi: 10.1080/09546630600791442
18. Madarkar M, Ankad B, Manjula R. Comparative study of safety and efficacy of oral betamethasone pulse therapy and azathioprine in vitiligo. *Clin Dermatology Rev.* 2019;3(2):121–125. doi: 10.4103/CDR.CDR_13_18

ОБ АВТОРАХ

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

Хафизова Айнура Асхадовна, к.б.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4764-6792>;
eLibrary SPIN: 8282-5488;
e-mail: aya.khafizova@gmail.com

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

* **Kseniia A. Vovdenko**, Graduate Student;
address: 8 bul. 2 Trubetskaya street, 119991, Moscow, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1415-3940>;
eLibrary SPIN: 8315-2175;
e-mail: Vovdenkoksenia@ya.ru

Ainur A. Khafizova, Cand. Sci. (Biol.),
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4764-6792>;
eLibrary SPIN: 8282-5488;
e-mail: aya.khafizova@gmail.com

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/dv111579>

Оригинальное исследование

Влияние фототерапии на психоэмоциональный статус больных псориазом: оценка депрессии, тревоги и качества жизни

О.С. Яцкова¹, О.Ю. Олисова², Е.М. Анпилогова²¹ Центральная поликлиника, Москва, Российская Федерация² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Псориаз — широко распространённый хронический генетически детерминированный воспалительный дерматоз. В подавляющем большинстве случаев первые высыпания появляются у лиц моложе 35 лет. Локализация псориазных высыпаний на видимых участках кожи и стигматизация в обществе, регулярные обострения и многократные курсы дорогого и недостаточно эффективного лечения негативно влияют на качество жизни и эмоциональный фон больных вплоть до развития депрессивных и тревожных расстройств и даже попыток суицида. Дисбаланс психического статуса ведёт к прогрессированию псориаза, что ещё больше усугубляет течение кожного процесса. Это обуславливает необходимость персонализированного подхода к выбору метода терапии с учётом высокой эффективности и максимального комфорта для пациентов, что позволит улучшить их психоэмоциональный статус.

Цель — изучить влияние фототерапии (ПУВА и УФБ-311 нм) на психический статус больных псориазом.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование на базе ФГКУ «Центральная поликлиника» и клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Сеченовского Университета с участием 228 больных псориазом среднетяжёлого и тяжёлого течения, в том числе вульгарным псориазом ($n=193$), каплевидным псориазом ($n=14$) и экссудативным псориазом ($n=21$), получавших УФБ-311 нм ($n=116$) и ПУВА-терапию ($n=112$). До и после лечения больным проводилась оценка степени тяжести псориаза (PASI), качества жизни (ДИКЖ), а также наличия депрессии и тревожных расстройств (паническое расстройство, социофобия) при помощи тестов-опросников PHQ-9 и GAD-7. Начальная доза облучения составляла 1 Дж/см² при ПУВА и 0,1–0,2 Дж/см² при УФБ-311 нм с постепенным увеличением дозы через каждые 1–2 сеанса на 0,5 Дж/см² и на 0,1 Дж/см² соответственно. Лечение проводилось по методике четырёхразового облучения в неделю с использованием кабины UV-7001K (Waldmann, Германия).

Результаты. Среди 228 пациентов были 108 женщин и 120 мужчин в возрасте 43±8,2 лет. В 1-ю группу (УФБ-311 нм) были включены 102 больных среднетяжёлым вульгарным и 14 — каплевидным псориазом, во 2-ю группу (ПУВА) — с тяжёлым рефрактерным вульгарным ($n=91$) и экссудативным ($n=21$) псориазом. В 1-й группе курс терапии состоял из 28±2 процедур УФБ-311 нм. До лечения минимальная депрессия наблюдалась у 19 (16%) больных, лёгкая — у 87 (75%), умеренная — у 10 (9%). Высокий уровень тревожности наблюдался в 94 (81%) случаях, средний — в 22 (19%). По окончании курса УФБ PASI 90 был достигнут у 94% ($n=109$) больных, PASI 100 — у 88% ($n=102$), при этом в среднем тревожность снизилась на 80%, депрессивные симптомы уменьшились на 73%, качество жизни повысилось на 92%. Во 2-й группе курс ПУВА состоял из 25±3 сеансов облучения. Перед началом терапии минимальная депрессия отмечалась в 12 (11%) случаях, лёгкой степени тяжести — в 73 (65%), умеренной степени тяжести — в 27 (24%). Высокий уровень тревожности был характерен для 100% больных. В результате терапии PASI 90 удалось достичь у 95,5% ($n=107$) пациентов, PASI 100 — у 90% ($n=101$). Средние показатели тяжести тревоги, депрессии и качества жизни улучшились на 88; 83 и 96% соответственно.

Заключение. ПУВА и УФБ-311 нм продемонстрировали высокую эффективность и безопасность при среднетяжёлом и тяжёлом псориазе, способствуя быстрому очищению кожных покровов от высыпаний и улучшению психоэмоционального статуса, что не только значительно повышает качество, но и увеличивает продолжительность жизни пациентов.

Ключевые слова: псориаз; ПУВА; УФБ; тревога; депрессия; качество жизни.

Для цитирования:

Яцкова О.С., Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Влияние фототерапии на психоэмоциональный статус больных псориазом: оценка депрессии, тревоги и качества жизни // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 4. С. 279–287. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111579>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111579>

Original study article

Effect of phototherapy on psychoemotional state in psoriasis: assessment of depression, anxiety and quality of life

Olga S. Yazkova¹, Olga Yu. Olisova², Ekaterina M. Anpilogova²¹ Central polyclinic, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Psoriasis is a widespread chronic genetically determined inflammatory dermatosis that affects approximately 125 million people worldwide. In the vast majority of cases, the first rashes appear in people younger than 35 years old who are just starting to build a career and start a family. Localization of psoriatic rashes on visible areas of the skin and stigmatization in society, regular exacerbations and multiple courses of expensive and insufficiently effective treatment negatively affect the quality of life and emotional state of patients up to the development of depressive and anxiety disorders, and even suicide attempts. An imbalance of mental status leads to the progression of psoriasis, which further aggravates the course of the skin process. This necessitates a personalized approach to the choice of a therapy method, taking into account high efficiency and maximum comfort for patients, which will improve their psychoemotional state.

AIM: to study the effect of phototherapy (PUVA and UVB-311 nm) on the mental status of psoriasis patients

MATERIALS AND METHODS: A prospective study was conducted on the basis of FGKU "Central Polyclinic" and V.A. Rakhmanov's clinic of skin and venereal diseases of Sechenov University with the participation of 228 patients with moderate-to-severe psoriasis who received UVB-311 nm ($n=116$) and PUVA therapy ($n=112$), including psoriasis vulgaris ($n=193$), guttate psoriasis ($n=14$), exudative psoriasis ($n=21$). Before and after treatment, patients were assessed for the severity of psoriasis (PASI), quality of life (DQLI), as well as the presence of depression and anxiety disorders (panic disorder, social phobia) using PHQ-9 and GAD-7 questionnaire tests. The initial radiation dose was 1 J/cm² at PUVA and 0.1–0.2 J/cm² at UVB-311 nm with a gradual increase in the dose every 1–2 sessions by 0.5 J/cm² and 0.1 J/cm², respectively. As photosensitizers ammifurin and oxoralen were used. The treatment was carried out according to the method of four-time irradiation per week using the UV-7001K cabin (Waldmann, Germany).

RESULTS: Among 228 patients there were 108 women and 120 men aged 43±8.2 years. The UVB-311 nm group included 102 patients with moderate psoriasis vulgaris and 14 – guttate psoriasis, the second group (PUVA) included patients with severe recalcitrant psoriasis vulgaris ($n=91$) and exudative psoriasis ($n=21$). In the first group, the course of therapy consisted of 28±2 procedures of UVB-311 nm. Before treatment, minimal depression was observed in 19 (16%) patients, mild depression – in 87 (75%), moderate depression – in 10 (9%). A high level of anxiety was observed in 94 (81%), the average level – in 22 (19%) patients. At the end of the course of UVB, PASI 90 was achieved in 94% ($n=109$) of patients, PASI 100 – in 88% ($n=102$); at the same time, on average, anxiety decreased by 80%, depressive symptoms decreased by 73%, quality of life increased by 92%. In the second group, the PUVA course consisted of 25±3 irradiation sessions. Before starting therapy, minimal depression was observed in 12 (11%) cases, mild depression – in 73 (65%), moderate depression – in 27 (24%). A high level of anxiety was characteristic of 100% of patients. As a result of therapy, PASI 90 was achieved in 95.5% ($n=107$) of cases, PASI 100 – in 90% ($n=101$). The average severity of anxiety, depression, and quality of life improved by 88%, 83%, and 96% respectively.

CONCLUSION: PUVA and UVB-311 nm have demonstrated high efficacy and safety in moderate-to-severe psoriasis, contributing to the rapid cleansing of the skin from rashes and improving the psycho-emotional state, which not only significantly improves the quality, but also increases the life expectancy of patients.

Keywords: psoriasis; PUVA; UVB; anxiety; depression; quality of life.

For citation:

Yazkova OS, Olisova OYu, Anpilogova EM. Effect of phototherapy on psychoemotional state in psoriasis: assessment of depression, anxiety and quality of life. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(4):279–287. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111579>

Received: 27.07.2022

Accepted: 30.08.2022

Published: 09.09.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Псориаз — широко распространённый хронический генетически детерминированный воспалительный дерматоз, которым страдает примерно 125 млн человек по всему миру¹ [1]. В нашей стране показатели распространённости и заболеваемости псориаза за 2021 г. составили 243,7 и 59,3 на 100 000 человек соответственно, что на 7,3 и 12,9% больше, чем годом ранее, при этом впервые диагноз был установлен 86 658 пациентам².

Псориаз может развиваться в любом возрасте; выделяют два возрастных пика начала псориаза: 18–29 и 50–59 лет — у женщин и 30–39 и 60–69 или 70–79 — у мужчин [2, 3]. В подавляющем большинстве случаев первые высыпания появляются у лиц моложе 35 лет, которые только начинают строить карьеру и завести семью³ [4, 5]. По данным масштабного исследования, проведённого международной группой учёных из 11 европейских стран, из 226 женщин в возрасте 18–45 лет, больных псориазом, 22% ощущали дискриминацию на работе, 20% — возможность скорого увольнения, 20% утверждали, что получают меньшую зарплату по сравнению со здоровыми коллегами при одинаковом функционале; 30% женщин из 207 сообщили, что планируют рождение максимум одного ребёнка или вовсе не хотят заводить семью [6]. Многие пациенты с псориазом сталкиваются с трудностями, подвергаясь маргинализации при взаимодействии с социумом, который нередко демонстрирует к ним пренебрежительное отношение, расценивая псориаз как контагиозное заболевание. Больные испытывают сильный эмоциональный стресс, и, как следствие, снижается их самооценка, искажается восприятие образа собственного тела, что приводит к развитию депрессивных симптомов. По сравнению с общей популяцией у пациентов с псориазом в 1,6 раз выше риск развития депрессии и в 4 раза больше вероятность необходимости приёма антидепрессантов [7]. В многоцентровом исследовании F.J. Dalgard и соавт. [8] сообщается о развитии суицидальности у 17,3% больных псориазом из 626. Ощутимое влияние на эмоциональное состояние больных оказывает и необходимость покупки дорогостоящих препаратов. Так, по данным Международной федерации ассоциаций псориаза,

затраты на лечение псориаза только в США составляют 2–3 млрд долларов в год⁴.

Установлено, что уровень качества жизни и психосоциальный фон больных псориазом напрямую зависит от степени тяжести процесса [9–12]. Согласно зарубежным и отечественным рекомендациям, ведущим методом лечения при средней и тяжёлой степени псориаза являются ПУВА (от psoralen + UVA — *псорален + ультрафиолетовые лучи группы А*) и УФБ-311 нм (*ультрафиолет спектра В и длины волны 311 нм*)⁵ [13].

Цель исследования — изучить влияние фототерапии (ПУВА и УФБ-311 нм) на психический статус больных псориазом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное наблюдательное одноцентровое.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с псориазом средней и тяжёлой степени. Все участники исследования были старше 18 лет.

Критерии исключения. Все пациенты прошли клинико-anamnestическое и лабораторное обследование (общий и биохимический анализ крови), получили консультацию гинеколога, эндокринолога, терапевта, в результате чего были исключены лица с противопоказаниями для назначения фототерапии.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ФГКУ «Центральная поликлиника» и клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова УКБ № 2 Сеченовского Университета.

Описание медицинского вмешательства

До и после лечения больным проводилась оценка степени распространённости и тяжести псориаза (PASI; Psoriasis Area and Severity Index), качества жизни (ДИКЖ; Dermatology Life Quality Index, DLQI), а также наличия депрессии и тревожных расстройств (паническое расстройство, социофобия) при помощи тестов-опросников PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9 — *анкета здоровья пациента, версия из девяти пунктов*) и GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder-7 — *генерализованное тревожное расстройство по 7-балльной шкале*); табл. 1–3.

¹ Global Psoriasis Atlas. Statistics. GPA. Режим доступа: <http://global-psoriasis-atlas.apos2.swiss4ward.com/statistics/statistics#KeyMessages>. Дата обращения: 15.04.2022.

² Кубанов А.А. Доклад: Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля // XXII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов, Москва, 20 сентября 2022. Режим доступа: <https://nmoх.ru/event/50826>. Дата обращения: 15.04.2022.

³ National Institute for Health and Care Excellence. Psoriasis: Assessment and management [Internet]. 2012 [cited 2021 April 9]. Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-pdf-35109629621701>.

⁴ World Psoriasis Day. Режим доступа: <https://ifpa-pso.com>. Дата обращения: 15.04.2022.

⁵ Федеральные рекомендации РОДВК. 2022. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/>. Дата обращения: 15.04.2022.

Таблица 1. Анкета для определения дерматологического индекса качества жизни**Table 1.** Questionnaire for determining the dermatological quality of life index

1. Испытывали ли Вы зуд, жжение или болезненность на прошлой неделе?
2. Испытывали ли Вы ощущение неловкости или смущения в связи с состоянием Вашей кожи?
3. Как сильно Ваши проблемы с кожей мешали Вам заниматься уборкой дома или покупками?
4. Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор Вашего гардероба на прошлой неделе?
5. Как сильно влияло состояние Вашей кожи на Ваш досуг и социальную активность на прошлой неделе?
6. На прошлой неделе состояние Вашей кожи мешало Вам заниматься спортом?
7. Пропускали ли Вы учёбу, отсутствовали на работе из-за состояния Вашей кожи?
8. Если Вы ответили «нет», то насколько сильно Вас беспокоило состояние Вашей кожи, когда вы находились на работе или учёбе?
9. Влияло ли состояние Вашей кожи на Ваши отношения с родственниками, партнёрами, друзьями на прошлой неделе?
10. Насколько сильно Ваши проблемы с кожей влияли на Вашу сексуальную жизнь?
11. На прошлой неделе насколько сильно лечение заболевания кожи причиняло Вам неудобства, отнимало время, создавало проблемы?

Варианты ответа на каждый вопрос: очень сильно — 3 балла; достаточно сильно — 2 балла; незначительно — 1 балл; нет — 0 баллов.

Интерпретация результатов: 0–1 — кожное заболевание не влияет на жизнь пациента; 2–5 баллов — заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента; 6–10 баллов — заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента; 11–20 — заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента; 21–30 — заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента.

Таблица 2. Анкета состояния здоровья (PHQ-9) для оценки депрессии**Table 2.** Health Status Questionnaire (PHQ-9) for depression assessment

В последние две недели Вы испытывали:

1. Отсутствие интереса к происходящим событиям
2. Безразличие, подавленность
3. Проблемы с засыпанием, бессонницу, или, наоборот, спали слишком много
4. Чувство усталости или упадок сил
5. Отсутствие аппетита или переедание
6. Чувствуете себя неудачником, вините за то, что тяготите свою семью
7. Трудно сосредоточиться на чтении или просмотре телевизора
8. Двигаетесь или говорите необыкновенно медленно (заторможенность), или, наоборот, возбуждены, двигаетесь больше, чем обычно
9. Мысли о самоубийстве или причинении себе вреда

Варианты ответа на каждый вопрос: не каждый день — 0 баллов, несколько дней — 1 балл, более половины дней — 2 балла, почти каждый день — 3 балла.

Интерпретация результатов: 1–4 — минимальная депрессия; 5–9 — лёгкая депрессия; 10–14 — умеренная депрессия; 15–19 — тяжёлая депрессия; 20–27 — крайне тяжёлая депрессия.

Таблица 3. Тест для оценки тревожных расстройств (GAD-7)**Table 3.** Test for the assessment of anxiety disorders (GAD-7)

Как часто за последние 2 недели Вас беспокоили следующие проблемы:
1. Повышенная нервная возбудимость, беспокойство или раздражительность
2. Неспособность справиться с волнением
3. Чрезмерное беспокойство по разному поводу
4. Неспособность расслабиться
5. Крайняя степень беспокойства («не могу найти себе места»)
6. Легко поддаюсь чувству беспокойства или раздражительности
7. Опасение чего-то страшного

Варианты ответа на каждый вопрос: никогда — 0 баллов; несколько дней — 1 балл; более половины дней — 2 балла; почти каждый день — 3 балла.
Интерпретация результатов: 0–4 — лёгкая степень тревожности; 5–9 — умеренная степень тревожности; 10–14 — средняя тяжесть тревожности; 15–21 — тяжёлая степень тревожности.

Для проведения фототерапии (ПУВА 320–400 нм и УФБ-311 нм) использовалась кабина UV-7001K (Waldmann, Германия). В качестве фотосенсибилизатора при фотохимиотерапии (ПУВА) назначались Аммифурин и Оксорален внутрь после еды, запивая молоком, в дозе 0,8 мг/кг однократно за 2 ч до сеанса облучения. Начальная доза облучения определялась минимальной эритемной дозой и составляла 1 Дж/см² при ПУВА и 0,1–0,2 Дж/см² при УФБ-311 нм с постепенным наращиванием дозы через каждые 1–2 сеанса (в зависимости от наличия фотодерматита) на 0,5 Дж/см² и 0,1 Дж/см² соответственно. Лечение проводилось по методике четырёхразового облучения в неделю.

Этическая экспертиза

Настоящее исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP). Все участники исследования были проинформированы о продолжительности и характере исследования.

От всех обследованных лиц получено информированное согласие на участие в исследовании на основании этических норм Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей».

Статистический анализ

Математико-статистическая обработка полученных результатов производилась при помощи программ IBM SPSS Statistics 23.0 и Microsoft Excel 2016. Использовались описательные методы статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

За изученный период в исследование были включены 228 пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом, в том числе вульгарным ($n=193$), каплевидным ($n=14$), экссудативным ($n=21$); из них 108 женщин и 120 мужчин в возрасте $43\pm 8,2$ лет. Средний возраст начала псориаза $36\pm 4,2$ года. Длительность заболевания в среднем составила $8,3\pm 6,5$ года. На момент обследования 172 больных состояли в браке, 56 были одиноки; 207 (91%) имели высшее образование, 21 (9%) — среднее специальное. Значительная доля пациентов являлись работниками умственного ($n=159$; 69,7%) и физического ($n=20$; 8,8%) труда, 22 (9,6%) человека были безработными, 16 (7%) — пенсионерами и 11 (4,9%) — обучающимися в вузе. Сильный стресс как предполагаемую причину текущего эпизода обострения псориаза назвали 87% участников, нарушение диеты — 6%, ещё 7% не смогли связать появление высыпаний с каким-либо определённым фактором. Вне зависимости от степени тяжести все пациенты сообщили об очень сильном влиянии псориаза на качество их жизни (ДИКЖ >18).

Основные результаты исследования

По результатам оценки степени тяжести процесса больные были разделены на 2 группы. В группе среднетяжёлого псориаза (PASI < 20), куда вошли 102 больных вульгарным и 14 — каплевидным псориазом, назначался курс УФБ-311 нм, во вторую группу (ПУВА) были включены больные с тяжёлым рефрактерным

вульгарным ($n=91$) и экссудативным псориазом ($n=21$). Более подробная клинико-демографическая характеристика представлена в табл. 4.

В первой группе курс терапии состоял из 28 ± 2 процедур УФБ-311 нм. До лечения минимальная депрессия наблюдалась у 19 (16%) больных, лёгкая депрессия — у 87 (75%), умеренная депрессия — у 10 (9%). Высокий уровень тревожности наблюдался у 94 (81%), средний уровень — у 22 (19%) пациентов. По окончании курса УФБ PASI 90 был достигнут у 94% ($n=109$) больных, PASI 100 — у 88% ($n=102$), при этом в среднем тревожность снизилась на 80%, депрессивные симптомы уменьшились на 73%, качество жизни повысилось на 92%. Во второй группе курс ПУВА состоял из 25 ± 3 сеансов облучения. Перед началом терапии минимальная депрессия

отмечалась в 12 (11%) случаях, депрессия лёгкой степени тяжести — в 73 (65%), депрессия умеренной степени тяжести — в 27 (24%). Высокий уровень тревожности был характерен для 100% больных. В результате терапии PASI 90 удалось достичь в 95,5% ($n=107$) случаев, PASI 100 — в 90% ($n=101$). Средние показатели тяжести тревоги, депрессии, качества жизни улучшились на 88; 83 и 96% соответственно (рис. 1–3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Локализация псориазических высыпаний на видимых участках кожи и стигматизация в обществе, регулярные обострения и многократные курсы дорогого и недостаточно эффективного лечения негативно влияют

Таблица 4. Клинико-демографическая характеристика больных

Table 4. Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель	УФБ $n=116$ (%)	ПУВА $n=112$ (%)
<i>Демографические характеристики</i>		
Средний возраст, лет	46,5 \pm 13,7	42,7 \pm 11,3
Пол:		
• женский	56 (48)	52 (46)
• мужской	60 (52)	60 (54)
Семейное положение:		
• в браке / сожителство	89 (77)	83 (74)
• не в браке (одинокий / в разводе / овдовевший)	27 (23)	29 (26)
Уровень образования:		
• низкий (начальная школа / неоконченное среднее)	0	0
• средний (среднее / среднее специальное)	12 (10)	9 (8)
• высокий (высшее)	104 (90)	103 (92)
Трудовая занятость:		
• студент	6 (5)	5 (4,5)
• работник умственного труда / физического труда	78 (67) / 11 (9,5)	81 (72,3) / 9 (8)
• безработный	10 (9)	12 (10,7)
• пенсионер	11 (9,5)	5 (4,5)
<i>Основные результаты</i>		
PASI (степень распространённости и тяжести псориаза)		
• до лечения	17,1 \pm 3,5	23,5 \pm 4,6
• после лечения	4,2 \pm 2,3	3,5 \pm 1,4
PHQ-9 (анкета здоровья пациента)		
• до лечения	7,6 \pm 1,5	9,3 \pm 2,7
• после лечения	2,4 \pm 0,8	1,2 \pm 0,5
GAD-7 (генерализованное тревожное расстройство)		
• до лечения	17,2 \pm 3,4	18,8 \pm 2,1
• после лечения	3,8 \pm 2,6	2,5 \pm 1,3
DLQI (дерматологический индекс качества жизни)		
• до лечения	22,85 \pm 3,16	25,1 \pm 3,74
• после лечения	3,51 \pm 1,4	1 \pm 0,8

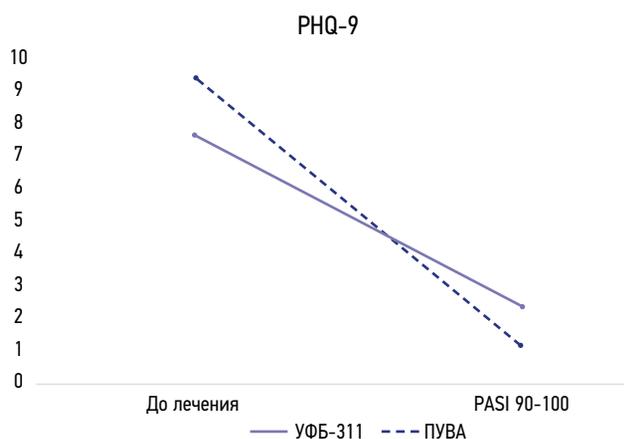


Рис. 1. Влияние ПУВА и УФБ на наличие депрессивных симптомов при псориазе.

Fig. 1. The effect of PUVA and UVB on the presence of depressive symptoms in psoriasis.

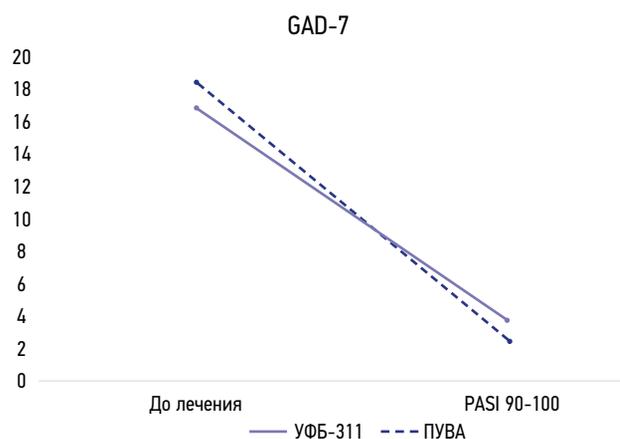


Рис. 2. Влияние ПУВА и УФБ на наличие тревожных расстройств при псориазе.

Fig. 2. The effect of PUVA and UVB on the presence of anxiety disorders in psoriasis.

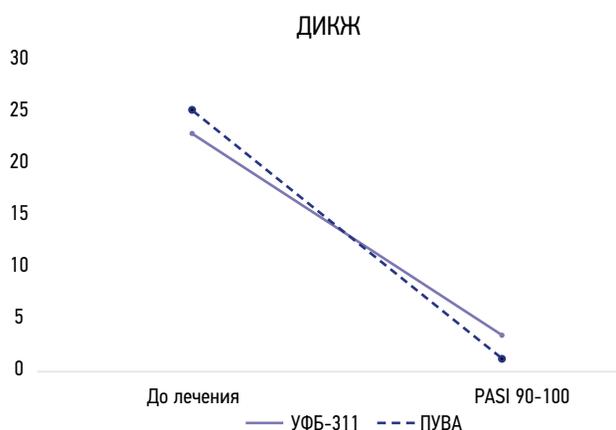


Рис. 3. Влияние ПУВА и УФБ на качество жизни больных псориазом.

Fig. 3. The influence of PUVA and UVB on the quality of life of patients with psoriasis.

на качество жизни и эмоциональный фон больных вплоть до развития депрессивных и тревожных расстройств и даже попыток суицида. По данным нашего исследования, 100% пациентов вне зависимости от пола, возраста и степени тяжести заболевания испытывали значительное снижение качества жизни, симптомы депрессии и большую тревожность. Дисбаланс психического статуса ведёт к прогрессированию псориаза, что ещё больше усугубляет течение кожного процесса, и таким образом формируется своеобразный «замкнутый круг», для прерывания которого необходим высокоэффективный и максимально комфортный для пациентов метод лечения.

Согласно международным руководствам по лечению среднетяжёлого и тяжёлого псориаза⁶ [13], одним

из методов выбора является фототерапия (ПУВА и УФБ-311 нм). Эффективность ПУВА и УФБ-311 нм нередко сопоставима с современными генно-инженерными биологическими препаратами, однако в отличие от них фототерапия обладает доказанной несколькими десятилетиями безопасностью и высокой комплаентностью пациентов, обусловленной несколькими важными причинами [14, 15]. Среди преимуществ фототерапии отмечают её неинвазивность и отсутствие необходимости выполнения болезненных инъекций, часто вызывающих местные аллергические реакции, а также нанесения длительно впитывающихся местных средств, обладающих специфическим запахом. Проведение курса ПУВА и УФБ-311 нм возможно в амбулаторных условиях, что позволяет работающим пациентам бороться с псориазом без оформления больничного листа, продолжая получать заработную плату в полном объёме. При правильном

⁶ Федеральные рекомендации РОДВК. 2022. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/>. Дата обращения: 15.04.2022.

подборе суммарной дозы во время сеансов ПУВА и УФБ-311 нм УФ-лучи оказывают общее благотворное влияние на организм, на теле появляется ровный, почти морской загар, который очень нравится пациентам. Быстрое и деликатное очищение кожных покровов способствует значительному улучшению психоэмоционального статуса. Так, по данным проведённого нами исследования, на фоне достижения пациентами со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом PASI 90–100 после курса ПУВА и УФБ-311 нм наблюдалось значительное уменьшение симптомов тревожности и депрессии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фототерапия (ПУВА и УФБ-311 нм) продемонстрировала высокую эффективность и безопасность при среднетяжёлом и тяжёлом псориазе, способствуя быстрому очищению кожных покровов от высыпаний и улучшению психоэмоционального статуса, что не только значительно повышает качество, но и увеличивает продолжительность жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Проведение исследования и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parisi R., Iskandar I.Y., Kontopantelis E., et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: Systematic analysis and modelling study // *BMJ*. 2020. N 369. P. m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
2. Icen M., Crowson C.S., McEvoy M.T., et al. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study // *J Am Acad Dermatol*. 2009. Vol. 60, N 3. P. 394–401. doi: 10.1016/j.jaad.2008.10.062
3. Huerta C., Rivero E., Rodríguez L.A. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population // *Arch Dermatol*. 2007. Vol. 143, N 12. P. 1559–1565. doi: 10.1001/archderm.143.12.1559
4. Queiro R., Tejon P., Alonso S., Coto P. Age at disease onset: a key factor for understanding psoriatic disease // *Rheumatology (Oxford)*. 2014. Vol. 53, N 7. P. 1178–1185. doi: 10.1093/rheumatology/ket363
5. Smirnova L.M., Vertieva E.Y., Olisova O.Y., Anpilogova E.M. Outcomes of various types of therapy in patients with treatment-resistant acrodermatitis continua of Hallopeau // *Biologics*. 2019. N 13. P. 83–87. doi: 10.2147/BTT.S199100
6. McBride S.R., Fargnoli M.C., Fougere A.C., et al. Impact of psoriatic disease on women aged 18 to 45: Results from a multinational survey across 11 European countries // *Int J Womens Dermatol*. 2021. Vol. 7, N 5, Part B. P. 697–707. doi: 10.1016/j.ijwd.2021.08.011
7. Dowlatshahi E.A., Wakkee M., Arends L.R., Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis // *J Invest Dermatol*. 2014. Vol. 134, N 6. P. 1542–1551. doi: 10.1038/jid.2013.508
8. Dalgard F.J., Gieler U., Tomas-Aragones L., et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries // *J Invest Dermatol*. 2015. Vol. 135, N 4. P. 984–991. doi: 10.1038/jid.2014.530
9. Khan J.M., Rathore M.U., Tahir M., Abbasi T. Dermatology life quality index in patients of psoriasis and its correlation with severity of disease // *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2020. Vol. 32, N 1. P. 64–67.
10. Strober B., Greenberg J.D., Karki C., et al. Impact of psoriasis severity on patient-reported clinical symptoms, health-related quality of life and work productivity among US patients: real-world data from the Corrona Psoriasis Registry // *BMJ Open*. 2019. Vol. 9, N 4. P. e027535. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027535
11. Сускова В.С., Пинсон И.Я., Олисова О.Ю. Иммунопатогенез псориаза // *Клиническая дерматология и венерология*. 2006. Т. 4, № 1. С. 68–70.
12. Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе — новые факты // *Российский*

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 (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). Наибольший вклад распределён следующим образом: *О.С. Яцкова* — сбор, обработка материала, написание текста; *О.Ю. Олисова* — концепция исследования, редактирование; *Е.М. Анпилогова* — дизайн исследования и обработка материала.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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. *O.S. Yazkova* — data collection, text writing; *O.Yu. Olisova* — study's conception and text's editing; *E.M. Anpilogova* — study's design and data analysis.

журнал кожных и венерических болезней. 2017. Т. 20, № 4. С. 214–219. doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-214-219

13. Elmets C.A., Leonardi C.L., Davis D.M., et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 80, N 4. P. 1073–1113. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.058

REFERENCES

1. Parisi R, Iskandar IY, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;(369):m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
2. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, et al. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3):394–401. doi: 10.1016/j.jaad.2008.10.062
3. Huerta C, Rivero E, Rodríguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol*. 2007;143(12):1559–1565. doi: 10.1001/archderm.143.12.1559
4. Queiro R, Tejon P, Alonso S, Coto P. Age at disease onset: a key factor for understanding psoriatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(7):1178–1185. doi: 10.1093/rheumatology/ket363
5. Smirnova LM, Vertieva EY, Olisova OY, Anpilogova EM. Outcomes of various types of therapy in patients with treatment-resistant acrodermatitis continua of Hallopeau. *Biologics*. 2019;(13):83–87. doi: 10.2147/BTT.S199100
6. McBride SR, Fargnoli MC, Fougousse AC, et al. Impact of psoriatic disease on women aged 18 to 45: Results from a multinational survey across 11 European countries. *Int J Womens Dermatol*. 2021;7(5 Part B):697–707. doi: 10.1016/j.ijwd.2021.08.011
7. Dowlathshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1542–1551. doi: 10.1038/jid.2013.508
8. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among

14. Li Y., Cao Z., Guo J., et al. Assessment of efficacy and safety of UV-based therapy for psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials // *Ann Med*. 2022. Vol. 54, N 1. P. 159–169. doi: 10.1080/07853890.2021.2022187

15. Lim H.W., Silpa-Archa N., Amadi U., et al. Phototherapy in dermatology: a call for action // *J Am Acad Dermatol*. 2015. Vol. 72, N 6. P. 1078–1080. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.017

dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol*. 2015;135(4):984–991. doi: 10.1038/jid.2014.530

9. Khan JM, Rathore MU, Tahir M, Abbasi T. Dermatology life quality index in patients of psoriasis and its correlation with severity of disease. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2020;32(1):64–67.

10. Strober B, Greenberg JD, Karki C, et al. Impact of psoriasis severity on patient-reported clinical symptoms, health-related quality of life and work productivity among US patients: real-world data from the Corrona Psoriasis Registry. *BMJ Open*. 2019;9(4):e027535. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027535

11. Suskova VS, Pinson IY, Olisova OY. Immunopathological mechanisms of psoriasis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2006;4(1):68–70. (In Russ).

12. Olisova OY, Garanyan LG. Epidemiology, etiopathogenesis, comorbidity in psoriasis — new facts. *Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh Venericheskikh Bolezney*. 2017;20(4):214–219. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-4-214-219

13. Elmets CA, Leonardi CL, Davis DM, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1073–1113. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.058

14. Li Y, Cao Z, Guo J, et al. Assessment of efficacy and safety of UV-based therapy for psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2022;54(1):159–169. doi: 10.1080/07853890.2021.2022187

15. Lim HW, Silpa-Archa N, Amadi U, et al. Phototherapy in dermatology: a call for action. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):1078–1080. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.017

ОБ АВТОРАХ

* Анпилогова Екатерина Михайловна;

адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубечная, 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

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

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

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS' INFO

* Ekaterina M. Anpilogova, MD;

address: 8-2, Trubetskaya street, Moscow, 119992, 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

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

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

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109060>

Клинический случай

Место лазерной флуоресцентной спектроскопии, доплеровской флоуметрии и ультразвукового исследования в диагностике и оценке эффективности терапии бляшечной склеродермии

Е.Ф. Хынку, И.А. Разницына, Ю.В. Молочкова, Д.А. Рогаткин, Е.В. Селезнева,
А.А. Глазков, А.В. Молочков

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Согласно современным представлениям, обоснованный выбор эффективного метода лечения бляшечной склеродермии опирается на диагностику преобладающего в тканях патологического процесса (воспаление-склероз). Именно поэтому актуальной проблемой персонализированного подхода к терапии дерматоза является возможность объективной оценки преобладающего процесса с использованием неинвазивных методов диагностики.

В статье представлен клинический случай распространённой бляшечной склеродермии у пациентки 66 лет, демонстрирующей возможность использования методов лазерной флуоресцентной спектроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии для установления степени активности очага и определения ведущего патологического процесса.

Нами было выбрано три патологических кожных очага, локализующихся в области живота и характеризующих три клинические стадии заболевания (воспаление, индурацию, склероз). Анализ флуоресценции и данных доплеровской флоуметрии показал, что в зонах, клинически определяемых как воспаление, наблюдается повышение средних значений индексов тканевого содержания порфиринов, липофусцина и показателя микроциркуляции по сравнению с интактной кожей, при этом интенсивность флуоресценции коллагена значительно не отличается. В зоне индурации наряду с повышением индексов флуоресценции липофусцина и порфиринов наблюдается повышение средних значений индексов флуоресценции коллагена на эффективных волнах регистрации. Полученные нами данные свидетельствуют об активном воспалительном процессе в данных очагах и процессе фиброза в зоне индурации. В зоне склероза наблюдается повышение средних значений индексов флуоресценции коллагена по сравнению с интактной кожей, а флуоресценция оптических маркеров воспаления (липофусцин и порфирины) значительно не отличается в сравнении с контрольной интактной кожей. При анализе спектров флуоресценции и данных лазерной доплеровской флоуметрии после лечения нами обнаружено, что в зонах индурации и воспаления средние значения индексов флуоресценции порфиринов, липофусцина, коллагена и показателя микроциркуляции снижены относительно исходных значений (до лечения), однако остаются по-прежнему выше в сравнении с интактной кожей. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что активное воспаление в данных очагах на момент исследования сохраняется. При исследовании очага склероза полученные данные аутофлуоресценции и микроциркуляции в динамике значительно не отличаются от исходных значений. Данные при лазерной доплеровской флоуметрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии согласуются с ультразвуковым исследованием кожи.

В проведённом нами исследовании была впервые продемонстрирована потенциальная возможность использования методов лазерной флуоресцентной спектроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии для установления степени активности очага, определения ведущего патологического процесса, а также оценки эффективности терапии.

Ключевые слова: бляшечная склеродермия; неинвазивная диагностика; аутофлуоресценция; лазерная флуоресцентная спектроскопия; ультразвуковая диагностика; эффективность лечения.

Для цитирования:

Хынку Е.Ф., Разницына И.А., Молочкова Ю.В., Рогаткин Д.А., Селезнева Е.В., Глазков А.А., Молочков А.В. Место лазерной флуоресцентной спектроскопии, доплеровской флоуметрии и ультразвукового исследования в диагностике и оценке эффективности терапии бляшечной склеродермии // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 4. С. 289–302. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109060>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109060>

Clinical case

The place of laser fluorescence spectroscopy, doppler flowmetry and ultrasound in the diagnosis and assessment of treatment efficacy for plaque scleroderma

Evgeniy F. Khyunku, Irina A. Raznitsyna, Yulia V. Molochkova, Dmitry A. Rogatkin, Elena V. Selesneva, Alexey A. Glazkov, Anton V. Molochkov

Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

According to modern ideas, a reasonable choice of an effective method of treating plaque scleroderma is based on the diagnosis of the pathological process prevailing in the tissues (inflammation-sclerosis). Therefore, an urgent problem of a personalized approach to dermatosis therapy is the possibility of an objective assessment of the prevailing process using non-invasive diagnostic methods. The article presents a clinical case of widespread plaque scleroderma in a 66-year-old patient, demonstrating the possibility of using laser fluorescence spectroscopy and laser Doppler flowmetry to determine the degree of activity of the focus and determine the leading pathological process.

We selected three pathological skin foci localized in the abdomen and characterizing three clinical stages of the disease (inflammation, induration, sclerosis). The analysis of fluorescence and laser Doppler flowmetry data showed that in areas clinically defined as inflammation, there is an increase in the average values of the indices of tissue content of porphyrins, lipofuscin and microcirculation index compared with intact skin, while the intensity of collagen fluorescence does not differ significantly. In the induration zone, along with an increase in the fluorescence indices of lipofuscin and porphyrins, there is an increase in the average values of collagen fluorescence indices at effective registration waves. The data obtained by us indicate an active inflammatory process in these foci and the process of fibrosis in the induration zone. In the sclerosis zone, there is an increase in the average values of collagen fluorescence indices compared with intact skin, and the fluorescence of optical markers of inflammation (lipofuscin and porphyrins) do not differ significantly in comparison with the control intact skin. When analyzing the fluorescence spectra and laser Doppler flowmetry data after treatment, we found that in the zones of induration and inflammation, the average values of the fluorescence indices of porphyrins, lipofuscin, collagen and microcirculation index are reduced relative to the initial values (before treatment), but remain higher in comparison with intact skin. The data obtained may indicate that active inflammation in these foci persists at the time of the study. In the study of the focus of sclerosis, the obtained autofluorescence and microcirculation data in dynamics do not differ significantly from the initial values. The data for laser Doppler flowmetry and laser fluorescence spectroscopy are consistent with ultrasound examination of the skin.

In our study, the potential possibility of using laser fluorescence spectroscopy and laser Doppler flowmetry methods to establish the degree of activity of the focus, determine the leading pathological process, as well as to evaluate the effectiveness of therapy was demonstrated for the first time.

Keywords: plaque scleroderma; non-invasive diagnostics; autofluorescence; laser fluorescence spectroscopy; ultrasound diagnostics; effectiveness of treatment.

For citation:

Khyunku EF, Raznitsyna IA, Molochkova YV, Rogatkin DA, Selesneva EV, Glazkov AA, Molochkov AV. The place of laser fluorescence spectroscopy, doppler flowmetry and ultrasound in the diagnosis and assessment of treatment efficacy for plaque scleroderma. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(4):289–302. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109060>

Received: 02.08.2022

Accepted: 30.08.2022

Published: 09.09.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Локализованная склеродермия (син.: очаговая склеродермия, морфеа) — это заболевание из группы коллагенозов, характеризующееся поражением кожи с возможным поражением подкожно-жировой клетчатки, фасций, мышц и костей, но без вовлечения в патологический процесс внутренних органов [1, 2]. Единый консенсус классификации локализованной склеродермии отсутствует. Согласно федеральным клиническим рекомендациям, представленным Российским обществом дерматовенерологов и косметологов [3], выделяют:

- 1) ограниченную склеродермию (морфеа): бляшечная склеродермия; каплевидная склеродермия; узловатая (нелоидоподобная) склеродермия; идиопатическая атрофодермия Пазини–Пьерини;
- 2) линейную склеродермию: линейная склеродермия в области головы (по типу «удар саблей»); линейная склеродермия в области конечностей и туловища; прогрессирующая гемиатрофия лица Парри–Ромберга;
- 3) генерализованную склеродермию;
- 4) буллёзную склеродермию;
- 5) глубокую склеродермию;
- 6) пансклеротическую склеродермию;
- 7) смешанную склеродермию.

Заболеваемость локализованной склеродермией составляет от 0,4 до 2,7 на 100 000 человек с преобладанием лиц женского пола (ж/м: 2,4–4,2/1) [4–6], при этом бляшечная форма локализованной склеродермии имеет наибольшую распространённость среди других форм локализованной склеродермии в популяции взрослых [7, 8].

На сегодняшний день этиопатогенетические механизмы развития локализованной склеродермии до конца не изучены. Развитие заболевания является многофакторным и многостадийным процессом [9]. Принято считать, что при наличии у пациентов определённого предрасполагающего фона (генетического, эпигенетических механизмов, мозаицизма) локализованная склеродермия манифестирует под воздействием экзогенных триггерных факторов [9–11]. В современном понимании, в основе патогенеза локализованной склеродермии лежит ключевая триада процессов: нарушение иммунной регуляции, эндотелиальная дисфункция и избыточное отложение коллагена [11, 12].

Клиническая картина бляшечной склеродермии характеризуется образованием одного или нескольких округлых патологических кожных очагов в виде пятен сиренево-розового цвета, которые развиваются в три стадии, соответствующие патогенетическим фазам фиброза: воспаление, индурация, склероз [3, 10, 11]. Стадия воспаления (эритема) характеризуется образованием на коже пятен округлой или овальной формы сиренево-розового цвета, которая на более поздних стадиях

заболевания — индурации и склероза — представлена венчиком гиперемии, за счёт которого происходит периферический рост очага [3, 10, 11]. Морфологически на стадии эритемы наблюдаются воспалительные изменения сосудов микроциркуляторного русла; при проведении гистологического исследования визуализируются периваскулярные и перифолликулярные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и плазматических клеток, иногда сопровождаемые эозинофилами и макрофагами [9–12]. В стадии индурации патологический очаг трансформируется в бляшку с плотным желтовато-белым центром (цвет слоновой кости), трудно собирающимся в складку. Морфологически сохраняются признаки периваскулярного и перифолликулярного воспаления, начинает откладываться коллаген; гистологически наблюдается гомогенизация коллагеновых пучков в папиллярной и ретикулярной дерме, повреждение эндотелия сосудов [13]. Исходом заболевания является склероз, клинически характеризующийся атрофией либо с блестящей поверхностью по типу папирусной бумаги, либо по типу рубца с гипер-/гипопигментацией [3, 10, 11]. Гистологическая картина при этом представлена плотно упакованными утолщёнными и гомогенизированными пучками коллагена на всём протяжении дермы, иногда с распространением в гиподерму. При этом наблюдается снижение интенсивности воспалительно-клеточного инфильтрата, уменьшение количества сосудов, наличие единичных сосудов с фиброзированными стенками и узкими просветами. Эккриновые потовые железы, сальные железы, волосные фолликулы атрофированы и «замурованы» новообразованным коллагеном [13]. Примечательно, что длительность и степень выраженности развития каждой стадии бляшечной склеродермии в различных очагах у одного и того же пациента может варьировать: одновременно могут наблюдаться несколько патологических кожных элементов (пятно, бляшка) на разных стадиях развития заболевания. Стоит также отметить, что стадийность заболевания наблюдается не у всех больных.

При лечении бляшечной склеродермии, согласно федеральным клиническим рекомендациям, представленным Российским обществом дерматовенерологов и косметологов [3], в активную стадию воспаления могут применяться средства с противовоспалительным и иммуносупрессивным действием: топические глюкокортикоиды, ингибиторы кальциневрина (такролимус), системный приём гидроксихлорохина/хлорохина, дальняя длинноволновая фототерапия (ультрафиолет А, 340–400 нм), псорален ультрафиолет А-терапия (ПУВА). В стадию индурации принято использовать средства, расщепляющие новообразованный коллаген: ферментные препараты (бовгиалуронидаза азоксимер, гиалуронидаза) и средства, направленные на снижение синтеза коллагена (Д-пеницилламин, бензилпенициллины). При быстро прогрессирующих и тяжёлых формах заболевания используют метотрексат, микофенолата мофетил. При этом лечение

локализованной склеродермии является многокурсовым (стандартно 1 раз в 3 мес) до достижения клинической ремиссии (отсутствие появления новых и роста существующих очагов, а также отсутствие в имеющихся очагах признаков воспаления — эритемы, отёчности).

Учитывая необходимость выбора терапевтической тактики при бляшечной склеродермии в зависимости от стадии течения заболевания и с учётом ведущего патологического процесса, одной из основных задач, встающих перед клиницистом, является именно определение преобладающего процесса с использованием неинвазивных методов диагностики.

При ультразвуковых методах исследования очагов локализованной склеродермии преимущественно использовались датчики в диапазоне частот 10–25 МГц [14]. Более высокие средние частоты, например в диапазоне 100 МГц, обеспечивают гораздо большее разрешение, но глубина проникновения составляет всего около 1,5 мм. По сравнению с нормальной кожей, согласно результатам исследований, ультразвуковое исследование (УЗИ) с частотой 20 МГц показывает утолщённую и гипэхогенную дерму как на воспалительной стадии локализованной склеродермии, так и на ранней фазе склероза, коррелируя с гистологическими изменениями (отёк и инфильтрация). По мере увеличения склероза и уменьшения воспалительных инфильтратов и отёков обычно наблюдается повышение эхогенности (гистологически соответствует отложению и более плотной упаковке коллагена) [14–16].

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) является неинвазивным методом для измерения кожной микроциркуляции. При лазерной доплеровской флоуметрии кожа облучается лазерным светом, при этом движение эритроцитов в тканевых сосудах вызывает эффект Доплера [17, 18]. L. Weibel и соавт. [18] в своём исследовании изучили методом клинической оценки, ЛДФ и термографии очаги локализованной склеродермии у 41 ребёнка. При использовании порогового значения 39% для индикации увеличения кровотока наблюдались чувствительность 80% и специфичность 77% для обнаружения клинически активных поражений. Авторы отметили, что ЛДФ является полезным неинвазивным диагностическим методом и более точным в сравнении с термографией. В более ранних исследованиях метод ЛДФ был применён у 15 [19] и 16 [20] взрослых с локализованной склеродермией. Авторами было обнаружено усиление кровотока в локализованных очагах склеродермии, однако не представлено описания уровней кровотока в зависимости от клинической активности заболевания.

Метод лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС) позволяет количественно оценить такие эндогенные флуорофоры, как коллаген, порфирины, липофусцин, путём возбуждения их флуоресценции на определённой длине волны (ультрафиолет: $\lambda_e=365$ нм; зелёный лазер: $\lambda_e=535$ нм), которые потенциально могут быть

оптическими маркерами воспаления и склероза [21]. Ю.В. Чурсинова и соавт. [21] в своём исследовании на релевантной склеродермической животной модели (блеомицининдуцированного фиброза кожи) с помощью методов ЛФС и ЛДФ продемонстрировали возможность их использования для объективной оценки ведущего патологического процесса в очаге фиброза, при этом данные, полученные с помощью методов ЛФС и ЛДФ, коррелировали с морфологической картиной.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Пациентка М., 1956 года рождения, поступила в отделение дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ с жалобами на высыпания на коже молочных желёз, в субмаммарных складках, на коже живота, поясничной области, ягодиц, наружной поверхности бёдер, сопровождающиеся периодическим незначительным зудом и чувством стягивания.

Анамнез болезни. Считает себя больной с конца 2019 г., когда впервые отметила появление высыпаний на коже поясничной области и боковой поверхности нижней трети живота. Обратилась к дерматовенерологу по месту жительства, где был выставлен диагноз склеродермии. В феврале и августе 2020 г. было проведено лечение в условиях дневного стационара (бовгиалуронидаза азоксимер, бензилпенициллина натриевая соль, бетаметазона дипропионат, физиотерапия) с незначительным положительным эффектом. В январе 2021 г. — очередной курс лечения в условиях дневного стационара (бовгиалуронидаза азоксимер, бензилпенициллина натриевая соль, бетаметазона дипропионат, пентоксифиллин внутривенно капельно, физиотерапия); выписана с улучшениями. В феврале 2021 г. пациентка отметила появление новых высыпаний на коже груди, в связи с чем в июле 2021 г. находилась на стационарном лечении в ГБУЗ МО «Дмитровская областная больница», получала лечение (пентоксифиллин внутривенно капельно, гидроксихлорохин, гиалуронидаза внутримышечно, Бициллин, витамин Е, раствор диметилсульфоксида + мометазона фураат); выписана с незначительным положительным эффектом. Настоящее обострение — в августе 2021 г., когда на фоне выраженного стресса пациентка отметила появление новых высыпаний на коже наружной поверхности бедра слева, ягодице, а также новых высыпаний на коже живота, увеличение в размерах старых высыпаний. В связи с неэффективностью лечения по месту жительства была рекомендована госпитализация в отделение дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Анамнез жизни. Аллергоанамнез не отягощён. Перенесённые операции — цистэктомия яичника справа в 1977 г. Вирусные гепатиты А, В и С; инфекции, передаваемые половым путём, туберкулёз в прошлом отрицает. Менопауза

в 40 лет. Беременностей — 4, родов — 1, выкидышей — 1, аборт — 2. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертония II степени, гипертоническая болезнь III стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений — 4.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, положение активное. Пациентка гиперстенического телосложения, повышенного питания, рост 150 см, вес 85 кг, индекс массы тела 37,7.

Профanamнез. В настоящее время работает помощником воспитателя в детском саду; с 2011 по 2018 г. работала в химчистке, где, со слов пациентки, был постоянный контакт с вредными химическими факторами. Наследственность не отягощена.

Дерматологический статус: патологический кожный процесс подостровоспалительного характера, распространённый, мономорфный, представлен очагами в виде бляшек. На коже обеих молочных желёз представлен двумя бляшками с венчиками гиперемии яркого сиренево-розового цвета; в центральной части кожа уплотнена, тяжело собирается в складку, цвета слоновой кости, размерами слева до 5 см и справа до 7 см в диаметре, округлой формы. На коже в поясничной области процесс представлен бляшкой с тонким венчиком гиперемии бледного сиренево-розового цвета; в центре кожа плотной консистенции, трудно собирается в складку,

цвета слоновой кости, с очагами атрофии, в виде участков гипер- и гипопигментации, со сглаженным кожным рисунком и нарушенным ростом пушковых волос; бляшка неправильной формы размером 7×15 см. На коже левой ягодицы патологический кожный процесс представлен бляшкой округлой формы, с венчиком гиперемии, ярко-розового цвета, размером 6 см в диаметре. Кожный очаг в области наружной поверхности левого бедра представлен бляшкой с тонким венчиком гиперемии по периферии, в центре представлен атрофией по типу папирусной бумаги размером до 20 см.

Кожный патологический процесс на коже живота представлен тремя округлыми бляшками. В средней левой боковой области живота представлен бляшкой размером 2×4 см, с венчиком гиперемии по периферии, яркого сиренево-розового цвета, в центральной части кожа уплотнена, тяжело собирается в складку, цвета слоновой кости, клинически активный очаг (время существования примерно 3 мес); **рис. 1.** В области правого подреберья, в нижней его трети, патологический кожный очаг представлен бляшкой ярко-розового цвета размером 1×1 см, округлой формы; при пальпации определяется незначительное уплотнение в центральной части; очаг активный (длительность существования от 3 до 4 нед); **рис. 2.** В правой боковой области живота, в нижней трети, клинически



Рис. 1. Пациентка М., 1956 года рождения, локализованная склеродермия: клинически активный очаг (очаг-1; длительность существования примерно 3 мес) представлен бляшкой размерами 2×4 см с ярким сиренево-розовым венчиком гиперемии, цвета слоновой кости в центре, плотной при пальпации, с гладкой блестящей поверхностью, трудно собирается в складку (стадия индурации).

Fig. 1. Patient M., born in 1956, localized scleroderma: clinically active focus (hearth-1; the duration of existence is approximately 3 months), represented by a plaque, 2×4 cm in size, with a bright lilac-pink halo of hyperemia, ivory in the center, dense on palpation, with a smooth shiny surface, it is difficult to fold (induration stage).



Рис. 2. Тот же пациент. Клинически активный свежий очаг (очаг-2; длительность существования от 3 до 4 нед) представлен бляшкой ярко-розового цвета диаметром 1 см с начальными клиническими признаками индурации в центре (стадия воспаления).

Fig. 2. The same patient. Clinically active new focus (hearth-2; duration of existence from 3 to 4 weeks), represented by a bright pink plaque, 1 cm in diameter, with initial clinical signs of induration in the center (inflammation stage).



Рис. 3. Тот же пациент. Клинически неактивный очаг (очаг-3; длительность существования >2 лет) представлен бляшкой размером 5×8 см, плотной при пальпации, белого цвета, с участками гиперпигментации и признаками атрофии, рост пушковых волос отсутствует (стадия склероза).

Fig. 3. The same patient. Clinically inactive focus (hearth-3; duration of existence >2 years), represented by a plaque, 5×8 cm in size, dense on palpation, white, with areas of hyperpigmentation and signs of atrophy, there is no growth of vellus hair (sclerosis stage).

неактивный очаг (длительность существования более 2 лет) представлен бляшкой диаметром 5×8 см, округлой формы, плотной консистенции, с участками гипер- и гипопигментации (рис. 3). Ногтевые пластины интактны.

На основании вышеизложенных жалоб, анамнеза и физикального осмотра установлен диагноз: «Бляшечная склеродермия, обострение. Генерализованная форма».

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Рентгенография без очаговой патологии в лёгких.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатиты В и С, реакция Вассермана (RW) — отрицательно.

На догоспитальном этапе проконсультирована терапевтом и гинекологом — противопоказаний для физиотерапии нет.

Проба Зимницкого, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко в пределах нормы.

В коагулограмме крови повышены показатели активированного частичного тромбопластинового времени (49,8 сек при норме 25,4–39,9) и фибриногена (4,71 г/л при норме 2,8–4,7).

Иммуноферментный анализ крови: антинуклеарный фактор (ANA), антинейтрофильные антитела (ANCA) — отрицательные; склеродерма (Scl-70) — в пределах нормы.

В общем анализе крови: лимфоциты (относительный показатель) 39,5% (N 19–37), скорость оседания

эритроцитов 21 мм/ч (N 2–15); остальные показатели в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: повышение мочевины (429,4 мкмоль/л при норме 154,7–357); остальные показатели в пределах нормы.

По данным электрокардиографии: ритм синусовый, брадикардия, частота сердечных сокращений 55/мин. Направление электрической оси сердца на вдохе — горизонтальное. Изменение внутрипредсердного компонента (возможно, вследствие повышенной нагрузки на левое предсердие или вследствие нарушения и замедления внутрипредсердной проводимости). Возможная гипертрофия левого желудочка. Нельзя исключить рубцовые изменения в нижней стенке левого желудочка. Умеренные изменения миокарда диффузно-распространённого характера.

По данным УЗИ органов брюшной полости: признаки кальцината печени (в левой доле, II сегмент), единичная гиперэхогенная структура с акустической тенью размером 0,5 мм, очаговые образования на видимом протяжении не определяются. Вариант развития желчного пузыря (неправильной формы с перегибом в теле). Наличие признаков диффузных изменений поджелудочной железы. Кальцинаты селезёнки.

Лечение

Назначено следующее лечение: бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза) в дозе 3000 МЕ внутримышечно 1 раз в 3 дня, № 5; пентоксифиллин по 5,0 мл на 200 мл физраствора внутривенно капельно через день, № 7; пеницилламин по 250 мг 1 раз в день перорально, 30 дней; дальняя длинноволновая фототерапия, № 10; ультрафиолет с троксерутином, № 10; наружно на активные очаги мазь бетаметазона дипропионат 2 раза в день тонким слоем, 30 дней.

После выписки из стационара (14 койко-дней) рекомендовано продолжить приём пеницилламина, наружную терапию топическими глюкокортикоидами 1 раз в день, бовгиалуронидаза азоксимер по 3000 МЕ в свечах ректально 1 раз в 3 дня, № 10.

Методы исследования

Нами проведено исследование патологических кожных очагов на различных стадиях развития заболевания (воспаление–индурация–склероз) методами ЛФС, ЛДФ и УЗИ до и после лечения.

В качестве исследуемых областей нами было выбрано три патологических кожных очага, локализирующихся в области живота и характеризующих три клинические стадии заболевания (воспаление, индурация, склероз): 1 (очаг-1) — активный очаг (длительность существования примерно 3 мес); 2 (очаг-2) — активный свежий очаг (длительность существования <3 нед); 3 (очаг-3) — клинически неактивный очаг (длительность существования >2 лет).

В качестве контроля использовали измерение интактной кожи с контралатеральной стороны или на расстоянии 3–4 см от патологического кожного очага. Измерения методами ЛФС и ЛДФ производили на комплексе лазерной диагностики «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия). Работа данного прибора обусловлена доставкой лазерного излучения по оптическому зонду с возможностью переключения между режимами ЛФС и ЛДФ. В режиме ЛФС посредством лазерного излучения на определённой длине волны происходит возбуждение аутофлуоресценции эндогенных флуорофоров, которое регистрируется в виде спектра вторичного излучения приёмным волокном. В режиме ЛДФ в зондируемом лазерным излучением участке кожи регистрируется сигнал доплеровского сдвига частоты отражённого сигнала, пропорционального скорости движения эритроцитов (показатель микроциркуляции), который позволяет оценить микрогемодинамическое состояние в биоткани [22].

Возбуждение флуоресценции производилось на длинах волн (λ_e) 365 нм (УФ-лазер) и 535 нм (зелёный лазер). Эффективные длины волн регистрации флуоресценции (λ_r) составили 420 нм и 455 нм для коллагена, 580 нм для липофусцина, 630 нм для порфиринов. Для количественной оценки содержания флуорофоров использовали индекс тканевого содержания (η_f), вычисляемый по формуле:

$$\eta_f = \frac{I_f}{I_f + I_{bs}}, \quad (1)$$

где I_f — интенсивность флуоресценции на эффективной длине волны регистрации флуоресценции флуорофора;

I_{bs} — интенсивность обратно рассеянного лазерного излучения, предварительно уменьшенная оптическим фильтром примерно в $\beta=1000$ раз.

Измерения каждым методом производились до и после лечения (через 45 дней), трёхкратно в точках на расстоянии 0,3–0,5 см друг от друга с последующим определением среднего значения. Все измерения проводились при комнатной температуре, в тёмном помещении. Прибор калибровали при каждом измерении. Физическую нагрузку исключали за 30 мин до исследования. Датчик устанавливали под углом 90° относительно кожи, без выраженного давления. При регистрации микроциркуляции зонд фиксировали пластырем. Измерения снимали в течение 30 сек в соответствующих точках. УЗИ проводили на аппарате DUB SkinScanner (Германия) с частотой ультразвука 75 МГц в соответствующих точках.

Цель нашего исследования — впервые оценить возможности использования в клинической практике методов неинвазивной лазерной флуоресцентной спектроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии для оценки степени активности заболевания до и после лечения. В качестве дополнительных методов контроля исследования использовали УЗИ 75 МГц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проанализированы спектры аутофлуоресценции в УФ- и зелёном диапазонах (примеры спектров флуоресценции продемонстрированы на рис. 4, 5). Вычислялись средние значения пиков обратного рассеяния лазерного излучения; интенсивности на эффективных длинах волн регистрации флуоресценции коллагена,

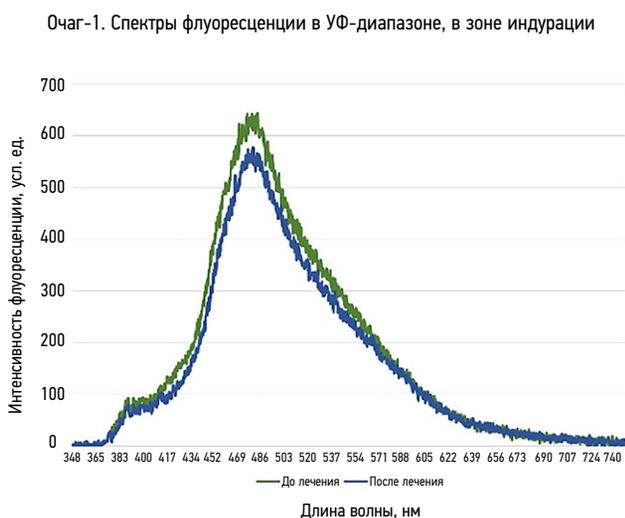


Рис. 4. Пример спектров флуоресценции при длине волны возбуждения 365 нм (УФ-лазер) до и после лечения в зоне индурации очага-1.

Fig. 4. The example of fluorescence spectra at an excitation wavelength of 365 nm (UV-laser), before and after treatment, in the induration zone of the focus-1.

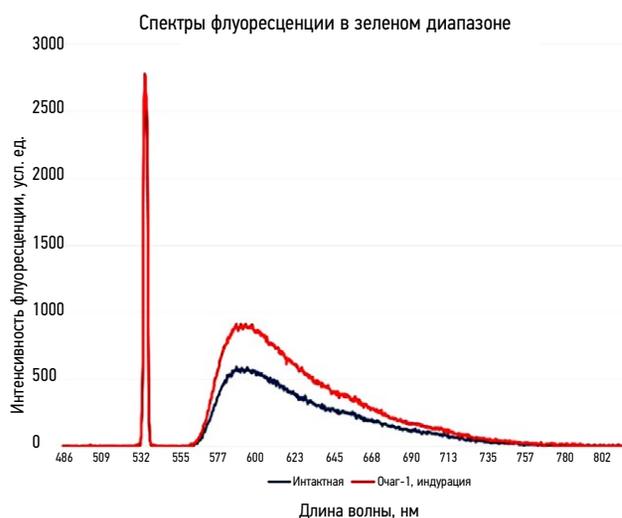


Рис. 5. Пример спектров флуоресценции при длине волны возбуждения 535 нм (зелёный лазер) в зоне индурации очага-1 и интактной кожи.

Fig. 5. The example of fluorescence spectra at an excitation wavelength of 535 nm (green laser) in the induration zone of focus-1 and intact skin.

Таблица. Динамика средних значений индексов флуоресценции до и после лечения на эффективных волнах регистрации
Table. Dynamics of average values of fluorescence indices before and after treatment on effective registration waves

Эндогенный флуорофор	Период	Среднее значение	Очаг-1		Очаг-2		Очаг-3		
			Интактная	Воспаление	Индурация	Интактная	Воспаление	Интактная	Рубец
Коллаген	До лечения	η 420	0,57188954	0,56942950	\uparrow 0,61368497 \rightarrow	0,57188954	0,57375796	0,56222279	\uparrow 0,67354121
	После лечения	η 420	0,57348218	0,57138711	0,59224154	0,57348218	0,56945459	0,53967379	0,66739001
Коллаген	До лечения	η 455	0,80796718	0,81122255	\uparrow 0,8629653 \rightarrow	0,80796718	0,81684730	0,74469958	\uparrow 0,87126058
	После лечения	η 455	0,80524579	0,80513405	0,82825822	0,80524579	0,80389084	0,74750083	0,87185500
Липофусцин	До лечения	η 590	0,18130098	\uparrow 0,24513006 \rightarrow	\uparrow 0,23787363 \rightarrow	0,18130098	\uparrow 0,21614622 \rightarrow	0,23930466	0,24191569
	После лечения	η 590	0,18117183	0,21432118	0,23609293	0,18117183	0,20245429	0,23818215	0,24028591
Порфирины	До лечения	η 630	0,11836265	\uparrow 0,16322046 \rightarrow	\uparrow 0,15984305 \rightarrow	0,11846265	\uparrow 0,16215785 \rightarrow	0,14851146	0,14759848
	После лечения	η 630	0,12456808	0,14248994	0,14155589	0,12456808	0,12936511	0,14602296	0,14858806

Примечание. Возбуждение флуоресценции производилось на длинах волн ($\lambda_{\text{в}}$) 365 нм (УФ-лазер) для коллагена (420 и 455 нм) и 535 нм (зелёный лазер) для порфиринов (590 нм) и липофусцина (630 нм).

Note: Fluorescence was excited at wavelengths (λ_{e}) of 365 nm (UV laser) for collagen (420 and 455 nm) and 535 nm (green laser) for porphyrins (590 nm) and lipofuscin (630 nm).

липофусцина, порфиринов, в том числе оценивались показатели микроциркуляции в режиме ЛДФ. Данные оптические маркеры сравнивали между очагами и интактной для них кожей до и после лечения.

Анализ флуоресценции и данных ЛДФ (таблица; рис. 6) показал, что до лечения в зонах воспаления (очаг-1 и очаг-2) наблюдается повышение средних значений индексов тканевого содержания порфиринов ($\eta_f=590$ нм), липофусцина ($\eta_f=630$ нм) и показателя микроциркуляции по сравнению с интактной кожей, при этом интенсивность флуоресценции коллагена значительно не отличается. По литературным данным [23], порфирины быстро реагируют на метаболические изменения в тканях, поэтому их синтез активно повышается в клетках, находящихся в состоянии хронической гипоксии и воспаления. Липофусцин, как известно, является маркером оксидативного стресса и нарушения внутриклеточного протеолиза. Важная роль данных процессов в патогенезе склеродермии на стадии воспаления подтверждается современными данными [24, 25]. При этом повышение показателя микроциркуляции обусловлено, вероятно, тем, что в воспалительную стадию бляшечной склеродермии отмечается гиперплазия перicyтов капилляров и увеличение плотности сосудистой капиллярной сети по сравнению с контрольной интактной кожей [25]. В зоне индукции (очаг-1) наряду с повышением индексов флуоресценции липофусцина и порфиринов наблюдается повышение средних значений индексов флуоресценции коллагена на эффективных

волнах регистрации ($\eta_f=420$ нм и $\eta_f=455$ нм), что, скорее всего, обусловлено началом усиленного синтеза и гомогенизации коллагеновых волокон в экстрацеллюлярном матриксе дермы.

Полученные нами данные свидетельствуют об активном воспалительном процессе в данных очагах и процессе фиброза в очаге-1. В зоне склероза (очаг-3) наблюдается повышение средних значений индексов флуоресценции коллагена по сравнению с интактной кожей, а флуоресценция оптических маркеров воспаления (липофусцин и порфирины) значительно не отличается в сравнении с контрольной интактной кожей. При этом среднее значение показателя микроциркуляции в зоне склероза ниже, чем в контрольной интактной коже, что, вероятнее всего, связано с тем, что в исходе заболевания (склероз) васкуляризация ткани снижена. Это подтверждается данными исследования Р. Helmbold и соавт. [22], где продемонстрировано, что в склерозированных очагах у пациентов с бляшечной склеродермией наблюдается выраженная дегенерация глубокого кожного сплетения с небольшим количеством капилляров и почти полной редукцией венул и артериол (заметное снижение плотности капиллярной сети).

При анализе спектров флуоресценции и данных ЛДФ после лечения нами было обнаружено, что в зонах воспаления (очаг-1 и очаг-2) средние значения индексов флуоресценции порфиринов и липофусцина снижены относительно исходных значений (до лечения), однако

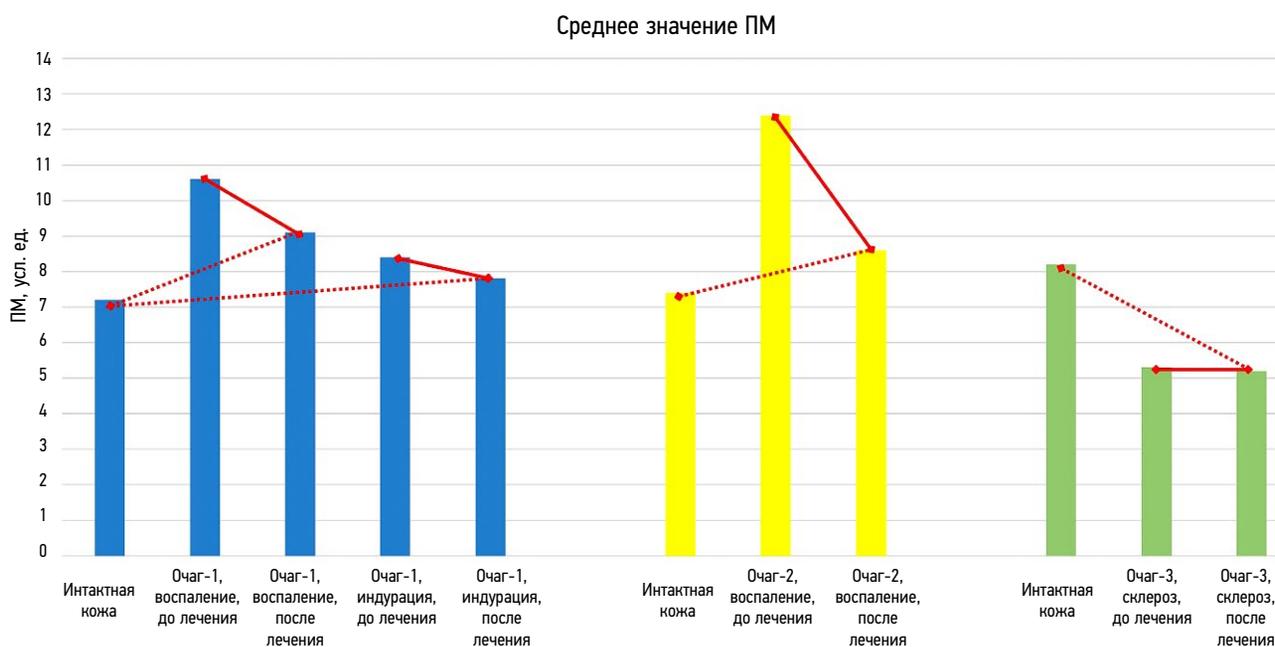


Рис. 6. Динамика показателя микроциркуляции (ПМ) до и после лечения: сплошными линиями указана динамика до и после лечения, пунктирными — разница показателя между интактной кожей и зонами воспаления, индукции и склероза в очагах после лечения. Объяснение в тексте.

Fig. 6. Dynamics of microcirculation index before and after treatment. Solid lines indicate the dynamics of microcirculation index before and after treatment. Dotted lines indicate the difference in microcirculation index between intact skin and areas of inflammation, induration and sclerosis in the foci after treatment. Explanation in the text.

остаются по-прежнему выше в сравнении с интактной кожей. Аналогичная динамика наблюдается при анализе среднего значения показателя микроциркуляции до и после лечения. В зоне индукции (очаг-1) также наблюдается умеренное снижение средних значений индексов флуоресценции коллагена ($\eta_f=420$ и $\eta_f=455$) относительно исходных значений (до лечения), при этом они по-прежнему остаются выше относительно интактной кожи. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что активное воспаление в данных очагах на момент исследования сохраняется. При исследовании очага-3 полученные данные аутофлуоресценции и микроциркуляции в динамике значительно не отличаются от исходных значений.

Данные при ЛДФ и ЛФС согласуются с данными УЗИ (рис. 7), по результатам которого до лечения обнаружено утолщение дермы и снижение эхогенности в очаге-1 (зона индукции — 1,402 мм; 11) и очаге-2 (зона воспаления — 1,891 мм; 8) по отношению к контрольным точкам интактной кожи (0,8 мм; 23; и 0,7 мм; 20; соответственно), что также подтверждает отёк и инфильтрацию

(активное воспаление) в данных зонах. При УЗИ очага-3 наблюдается незначительное уменьшение толщины дермы и усиление эхогенности по отношению к интактной коже (1,2 мм; 17; и 1,313 мм; 14; соответственно), что говорит об отсутствии воспаления и обуславливается отложением и более плотной упаковкой коллагена, редукцией капиллярной сети. После лечения в очаге-1 и очаге-2 в тех же точках наблюдается уменьшение толщины дермы и усиление эхогенности (1,027 мм; 17; и 1,250 мм; 14; соответственно), однако по сравнению с интактной кожей дерма остаётся утолщённой и гипэхогенной (0,8 мм; 23; и 0,7 мм; 20; соответственно), что может говорить о сохраняющемся отёке и инфильтрации. После лечения при повторном УЗИ очага-3 динамика отсутствует.

На основании полученных результатов можно предположить, что в очаге-1 и очаге-2 сохраняются явления активного воспаления и фиброза после лечения, что требует непрерывного применения наружных противовоспалительных средств (топических глюкокортикоидов) и приёма пеницилламина. Отсутствие динамики

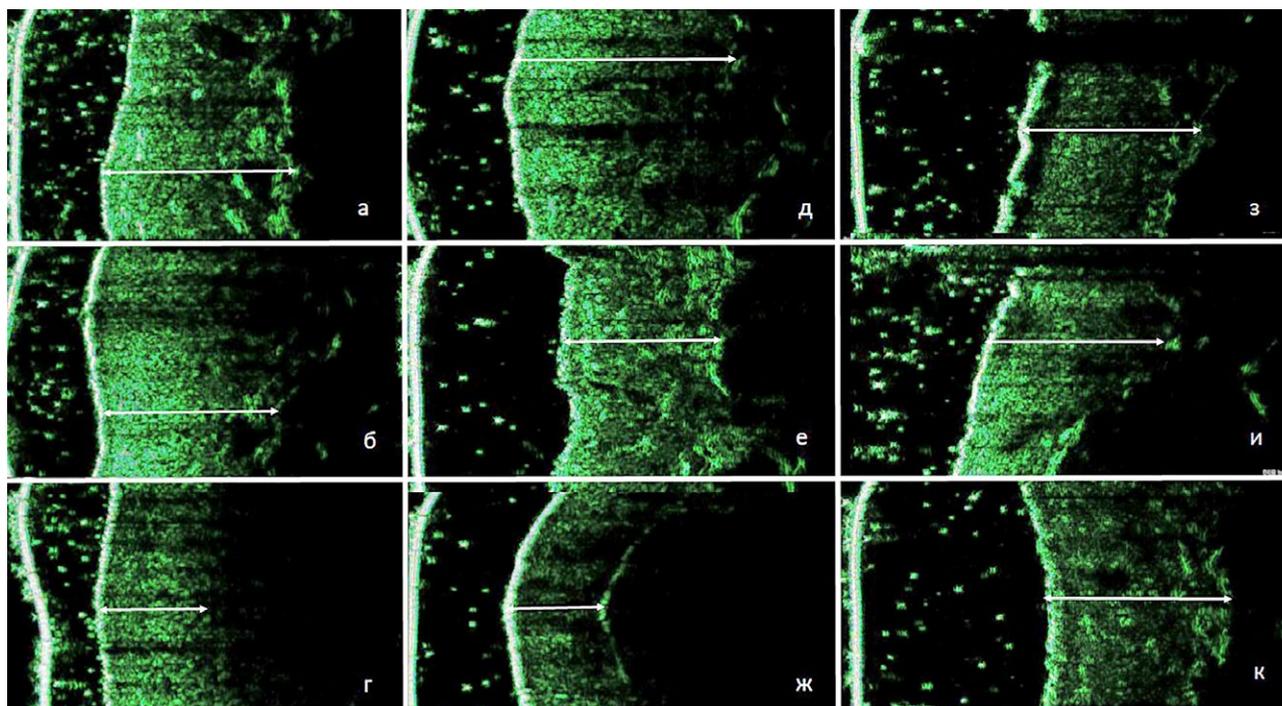


Рис. 7. Ультразвуковое исследование: *а* — очаг-1 (индукция до лечения: толщина дермы 1,402 мм; эхогенность 11); *б* — очаг-1 (индукция после лечения: толщина дермы 1,027 мм; эхогенность 17); *в* — интактная кожа для очага-1 (толщина дермы 0,8 мм; эхогенность 23); *д* — очаг-2 (воспаление до лечения: толщина дермы 1,891 мм; эхогенность 8); *е* — очаг-2 (воспаление после лечения: толщина дермы 1,250 мм; эхогенность 14); *ж* — интактная кожа для очага-2 (толщина дермы 0,7 мм; эхогенность 20); *з* — очаг-3 (рубец до лечения: толщина дермы 1,2 мм; эхогенность 17); *и* — очаг-3 (рубец после лечения: толщина дермы 1,21 мм; эхогенность 17); *к* — интактная кожа для очага-3 (толщина дермы 1,313 мм; эхогенность 14). Стрелками указана толщина дермы.

Fig. 7. Ultrasound study: *a* — focus-1 (induration before treatment: dermis thickness 1.402 mm; echogenicity 11); *б* — focus-1 (induration after treatment: dermis thickness 1.027 mm; echogenicity 17); *в* — intact skin for the focus-1 (dermis thickness 0.8 mm; echogenicity 23); *д* — focus-2 (inflammation before treatment: dermis thickness 1.891 mm; echogenicity 8), *е* — focus-2 (inflammation after treatment: dermis thickness 1.250 mm; echogenicity 14); *ж* — intact skin for the focus-2 (dermis thickness 0.7 mm; echogenicity 20); *з* — focus-3 (scar before treatment; dermis thickness 1.2 mm; echogenicity 17); *и* — focus-3 (scar after treatment: dermis thickness 1.21 mm; echogenicity 17), *к* — intact skin for the focus-3 (dermal thickness 1.313 mm; echogenicity 14). The arrows indicate dermis thickness.

изменения индексов тканевого содержания эндогенных флуорофоров, показателя микроциркуляции и картины УЗИ в очаге-3, вероятнее всего, говорит об исходе заболевания (склероз) и отсутствии патогенетических точек приложения терапии, ввиду чего очаг-3 можно охарактеризовать как клинически неактивный и не требующий активного применения терапии.

Ограничения исследования

Стоит отметить, что полученные данные имеют ряд ограничений (единичное наблюдение, отсутствует верифицирующее гистологическое исследование), поэтому для полного обоснования применимости методов ЛФС и ЛДФ в клинической практике необходимы дальнейшие скрининго-диагностические исследования с включением большего количества пациентов, с возможным использованием в качестве контроля гистологического исследования и разработкой интегрального показателя, учитывающего статистически значимые пороговые показатели эндогенных флуорофоров и микроциркуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ввиду мультифакториальной этиологии, ограничивающей этиотропный подход в лечении заболевания, терапия бляшечной склеродермии является патогенетически направленной и симптоматической.

В контексте лечения бляшечной склеродермии обсуждается точка зрения, что обоснованный выбор метода лечения опирается на понимание преобладающего в нём патологического процесса (воспаление-гипоксия-склероз), а эффективность терапии напрямую зависит от соответствия направленности действия терапевтического агента характеру ведущего патологического процесса в ткани. Однако на современном этапе в дерматологической практике оценка активности заболевания и стадии процесса осуществляется лишь субъективно посредством тактильной и визуальной диагностики.

Единственным повсеместно используемым объективным методом диагностики бляшечной склеродермии остаётся гистологическое исследование биоптата кожи из патологического очага. Однако инцизионная биопсия является инвазивным трудоёмким методом, требующим привлечения высококвалифицированных специалистов-патоморфологов, и сопряжена с соответствующими рисками для пациента, в том числе с образованием косметически неприемлемых рубцов (в частности гипертрофических и келоидных), а также с возможностью вторичного инфицирования. В зарубежной литературе были опубликованы данные по использованию инструментальных методов диагностики: УЗИ, ЛДФ, термографии, дюротрии, кутотрии. Однако стоит отметить, что данные методы были направлены на получение физико-технической информации и использовались совместно с полуколичественными шкалами и индексами;

ни один из данных методов не был стандартизирован и не давал исчерпывающей информации.

Таким образом, на сегодняшний день вопрос разработки быстрого неинвазивного метода диагностики для оценки активности и определения ведущего патологического процесса в очагах склеродермии остаётся актуальным в научном плане, в том числе позволит в значительной степени улучшить качество лечения заболевания, а также откроет значительные возможности в прогнозировании его течения.

В проведённом нами исследовании впервые была продемонстрирована потенциальная возможность использования методов ЛФС и ЛДФ для установления степени активности очага, определения ведущего патологического процесса, а также оценки эффективности терапии и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения пациентов с бляшечной склеродермией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено на базе ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского согласно плановой НИР 2 «Разработка лечебно-диагностических алгоритмов у больных хроническими заболеваниями кожи с использованием методов неинвазивной оптической спектроскопии, метода УФФ, фотобиомодуляции и фотодинамической терапии».

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 (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). Наибольший вклад распределён следующим образом: *Е.Ф. Хынку, Ю.В. Молочкова, А.В. Молочков, Д.А. Розаткин* — концепция и дизайн исследования; *Е.Ф. Хынку, Ю.В. Молочкова, И.А. Разницына, Е.В. Селезнева* — сбор и обработка материала; *Е.Ф. Хынку, Ю.В. Молочкова, А.В. Молочков* — написание текста; *Ю.В. Молочкова, Д.А. Розаткин, А.В. Молочков, А.В. Глазков* — редактирование.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried out on the basis of MONIKI them. M.F. Vladimirovsky according to the planned research work 2 «Development of treatment and diagnostic

algorithms for patients with chronic skin diseases using non-invasive optical spectrometry, UV radiation, photobiomodulation and photodynamic therapy».

Competing interests. The 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. *E.F. Khyunku, Yu.V. Molochkova,*

A.V. Molochkov, D.A. Rogatkin — concept and design of the study; *E.F. Khyunku, Yu.V. Molochkova, I.A. Raznitsyna, E.V. Selesneva* — collection and processing of the material; *E.F. Khyunku, Yu.V. Molochkova, A.V. Molochkov* — writing the text; *Yu.V. Molochkova, D.A. Rogatkin, A.V. Molochkov, A.V. Glazkov* — editing.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутова Ю.С., Скрипкина Ю.К., Иванова О.Л. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 505–513.
2. Gilbane A.J., Denton C.P., Holmes A.M. Scleroderma pathogenesis: a pivotal role for fibroblasts as effector cells // *Arthritis Res Ther.* 2013. Vol. 15, N 3. P. 215. doi: 10.1186/ar4230
3. Клинические рекомендации по локализованной склеродермии. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Ассоциация ревматологов России, 2020. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/>. Дата обращения: 21.08.2022.
4. Peterson L.S., Nelson A.M., Su W.P., et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960–1993 // *J Rheumatol.* 1997. Vol. 24, N 1. P. 73–80.
5. Murray K.J., Laxer R.M. Scleroderma in children and adolescents // *Rheum Dis Clin North Am.* 2002. Vol. 28, N 3. P. 603–624. doi: 10.1016/s0889-857x(02)00010-8
6. Leitenberger J.J., Cayce R.L., Haley R.W., et al. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases // *Arch Dermatol.* 2009. Vol. 145, N 5. P. 545–550. doi: 10.1001/archdermatol.2009.79
7. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2017. № 6. С. 22–33. doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33
8. Fett N., Werth V.P. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis // *J Am Acad Dermatol.* 2011. Vol. 64, N 2. P. 217–230. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.045
9. Knobler R., Moinzadeh P., Hunzelmann N., et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017. Vol. 31, N 9. P. 1401–1424. doi: 10.1111/jdv.14458
10. Kreuter A., Krieg T., Worm M., et al. German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016. Vol. 14, N 2. P. 199–216. doi: 10.1111/ddg.12724
11. Mertens J.S., Seyger M.M., Thurlings R.M., et al. Morphea and eosinophilic fasciitis: an update // *Am J Clin Dermatol.* 2017. Vol. 18, N 4. P. 491–512. doi: 10.1007/s40257-017-0269-x
12. Gabrielli A., Avvedimento E.V., Krieg T. Scleroderma // *N Engl J Med.* 2009. Vol. 360, N 19. P. 1989–2003. doi: 10.1056/NEJMra0806188
13. George R., George A., Kumar T.S. Update on management of morphea (localized scleroderma) in children // *Indian Dermatol Online J.* 2020. Vol. 11, N 2. P. 135–145. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_284_19
14. Bendeck S.E., Jacobe H.T. Ultrasound as an outcome measure to assess disease activity in disorders of skin thickening: an example of the use of radiologic techniques to assess skin disease // *Dermatol Ther.* 2007. Vol. 20, N 2. P. 86–92. doi: 10.1111/j.1529-8019.2007.00116.x
15. Li S.C., Liebling M.S., Haines K.A. Ultrasonography is a sensitive tool for monitoring localized scleroderma // *Rheumatology (Oxford).* 2007. Vol. 46, N 8. P. 1316–1319. doi: 10.1093/rheumatology/kem120
16. Hoffmann K., Gerbaulet U., El-Gammal S., Altmeyer P. 20-MHz B-mode ultrasound in monitoring the course of localized scleroderma (morphea) // *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1991. Vol. 164. P. 3–16.
17. Моисеев А.А., Утц С.П. Современные методы диагностики ограниченной склеродермии (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал* 2016. Т. 12, № 3. С. 481–484.
18. Weibel L., Howell K.J., Visentin M.T., et al. Laser Doppler flowmetry for assessing localized scleroderma in children // *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 56, N 10. P. 3489–3495. doi: 10.1002/art.22920
19. Serup J., Kristensen J.K. Blood flow of morphea plaques as measured by laser-Doppler flowmetry // *Arch Dermatol Res.* 1984. Vol. 276, N 5. P. 322–325. doi: 10.1007/BF00404625
20. Kalis B., De Rigal J., Léonard F., et al. In vivo study of scleroderma by non-invasive techniques // *Br J Dermatol.* 1990. Vol. 122, N 6. P. 785–791. doi: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb06267.x
21. Чурсинова Ю.В., Куликов Д.А., Рогаткин Д.А., и др. Лазерная флуоресцентная спектроскопия и оптическая тканевая оксиметрия в диагностике фиброза кожи // *Biomedical Photonics.* 2019. Т. 8, № 1. С. 38–45. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-1-38-45
22. Helmbold P., Fiedler E., Fischer M., Marsch W.C. Hyperplasia of dermal microvascular pericytes in scleroderma // *J Cutan Pathol.* 2004. Vol. 31, N 6. P. 431–440. doi: 10.1111/j.0303-6987.2004.00203.x
23. Petritskaya E.N., Kulikov D.A., Rogatkin D.A., et al. Use of fluorescence spectroscopy for diagnosis of hypoxia and inflammatory processes in tissue // *J Optical Technol.* 2015. Vol. 82, N 12. P. 810–814. doi: 10.1364/JOT.82.000810
24. Казначеева Е.В., Хынку Е.Ф., Макматов-Рысь М.Б., и др. Липофусцин как маркер старения, оксидативного стресса и нарушений протеолиза // *Вестник последипломного медицинского образования.* 2020. № 3. С. 19–23.
25. Gabrielli A., Avvedimento E.V., Krieg T. Scleroderma // *N Engl J Med.* 2009. Vol. 360, N 19. P. 1989–2003. doi: 10.1056/NEJMra0806188

REFERENCES

1. Butova YS, Skripkina YK, Ivanova OL. Dermatovenerology. National leadership. Short edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. P. 505–513. (In Russ).
2. Gilbane AJ, Denton CP, Holmes AM. Scleroderma pathogenesis: a pivotal role for fibroblasts as effector cells. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):215. doi: 10.1186/ar4230
3. Clinical guidelines for localized scleroderma. The Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists and the Association of Rheumatologists of Russia; 2020. Available from: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/>. Accessed: 21.08.2022.
4. Peterson LS, Nelson AM, Su WP, et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960–1993. *J Rheumatol*. 1997;24(1):73–80.
5. Murray KJ, Laxer RM. Scleroderma in children and adolescents. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28(3):603–624. doi: 10.1016/s0889-857x(02)00010-8
6. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, et al. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol*. 2009;145(5):545–550. doi: 10.1001/archdermatol.2009.79
7. Kubanova AA, Kubanov AA, Melekhina LE, Bogdanova EV. Analysis of the state of morbidity of skin and subcutaneous tissue diseases in the Russian Federation for the period 2003–2016. *Bulletin Dermatol Venereol*. 2017;(6):22–33. (In Russ). doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33
8. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):217–230. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.045
9. Knobler R, Moinszadeh P, Hunzelmann N, et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):1401–1424. doi: 10.1111/jdv.14458
10. Kreuter A, Krieg T, Worm M, et al. German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(2):199–216. doi: 10.1111/ddg.12724
11. Mertens JS, Seyger MM, Thurlings RM, et al. Morphea and eosinophilic fasciitis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(4):491–512. doi: 10.1007/s40257-017-0269-x
12. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1989–2003. doi: 10.1056/NEJMra0806188
13. George R, George A, Kumar TS. Update on management of morphea (localized scleroderma) in children. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(2):135–145. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_284_19
14. Bendeck SE, Jacobe HT. Ultrasound as an outcome measure to assess disease activity in disorders of skin thickening: an example of the use of radiologic techniques to assess skin disease. *Dermatol Ther*. 2007;20(2):86–92. doi: 10.1111/j.1529-8019.2007.00116.x
15. Li SC, Liebling MS, Haines KA. Ultrasonography is a sensitive tool for monitoring localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(8):1316–1319. doi: 10.1093/rheumatology/kem120
16. Hoffmann K, Gerbaulet U, el-Gammal S, Altmeyer P. 20-MHz B-mode ultrasound in monitoring the course of localized scleroderma (morphea). *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1991;164:3–16.
17. Moiseev AA, Utts SR. Modern methods of diagnosis of limited scleroderma (review). *Saratov Sci Med J*. 2016;12(3):481–484. (In Russ).
18. Weibel L, Howell KJ, Visentin MT, et al. Laser Doppler flowmetry for assessing localized scleroderma in children. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3489–3495. doi: 10.1002/art.22920
19. Serup J, Kristensen JK. Blood flow of morphea plaques as measured by laser-Doppler flowmetry. *Arch Dermatol Res*. 1984;276(5):322–325. doi: 10.1007/BF00404625
20. Kalis B, De Rigo J, Léonard F, et al. In vivo study of scleroderma by non-invasive techniques. *Br J Dermatol*. 1990;122(6):785–791. doi: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb06267.x
21. Chursinova YV, Kulikov DA, Rogatkin DA, et al. Laser fluorescence spectroscopy and optical tissue oximetry in the diagnosis of skin fibrosis. *Biomedical Photonics*. 2019;8(1):38–45. (In Russ). doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-1-38-45
22. Helmbold P, Fiedler E, Fischer M, Marsch WC. Hyperplasia of dermal microvascular pericytes in scleroderma. *J Cutan Pathol*. 2004;31(6):431–440. doi: 10.1111/j.0303-6987.2004.00203.x
23. Petritskaya EN, Kulikov DA, Rogatkin DA, et al. Use of fluorescence spectroscopy for diagnosis of hypoxia and inflammatory processes in tissue. *J Optical Technol*. 2015;82(12):810–814. doi: 10.1364/JOT.82.000810
24. Kaznacheeva EV, Khinku EF, Makmatov-Rys MB, et al. Lipofuscin as a marker of aging, oxidative stress and proteolysis disorders. *Bulletin Postgraduate Med Education*. 2020;(3):19–23. (In Russ).
25. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1989–2003. doi: 10.1056/NEJMra0806188

ОБ АВТОРАХ

* Хынку Евгений Фёдорович;

адрес: Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4368-8469>;
eLibrary SPIN: 2530-1273;
e-mail: Khynty_ev@mail.ru

Разницына Ирина Андреевна, м.н.с.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4145-6947>;
eLibrary SPIN: 9092-4490;
e-mail: RaznitsynaIA@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* Evgeniy F. Khynty;

address: 61/2, Shepkina street, Moscow, 129110, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4368-8469>;
eLibrary SPIN: 2530-1273;
e-mail: Khynty_ev@mail.ru

Irina A. Raznitsyna, Junior Research Associate;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4145-6947>;
eLibrary SPIN: 9092-4490;
e-mail: RaznitsynaIA@yandex.ru

Молочкова Юлия Владимировна, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9021-6494>;
eLibrary SPIN: 2051-0250;
e-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

Рогаткин Дмитрий Алексеевич, д.т.н., к.физ.-мат.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-308X>;
eLibrary SPIN: 9130-8111;
e-mail: rogatkin@medphyslab.com

Селезнева Елена Владимировна, к.м.н., ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6181-9031>;
eLibrary SPIN: 9748-6169;
e-mail: Selezneva-elena@mail.ru

Глазков Андреевич Алексей, к.м.н.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6122-0638>;
eLibrary SPIN: 3250-1882;
e-mail: staaglz@gmail.com

Молочков Антон Владимирович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>;
eLibrary SPIN: 1883-4452;
e-mail: antmd@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку

Yulia V. Molochkova, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9021-6494>;
eLibrary SPIN: 2051-0250;
e-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

Dmitry A. Rogatkin, Dr. Sci. (Tech.), Cand. Sci. (Phys.-Math.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-308X>;
eLibrary SPIN: 9130-8111;
e-mail: rogatkin@medphyslab.com

Elena V. Selesneva, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6181-9031>;
eLibrary SPIN: 9748-6169;
e-mail: Selezneva-elena@mail.ru

Alexey A. Glazkov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6122-0638>;
eLibrary SPIN: 3250-1882;
e-mail: staaglz@gmail.com

Anton V. Molochkov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>;
eLibrary SPIN: 1883-4452;
e-mail: antmd@yandex.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111752>

Обзор

Наследственные кератодермии. Кератодермия Унны–Тоста и кератодермия Бушке–Фишера–Брауэра: клинические случаи

О.В. Грабовская, Н.П. Теплюк, Ю.В. Колесова, Д.В. Игнатъев

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Ладонно-подошвенные кератодермии — группа заболеваний наследственного или приобретённого характера, поражающих, как правило, кожу ладоней и подошв в виде очаговых или диффузных гиперкератотических наслоений. Патогенетически для наследственных форм заболевания характерен дефект генов, кодирующих те или иные структурные компоненты кератиноцитов, что и приводит к соответствующим клиническим проявлениям. Современный метод геномного секвенирования позволил выявить локализацию дефектов в определённых генах для конкретных видов наследственных ладонно-подошвенных кератодермий. Однако, несмотря на большой шаг в диагностике, терапия данного состояния по-прежнему остаётся сложной задачей для клиницистов и позволяет лишь снизить активность проявлений заболевания и улучшить качество жизни, но не излечить от него полностью.

В статье продемонстрирован клинический случай кератодермии Унны–Тоста у молодой пациентки с длительной историей лечения заболевания, у которой отмечалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса на фоне использования местных средств, а также применения такого физиотерапевтического метода, как локальная ПУВА-терапия. Дополнительно в статье приводится клинический случай наследственной кератодермии Бушке–Фишера–Брауэра как пример случайно выявленного заболевания на приёме у врача-дерматолога.

Ключевые слова: ладонно-подошвенная кератодермия; наследственные кератодермии.

Для цитирования:

Грабовская О.В., Теплюк Н.П., Колесова Ю.В., Игнатъев Д.В. Наследственные кератодермии. Кератодермия Унны–Тоста и кератодермия Бушке–Фишера–Брауэра: клинические случаи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 4. С. 303–312. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111752>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111752>

Review

Hereditary keratoderma. Clinical case: Unna–Toast keratoderma and Buschke–Fischer– Brauer keratoderma

Olga V. Grabovskaya, Natalya P. Teplyuk, Yuliya V. Kolesova, Dmitry V. Ignatyev

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

ABSTRACT

Palmoplantar keratoderma is a heterogeneous group of diseases, both hereditary and acquired, affecting, as a rule, the skin of the palms and soles in the form of focal or diffuse hyperkeratotic layers. Hereditary forms are characterized by a defect in the genes encoding certain structural components of keratinocytes, which leads to the corresponding clinical manifestations. The actual method of genomic sequencing has made it possible to identify the localization of defects in certain genes for specific types of hereditary palmoplantar keratoderma, however, despite the big step in diagnosis, therapy still remains complex and can only reduce the manifestations of the disease and improve the quality of life, and not cure it completely.

The authors demonstrate a clinical case of Unna–Toast keratoderma in a young patient with a long history of treatment of the disease, who showed a pronounced positive dynamics from the skin process against the background of the use of local agents, as well as the use of such a physiotherapeutic method as local PUVA therapy. In addition, the article provides a clinical case of hereditary keratoderma Buschke–Fischer–Brauer as an example of an accidentally diagnosed disease at a dermatologist's appointment.

Keywords: palmoplantar keratoderma; hereditary keratoderma.

For citation:

Grabovskaya OV, Teplyuk NP, Kolesova YuV, Ignatyev DV. Hereditary keratoderma. Clinical case: Unna–Toast keratoderma and Buschke–Fischer–Brauer keratoderma. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(4):303–312. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111752>

Received: 12.07.2022

Accepted: 30.08.2022

Published: 09.09.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ладонно-подошвенные кератодермии (ЛПК) — группа заболеваний наследственного или приобретённого характера, клинически проявляющихся диффузными или очаговыми утолщениями рогового слоя эпидермиса преимущественно в области ладоней и подошв [1].

Генетически обусловленные ЛПК являются гетерогенной группой редких дерматозов, которые наследуются как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно, или же могут возникать спорадически. Механизмы наследования ЛПК заключаются в изменении строения генов, кодирующих структуру компонентов кератиноцитов (промежуточные филаменты, десмосомы и др.), что приводит к нарушению этапов дифференцировки клеток в ходе кератинизации [2].

Известно, что кожа ладоней и подошв имеет особую структуру, отличающуюся от кожи остальных участков тела большей толщиной как эпидермиса, так и дермы, более выраженным кожным рисунком, отсутствием волосяных фолликулов, а следовательно, и сальных желёз [2, 3]. Указанные особенности строения кожи на ладонях и подошвах обусловлены интенсивным механическим воздействием на кожу данных участков. Локализованная ладонно-подошвенная гипертрофия (мозоль) является примером физиологической реакции клеток кожи на повышенное и продолжительное трение и давление на участок кожи в результате механического воздействия (ношение неправильно подобранной обуви, длительная ручная работа и др.), в то время как избыточное утолщение эпидермиса при наследственных формах ЛПК является результатом широкого спектра патогенетических механизмов [3, 4].

В норме эпидермис кожи содержит определённый набор клеток: кератиноциты, меланоциты, внутриэпителиальные макрофаги (клетки Лангерганса), осязательные клетки Меркеля. Кератиноциты — основной вид клеток эпидермиса — составляют не менее 85% клеточного состава эпидермиса и обнаруживаются во всех слоях эпидермиса на различных стадиях дифференцировки. Их название обусловлено высоким и всё возрастающим от слоя к слою содержанием кератиновых тонофиламентов (промежуточные филаменты). Кератиноциты различных слоёв эпидермиса — клетки, проходящие последовательные стадии терминальной дифференцировки (кератинизации). В данный процесс регулярно вступает определённая часть стволовых клеток базального слоя [5]. Постепенно видоизменяясь и перемещаясь от базального слоя к поверхности, эти клетки со временем трансформируются в роговые чешуйки (корнеоциты). Продолжительность дифференцировки клеток кожи зависит от локализации. Так, на коже стоп этот процесс идет быстрее, чем на любых других участках кожного покрова [5, 6]. В процессе кератинизации постепенно увеличивается количество

кератиновых тонофиламентов в клетках (вплоть до полного заполнения ими всего объёма клетки); редуцируются все органеллы, включая ядро; синтезируется и накапливается белок кератолинин (локализуется под плазмалеммой клетки и формирует толстую оболочку корнеоцитов), а также в специальных органеллах — кератиносоммах — синтезируются липиды, скрепляющие между собой кератиноциты в блестящем и роговом слоях [2, 3, 5].

Наследственные ЛПК ассоциированы именно с дефектами в структуре генов, кодирующих строение различных компонентов цитоскелета кератиноцитов. Чаще всего дефект в строении основной структурной единицы кератиноцитов — промежуточных тонофиламентов — является причиной развития клинической картины кератодермии. Данная структура цитоскелета построена из кератинов, представляющих собой семейство палочкообразных белков, которые экспрессируются в клетках парами и дифференцируются особым образом: сначала образуются димеры, затем формирующиеся в группы многомерные промежуточные филаменты [2, 3, 7].

Следует также обратить внимание, что клиническая картина заболевания зависит от дефекта в структуре того или иного типа белка кератина, находящегося в клетке. Например, кератин 1 (K1) и кератин 9 (K9) содержатся в клетках кожи ладоней и подошв, однако K1 производится в кератиноцитах и других участках кожи, что в клинической картине проявляется как гиперкератоз не только ладонно-подошвенной локализации. К другим типам кератина в коже области ладоней и стоп относятся кератин 16 (K16 присутствует также в эпидермисе слизистых оболочек, волосяных фолликулов и ногтевого ложа), кератин 17 (K17 — волосяные фолликулы, ногтевое ложе) и различные изоформы кератина 6 (K6a, K6b, K6c) [5, 8].

В типичных случаях именно дефекты строения белка кератина приводят к нарушению цитоскелета промежуточных филаментов. Однако это не единственный механизм развития ЛПК. Известно также, что сеть промежуточных филаментов прикреплена к десмосомам, т.е. к межклеточным контактам кератиноцитов. Дефекты десмосомальных белков, таких как десмоглеин 1, также приводят к развитию ЛПК [8, 9]. Ещё одна причина ЛПК может быть заложена в дефектах коннексинов — белков, которые образуют коммуникационные каналы щелевых контактов между кератиноцитами [8, 9].

Основным методом, позволяющим выявить причину развития именно наследственной формы ЛПК, является секвенирование, определяющее нарушение кератинизации на генетическом уровне [4, 9, 10].

Следует отметить, что ЛПК является не только самостоятельным заболеванием, но может быть частью синдромов или ассоциироваться с другими системными аномалиями, такими как кардиомиопатия, нарушение

слуха, невротиями и др. [1]. К тому же существует ряд ЛПК симптоматического характера [1, 2, 8, 11].

ЛПК наследственного типа классифицируются в зависимости от типа наследования на аутосомно-доминантные (кератодермия Унны–Тоста, кератодермия мутилирующая Фовинкеля, кератодермия Бушке–Фишера–Брауэра) и аутосомно-рецессивные (болезнь острова Меледы, кератодермия Папийона–Левевра) [1].

Существует клиническая классификация в зависимости от распространённости процесса ЛПК: диффузная и очаговая формы. В настоящее время активно проводятся пилотные исследования, которые на основании метода секвенирования пытаются выявить корреляцию между клиническими формами и изменёнными генами [4, 9, 10].

При постановке диагноза в первую очередь следует обратить внимание на следующие отличительные клинические признаки, характерные именно для наследственной формы ЛПК: начало заболевания в раннем детском возрасте, торпидное течение без выраженной положительной динамики, резистентность к проводимой терапии. Манифестация в более позднем возрасте, положительная динамика при устранении этиологического фактора наблюдаются чаще у больных с приобретённой формой ЛПК; у таких пациентов в анамнезе отсутствуют данные о наличии подобного заболевания у родственников [1, 2].

Аутосомно-доминантные наследственные ладонно-подошвенные кератодермии

Распространённость наследственных форм ЛПК зависит от многих факторов, таких как климатические условия или этническая вариабельность популяции. В странах Европы распространённость кератодермии составляет 1:2500, а наследственная отягощённость — до 1:9000 [2].

Кератодермия Унны–Тоста является наиболее часто встречающейся в практике врача-дерматолога формой наследственной ЛПК. Для неё характерно возникновение массивных роговых наслоений исключительно на коже ладоней и подошв, сочетающихся с локальным гипергидрозом и гиперонихией [1, 2, 12]. Механизм развития заключается в дефекте гена *KRT1*, кодирующего синтез кератина 1. Заболевание манифестирует в первые годы жизни с лёгкого и зачастую очагового утолщения кожи в области ладоней и подошв. Со временем гиперкератоз становится более обширным и выраженным, на коже появляются массивные, гладкие гиперкератотические наслоения жёлтого цвета, по периферии которых отмечается венчик гиперемии. В некоторых случаях заболевание может ассоциироваться с множественными липомами, дистрофией роговицы и олигофренией. При кератодермии Унны–Тоста возможно также развитие остеопороза и остеолита фаланг, деформирующего артроза межфаланговых суставов [1, 2, 12].

Кератодермия мутилирующая Фовинкеля — форма диффузной наследственной кератодермии, сопровождающаяся развитием контрактур и мутиляцией пальцев. Проявления заболевания развиваются в течение первых двух лет жизни. Клинически отмечаются диффузный гиперкератоз, напоминающий пчелиные соты, кольцевидные перетяжки, контрактуры. Очаги гиперкератоза отмечаются не только на коже ладоней и подошв, но и на коже в области коленных и локтевых суставов, спины, ягодиц и бёдер. С течением времени контрактуры могут приводить к спонтанной мутиляции пальцев. Редко заболевание может сочетаться с рубцовой алопецией, потерей слуха, изменением ногтей по типу часовых стёкол [1, 2, 12].

Кератодермия Бушке–Фишера–Брауэра — форма очаговой кератодермии, для которой характерно начало проявления заболевания в более старшем возрасте (15–30 лет). Клинически для данного заболевания характерным является наличие очагов гиперкератоза, не склонных к слиянию, на коже ладоней, подошв и сгибательной поверхности пальцев. Следует отметить симметричность очагов, а также отсутствие гипергидроза у таких пациентов [2, 12].

Аутосомно-рецессивные наследственные ладонно-подошвенные кератодермии

Болезнь острова Меледы (кератодермия трансгредидетная) — форма ЛПК, возникающая в раннем детском возрасте, часто у детей от близкородственных браков. Клинически характеризуется гиперкератозом кистей и стоп в виде перчаток и носков, а также поражением кожи в области локтевых и коленных суставов (трансгредидетный гиперкератоз). Характерен гипергидроз; поверхность очагов часто влажная, что приводит к выраженной мацерации, размягчению гиперкератотических наложений и развитию многочисленных болезненных трещин. У ряда пациентов отмечается также поражение ногтевых пластинок [2].

Кератодермия Папийона–Левевра — сочетание ладонно-подошвенного гиперкератоза и поражения дёсен в виде пародонтоза. Начало заболевания отмечается в раннем детском возрасте. Первично на коже ладоней и подошв отмечаются эритема и гиперкератоз, представленный лишь мелкими очагами. Далее очаги гиперкератоза переходят на тыльную поверхность кистей и стоп, появляются псориазиформные высыпания на коже в области локтей и коленей. Параллельно с этим уже в раннем возрасте развивается тяжёлый пародонтоз молочных, а затем и постоянных зубов с последующей дистрофией альвеолярных отростков верхней и нижней челюстей, а затем и полным выпадением зубов [2].

Для диагностики данной группы заболеваний необходимо полный осмотр всех кожных покровов с целью выявления участков гиперкератоза вне типичной локализации [1, 2, 8]. Необходимо обращать внимание

на состояние ногтей и волос, видимых слизистых оболочек, а также остроту слуха и другие внекожные проявления заболевания [2, 8, 9].

Биопсия кожи также имеет важное значение для диагностики. При всех типах кератодермий в процессе гистологического обследования выявляются значительный гиперкератоз, акантоз разной степени выраженности, отсутствие признаков воспалительных явлений в коже [1, 3, 6].

Терапия наследственных форм ЛПК до настоящего времени остаётся сложным процессом. Применение комплексного лечения с использованием современных методов позволяет повысить уровень качества жизни лишь за счёт временного улучшения состояния кожи, но не полного излечения данного заболевания.

Местное симптоматическое лечение ЛПК включает три компонента: использование кератолитиков, эмолентов и механическую обработку области высыпаний (пемза, лезвие или скальпель). Кератолитические препараты применяют регулярно под окклюзионную повязку (например, под пищевую плёнку на 5–8 ч для смягчения кожи) с целью уменьшения выраженности гиперкератоза [13]. Препараты для местного лечения должны включать в себя 5–10% салициловую кислоту или мочевины, применяемую в концентрациях около 10–30% [1, 2, 13]. Регулярное использование ванночек для рук и ног также способствует механическому удалению участков гиперкератоза [13, 14]. Топические глюкокортикоиды, местные ретиноиды и кальципотриол могут способствовать улучшению состояния кожи у данных пациентов [2, 13, 14]. Целесообразно также использование ортопедических стелек для обуви, ношение вентилируемой обуви и влаговпитывающих носков: эти мероприятия могут облегчить симптомы ЛПК, поэтому крайне важно привлекать таких смежных специалистов, как врачей-подологов [2, 13].

Для контроля процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов используют системные ретиноиды (ацитретин). Ретиноиды особенно эффективны при гиперкератозе, однако воспалительный компонент реагирует на это лечение менее выражено [13]. Препарат используют в дозе не более 1 мг/1 кг массы тела в сутки в течение до 2 мес. Возможно назначение длительных курсов Ретинола ацетата или Ретинола пальмитата в дозировке по 100–150 тыс. МЕ/сут в течение 1,5–2 мес [2].

При присоединении вторичной грибковой и/или бактериальной инфекции показано назначение соответствующих препаратов как системно, так и на очаги в составе комбинированных топических средств [2].

В комплексе с наружной терапией с успехом применяют физиотерапевтическое лечение. Положительный эффект отмечается при использовании локальной ПУВА-терапии, ультрафонофореза витаминов А и Е или топических глюкокортикоидов, криотерапии [2]. Имеются сведения об эффективном применении низкоинтенсивного гелий-неонового лазера, углекислотного лазера, воздействие

которыми проводится после предварительного удаления роговых масс [2].

В связи с распространённостью данной группы генодерматозов, обширным дифференциально-диагностическим поиском, сложностью постановки диагноза и подбором лечения хотим представить на примере двух разных случаев ЛПК, как выявляется данное заболевание, а также продемонстрировать вариант терапевтической тактики у таких пациентов.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1

Пациентка А., 22 года, обратилась в клинику кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова (УКБ № 2 Клинического центра Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова) с жалобами на высыпания на коже ладоней и подошв, сопровождающиеся умеренным зудом при контакте с водой. Следует отметить, что перечисленные жалобы вызывали крайнюю обеспокоенность у пациентки.

Из анамнеза известно, что высыпания появились в возрасте 3 мес, диагностирована кератодермия Унны–Тоста. Наследственность отягощена: подобное заболевание наблюдается у родной сестры.

При осмотре отмечается симметричное поражение кожи ладоней и стоп. На гиперемизированном фоне ладоней и подошв имеются выраженные гиперкератотические восковидные наслоения жёлтого цвета, в меньшей степени на тыльной стороне пальцев; границы поражения чёткие. Ногтевые пластинки кистей и стоп утолщены, напоминают вид часовых стёкол. Под ногтями и вокруг них участки гиперкератоза (рис. 1). На других участках кожных покровов и видимых слизистых оболочек подобных высыпаний нет.

Пациентка неоднократно проходила лечение в различных клиниках. Терапия включала топические средства (топические глюкокортикоиды в комбинации с салициловой кислотой, эмоленты с мочевиной), многочисленные курсы системных ретиноидов с применением Неотигазона до полугода, а также лечение методами традиционной китайской медицины. Все вышеперечисленные методики давали лишь кратковременный положительный эффект, и через месяц после прекращения лечения состояние кожных покровов становилось прежним.

Известно, что постоянный длительный приём системных ретиноидов для молодых женщин, особенно у планирующих беременность, не всегда может быть вариантом постоянной терапии. В связи с этим на консилиуме было принято решение проводить лечение с применением топических средств (глюкокортикоидные мази в комбинации с салициловой кислотой для уменьшения выраженности гиперемии по периферии высыпаний), а с учётом тяжести и торпидности процесса рекомендован курс локальной



Рис. 1. Пациентка А., 22 года, ладонно-подошвенная кератодермия, тип Унны–Тоста до начала лечения: характерные высыпания на коже кистей (а) и стоп (b).

Fig. 1. Patient A., 22 years old, Unna-Thost palmoplantar keratoderma, before treatment: specific lesions on the skin of the hands (a) and feet (b).



Рис. 2. Тот же пациент: клиническая картина на коже кистей (а) и стоп (b) в процессе лечения.

Fig. 2. The same patient: clinical picture on the skin of the hands (a) and feet (b) during treatment.

ПУВА-терапии с 0,3% раствором Аммифурина по методике 4-разового облучения в неделю (начальная доза УФА-излучения — 0,5 Дж/см²), которая данной пациентке ранее никогда не проводилась. После проведённых рутинных анализов (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий клинический анализ мочи) никаких противопоказаний к проведению ПУВА-терапии не выявлено. Уже после 10 процедур (доза УФА-излучения составила 3,0 Дж/см²) отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения гиперкератотических наложений на коже в области ладоней и подошв (рис. 2). Суммарная доза УФА составила 18 Дж/см². Следует отметить, что такой побочный эффект, как фотодерматит, после проведённых процедур у пациентки не наблюдался благодаря корректному нанесению фотосенсибилизатора, а в связи с применением именно локальной терапии все побочные эффекты, связанные с системным применением фотосенсибилизатора, отсутствовали. Рекомендовано продолжить курс локальной ПУВА-терапии до 30 процедур.

В вышеописанном случае мы наблюдали активные жалобы со стороны пациента, обеспокоенность своим состоянием, неоднократные попытки стабилизировать кожный процесс, сложность в подборе приемлемой терапии, снижение уровня качества жизни. Однако наследственная форма ЛПК может оказаться и случайной находкой на приёме у врача-дерматолога.

Клинический случай 2

Пациент З., 42 года, обратился в клинику кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова с жалобами на распространённые пятнисто-папулёзные высыпания на коже кистей, предплечий, туловища, сопровождающиеся зудом. Высыпания возникли после применения парацетамола на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Выставлен диагноз токсикодермии. Кроме того, в ходе осмотра на коже ладоней обнаружены единичные очаги гиперкератоза серо-жёлтого цвета размером до 1,5 см в диаметре, на коже подошв — очаги гиперкератоза серо-жёлтого цвета размером до 5 см в диаметре с чёткими границами. Очаги не склонны к слиянию. Ногтевые пластинки кистей и стоп не изменены (рис. 3). На других участках тела подобных высыпаний нет.

Из анамнеза известно, что дебют высыпаний на коже ладоней и подошв отмечался в возрасте 25 лет, элементы появились спонтанно, без видимой причины, и никогда не регрессировали. Наследственность отягощена: подобные высыпания отмечаются у отца, брата и дочери пациента, у которых очаги гиперкератоза появились в возрасте 15 и 18 лет. Диагноз «Кератодермия Бушке–Фишера–Брауэра» выставлялся его отцу; сам пациент никакого обследования по этому заболеванию и лечения не получал, так как данный кожный процесс не вызывал



Рис. 3. Пациент З., 42 года, ладонно-подошвенная кератодермия, тип Бушке–Фишера–Брауэра: характерные проявления на коже кистей (а) и стоп (б).

Fig. 3. Patient Z., 42 years old, palmoplantar keratoderma, Buschke–Fischer–Brauer type: characteristic manifestations on the skin of the hands (a) and feet (b).

у него никакой обеспокоенности и не влиял на качество жизни.

Учитывая отсутствие выраженных жалоб и лёгкую степень тяжести течения кожного процесса, пациенту было рекомендовано применение лишь топических средств (не-ратолитиков и эмоленгов), использование которых привело к постепенному уменьшению гиперкератотических наложений на коже в области ладоней и подошв.

ОБСУЖДЕНИЕ

ЛПК представляют собой обширную группу заболеваний наследственного либо приобретённого характера, в клинической картине которых присутствуют диффузные или очаговые утолщения рогового слоя эпидермиса преимущественно в области ладоней и подошв [2, 4]. Данные состояния являются наиболее распространёнными среди кератозов и занимают 2-е место в структуре наследственных заболеваний кожи (генодерматозов). В клинической практике врача-дерматолога данное состояние — не редкость, учитывая широкое разнообразие не только наследственных, но и приобретённых форм ЛПК [2]. На это указывает большое количество описанных клинических случаев как в зарубежной, так и отечественной литературе.

Имеются данные не только об изолированных формах ЛПК, но и проявлениях кератодермии при генетических синдромах [15]. Ряд авторов обсуждает проявления наследственных форм ЛПК с целью привлечения внимания не только дерматологов, но и неонатологов к проблеме врождённых и наследуемых кожных заболеваний, так как установление генной природы заболевания может иметь значение с точки зрения медико-генетического консультирования семьи по поводу прогнозирования здорового потомства [16]. Важно отметить, что ЛПК нередко сочетаются с другими тяжёлыми или системными заболеваниями. Описаны случаи наследственной формы ЛПК, ассоциированной с ревматоидным артритом [7], а также сочетания врождённой формы ЛПК и гипоталамической глиомы со значительным улучшением состояния кожи на фоне лечения глиомы траметинибом и рецидиве высыпаний после прекращения лечения [17].

Авторы зачастую на клинических примерах демонстрируют разнообразные терапевтические подходы к стабилизации кожного процесса. Имеются данные о различных схемах лечения ацитретином или алитретином [9, 18].

К тому же следует помнить, что такие пациенты могут испытывать выраженные психоэмоциональные расстройства, что приводит к снижению качества жизни и социального статуса, оказывает негативное влияние на материальное благосостояние, а в особо тяжёлых случаях следствием заболевания может стать инвалидность [2]. Этот аспект хорошо показан на наших клинических примерах. В первом описанном случае мы наблюдали

активные жалобы со стороны пациента, обеспокоенность своим состоянием, неоднократные попытки стабилизировать кожный процесс, сложность с подбором приемлемой терапии, выраженное снижение уровня качества жизни, что коррелирует со степенью тяжести течения заболевания в данной ситуации. Однако наследственная форма ЛПК может оказаться и случайной находкой на приёме у врача-дерматолога, как показано во втором клиническом примере, что лишь подтверждает факт абсолютной необходимости полноценного осмотра пациента. Несмотря на отсутствие выраженных жалоб со стороны пациента на кожный процесс, лёгкую степень тяжести состояния и отсутствие снижения качества жизни, таким пациентам необходимо проводить диагностику заболевания в связи с генетической природой состояния и рекомендовать соответствующее лечение.

Учитывая, что на данный момент все способы терапии дают лишь кратковременный положительный эффект в стабилизации кожного процесса и не избавляют пациентов полностью от заболевания, в нашей статье описан вариант успешной терапевтической тактики (ПУВА-терапия). Необходимо дальнейшее наблюдение представленной в клиническом описании пациентки, а также применение метода на большей группе исследуемых с целью оценки перспективности локальной ПУВА-терапии в качестве монотерапии данного состояния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразие клинических форм, сложности диагностики, обширный дифференциально-диагностический поиск, потребность пациентов в лечении в связи с выраженным снижением уровня качества жизни и трудности с подбором адекватной терапии заставляют исследователей во всём мире искать новые подходы к сдерживанию данного заболевания. Приведённые клинические случаи представляют интерес по нескольким критериям: наличие у пациентов наследственных форм ЛПК с подтверждённым семейным анамнезом, яркость и типичность клинической картины заболевания, выраженный ответ на проводимое лечение (у пациентки с ЛПК по типу Унны–Тоста). Таким пациентам необходим строго индивидуальный подбор терапии с учётом клинической картины, сопутствующих заболеваний и ответа на те или иные методы лечения. Следует помнить, что даже комплексный подход не позволяет полностью избавиться от проблемы, но значительно улучшает качество жизни таких пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (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). Наибольший вклад распределён следующим образом: *О.В. Грабовская, Н.П. Теплюк* — концепция исследования, внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности статьи; *Ю.В. Колесова* — получение и анализ данных, интерпретация результатов, существенный вклад в написание статьи; *Д.В. Игнатиев* — получение данных и интерпретация результатов, существенные правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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. *O.V. Grabovskaya, N.P. Teplyuk* — research concept, making significant edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article; *Yu.V. Kolesova* — obtaining and analyzing data, interpreting results; significant contribution to the writing of the article; *D.V. Ignatiev* — obtaining data and interpreting results, significant edits in order to increase scientific value articles.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Исаева Д.Р., Халдин А.А. К вопросу о дифференциальной диагностике гиперкератотических дерматозов ладонно-подошвенной локализации // Клиническая дерматология и венерология. 2016. Т. 15, № 6. С. 120–126. doi: 10.17116/klinderma2016156120-126
- Круглова Л.С., Жукова О.В., Финешина Е.И. Патогенетические аспекты, лежащие в основе ладонно-подошвенных кератодермий. Современные методы терапии // Клиническая дерматология и венерология. 2015. Т. 14, № 2. С. 17–23. doi: 10.17116/klinderma201514217-22
- Dev T., Mahajan V.K., Sethuraman G. Hereditary palmoplantar keratoderma: a practical approach to the diagnosis // Indian Dermatol Online J. 2019. Vol. 10, N 4. P. 365–379. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_367_18
- Thomas B.R., O'Toole E.A. Diagnosis and management of inherited palmoplantar keratoderms // Acta Derm Venereol. 2020. Vol. 100, N 7. P. adv00094. doi: 10.2340/00015555-3430
- Harjama L., Karvonen V., Kettunen K., et al. Hereditary palmoplantar keratoderma — phenotypes and mutations in 64 patients // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021. Vol. 35, N 9. P. 1874–1880. doi: 10.1111/jdv.17314
- Juratli H.A., Jäggle S., Happle R., et al. A family with palmar and plantar hyperkeratosis: a quiz // Acta Derm Venereol. 2020. Vol. 100, N 4. P. adv00064. doi: 10.2340/00015555-3419
- Ефанова Е.Н., Русак Ю.Э., Улитина И.В., Гатиятуллин Р.Т. Случай кератодермии Бушке–Фишера, ассоциированной с ревматоидным артритом // Клиническая дерматология и венерология. 2016. Т. 15, № 1. С. 15–17. doi: 10.17116/klinderma201615115-17
- Sakiyama T., Kubo A. Hereditary palmoplantar keratoderma "clinical and genetic differential diagnosis" // J Dermatol. 2016. Vol. 43, N 3. P. 264–274. doi: 10.1111/1346-8138.13219
- Yilmaz P., Medvecz M., Kohlhase J., et al. Alitretinoin in punctate palmoplantar keratoderma // Br J Dermatol. 2019. Vol. 180, N 4. P. 931–932. doi: 10.1111/bjd.17336
- Hickman G., Bodemer C., Bourrat E., et al. Palmoplantar keratoderma: creating a disease burden questionnaire // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019. Vol. 33, N 8. P. e291–e293. doi: 10.1111/jdv.15563
- Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Грабовская О.В., и др. Кератодермии как паранеопластический синдром // Русский медицинский журнал. 2016. № 10. С. 654–656.
- Guerra L., Castori M., Didona B., et al. Hereditary palmoplantar keratoderms. Part I. Non-syndromic palmoplantar keratoderms: classification, clinical and genetic features // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018. Vol. 32, N 5. P. 704–719. doi: 10.1111/jdv.14902
- Bodemer C., Steijlen P., Mazereeuw-Hautier J., O'Toole E.A. Treatment of hereditary palmoplantar keratoderma: a review by analysis of the literature // Br J Dermatol. 2021. Vol. 184, N 3. P. 393–400. doi: 10.1111/bjd.19144
- Schiller S., Seebode C., Hennies H.C., et al. Palmoplantar keratoderma (PPK): acquired and genetic causes of a not so rare disease // J Dtsch Dermatol Ges. 2014. Vol. 12, N 9. P. 781–788. doi: 10.1111/ddg.12418
- Zhang L.W., Wang W.J., Chen T., et al. Palmoplantar keratoderma and perioral keratotic plaques with hypotrichosis in a child // Pediatr Dermatol. 2019. Vol. 36, N 6. P. 942–943. doi: 10.1111/pde.13928
- Пашинян А.Г., Ильенко Л.И., Акопян А.Н. Клинический случай ладонно-подошвенной кератодермии Унны–Тоста // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. Т. 20, № 3. С. 143–145. doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-3-143-145
- Song H., Dzuali F., Chi S.N., et al. Improvement of hereditary palmoplantar keratoderma with oral trametinib // Pediatr Dermatol. 2019. Vol. 36, N 1. P. e48–e49. doi: 10.1111/pde.13731
- Hinterberger L., Pfohler C., Vogt T., Müller C.S. Diffuse epidermolytic palmoplantar keratoderma (Unna–Thost) // MJ Case Rep. 2012. Vol. 2012. P. bcr2012006443. doi: 10.1136/bcr-2012-006443

REFERENCES

1. Isaeva DR, Khaldin AA. On the issue of differential diagnosis of hyperkeratotic dermatoses of palmar-plantar localization. *Clin Dermatol Venereol.* 2016;15(6):120–126. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma2016156120-126
2. Kruglova LS, Zhukova OV, Fineshina EI. Pathogenetic aspects underlying palmar-plantar keratoderma. Modern methods of therapy. *Clin Dermatol Venereol.* 2015;14(2):17–23. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma201514217-22
3. Dev T, Mahajan VK, Sethuraman G. Hereditary palmoplantar keratoderma: a practical approach to the diagnosis. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10(4):365–379. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_367_18
4. Thomas BR, O'Toole EA. Diagnosis and management of inherited palmoplantar keratodermas. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(7):adv00094. doi: 10.2340/00015555-3430
5. Harjama L, Karvonen V, Kettunen K, et al. Hereditary palmoplantar keratoderma — phenotypes and mutations in 64 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(9):1874–1880. doi: 10.1111/jdv.17314
6. Juratli HA, Jäggle S, Happle R, et al. A family with palmar and plantar hyperkeratosis: a quiz. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(4):adv00064. doi: 10.2340/00015555-3419
7. Efanova EN, Rusak YE, Ulitina IV, Gatiyatullin RT. The case of Buschke–Fischer keratoderma associated with rheumatoid arthritis. *Clin Dermatol Venereol.* 2016;15(1):15–17. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma201615115-17
8. Sakiyama T, Kubo A. Hereditary palmoplantar keratoderma «clinical and genetic differential diagnosis». *J Dermatol.* 2016;43(3):264–274. doi: 10.1111/1346-8138.13219
9. Yilmaz P, Medvecz M, Kohlhase J, et al. Alitretinoin in punctate palmoplantar keratoderma. *Br J Dermatol.* 2019;180(4):931–932. doi: 10.1111/bjd.17336
10. Hickman G, Bodemer C, Bourrat E, et al. Palmoplantar keratoderma: creating a disease burden questionnaire. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(8):e291–e293. doi: 10.1111/jdv.15563
11. Olisova OY, Teplyuk NP, Grabovskaya OV, et al. Keratoderma as paraneoplastic syndrome. *Russ Med J.* 2016;(10):654–656. (In Russ).
12. Guerra L, Castori M, Didona B, et al. Hereditary palmoplantar keratodermas. Part I. Non-syndromic palmoplantar keratodermas: classification, clinical and genetic features. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):704–719. doi: 10.1111/jdv.14902
13. Bodemer C, Steijlen P, Mazereeuw-Hautier J, O'Toole EA. Treatment of hereditary palmoplantar keratoderma: a review by analysis of the literature. *Br J Dermatol.* 2021;184(3):393–400. doi: 10.1111/bjd.19144
14. Schiller S, Seebode C, Hennies HC, et al. Palmoplantar keratoderma (PPK): acquired and genetic causes of a not so rare disease. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(9):781–788. doi: 10.1111/ddg.12418
15. Zhang LW, Wang WJ, T Chen T, et al. Palmoplantar keratoderma and perioral keratotic plaques with hypotrichosis in a child. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(6):942–943. doi: 10.1111/pde.13928
16. Pashinyan AG, Ilyenko LI, Hakobyan AN. Clinical case of palmar-plantar keratoderma of Unna-Toast. *Russ J Skin Venereal Diseases.* 2017;20(3):143–145. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9588-2017-20-3-143-145
17. Song H, Dzuali F, Chi SN, et al. Improvement of hereditary palmoplantar keratoderma with oral trametinib. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(1):e48–e49. doi: 10.1111/pde.13731
18. Hinterberger L, Pfohler C, Vogt T, Müller CS. Diffuse epidermolytic palmoplantar keratoderma (Unna–Thost). *MJ Case Rep.* 2012;2012:bcr2012006443. doi: 10.1136/bcr-2012-006443

ОБ АВТОРАХ

* **Колесова Юлия Владимировна**, аспирант;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубечная, д. 8, стр. 2;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3617-2555>;
e-mail: kolesovamsmu@gmail.com

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

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

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

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS' INFO

* **Yuliya V. Kolesova**, Graduate Student;
address: 8 buil. 2 Trubetskaya street, 119991, Moscow, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3617-2555>;
e-mail: kolesovamsmu@gmail.com

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

Natalya P. Teplyuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5800-4800>;
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

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109974>

Клинический случай

Распространённый дерматомироз, развившийся после комбинированной иммуносупрессивной терапии больного COVID-19

Н.Г. Кочергин, И.С. Максимов, М.И. Додина, О.А. Шитько, Е.В. Петухова

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Микотические заболевания кожи человека диагностируются часто, достигая 20–25% в популяции. Ведущей причиной распространённости микозов кожи является необыкновенно высокая выживаемость грибов в различных условиях внешней среды. На коже и слизистых оболочках человека постоянно «проживает» до 30 родов грибов. Такое постоянное равновесное их присутствие и взаимодействие с организмом называют микобиомом. В случае если между микобиомом и макроорганизмом нарушается равновесие, начинается размножение грибов, и развивается микотическое поражение кожи.

В статье представлен клинический случай распространённого микоза кожи, развившегося после массивной иммуносупрессивной терапии коронавирусной инфекции COVID-19, а также краткий обзор применявшихся в лечении иммуносупрессивных препаратов — барицитиниба и левилимаба.

Под наблюдением находился пациент в возрасте 75 лет с жалобами на распространённые высыпания на коже туловища и конечностей. Высыпания развились после перенесённой COVID-19-инфекции, для лечения которой применялись комбинации иммуносупрессивных препаратов. По результатам микроскопии обнаружен мицелий патогенных грибов. Пациент получал системную и местную противогрибковую терапию. При выписке из стационара достигнут регресс кожного процесса на 60–70%. Ещё через 1 мес на фоне противогрибковой терапии констатирован полный регресс кожного процесса.

Анализ нашего клинического случая показал, что применение в терапии COVID-19 комбинации ингибиторов янус-киназ с биологическими препаратами и системными глюкокортикостероидами оказало мощное иммуносупрессивное действие на организм больного и привело к развитию распространённого грибкового поражения кожи.

Ключевые слова: микоз гладкой кожи; COVID-19-инфекция; барицитиниб; левилимаб; тербинафин; Tetranyl U.

Для цитирования:

Кочергин Н.Г., Максимов И.С., Додина М.И., Шитько О.А., Петухова Е.В. Распространённый дерматомироз, развившийся после комбинированной иммуносупрессивной терапии больного COVID-19 // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 4. С. 313–321. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109974>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109974>

Case report

Widespread dermatophytosis after combined immunosuppressive therapy in a patient with COVID-19

Nikolay G. Kochergin, Ivan S. Maximov, Mariya I. Dodina, Olga A. Shitko, Eugenia V. Petukhova

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

ABSTRACT

Mycotic diseases of human skin are frequently diagnosed reaching 20–25% of the population prevalence. The leading factor in the mycotic prevalence is the high survival rate of fungi in various environmental conditions. Up to 30 genera of fungi constantly live on human skin and mucous membranes. This constant balance of their presence on the body and interaction with it is called a mycobiome. If the balance between it and the macroorganism is disturbed, the reproduction of fungi begins and mycotic skin lesions develop.

The study included the patient V. 75 years old, who came in with complaints of widespread rashes on the skin of the body and limbs accompanied by peeling after a COVID-19 infection. Microscopy revealed mycelium of pathogenic fungi. The patient received systemic and topical antifungal therapy until the end of hospitalization. He continued to receive terbinafine on an outpatient basis in combination with a topical antimycotic after discharge. Short review on baricitinib and levilimab is presented. According to the results of the study, a 60–70% regression of the skin process was achieved after 2 weeks at discharge. One month later a complete regression of the skin process was achieved due to the therapy.

The use of the combination of janus-kinase inhibitors with biological drugs and systemic glucocorticosteroids in COVID-19 patients has a powerful immunosuppressive effect on the body. It leads to the development of a common fungal skin lesion, which was observed in our patient.

Keywords: smooth skin mycosis; COVID-19 infection; baricitinib; levilimab; terbinafine; Tetranyl U.

For citation:

Kochergin NG, Maximov IS, Dodina MI, Shitko OA, Petukhova EV. Widespread dermatophytosis after combined immunosuppressive therapy in a patient with COVID-19. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(4):313–321. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv109974>

Received: 12.07.2022

Accepted: 30.08.2022

Published: 09.09.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Известно, что микотические заболевания кожи человека диагностируются очень часто, достигая в популяции 20–25%. Причины широкой распространённости микозов кожи весьма многочисленны, и среди прочих едва ли не ведущей является необыкновенно высокая выживаемость грибов в различных условиях внешней среды.

Как показывают специальные исследования, на коже человека и слизистых оболочках в разных соотношениях постоянно «проживает» до 30 родов грибов, включая патогенные. Такое постоянное их равновесие и взаимодействие с организмом сегодня называют микробиомом, если конкретнее — микобиомом. Утверждение, что грибковыми инфекциями заражаются при контакте с больным или в общественной бане, бассейне и пр., является лишь частичной правдой, т.к. мы постоянно находимся в контакте со своим микобиомом, иными словами, «носим грибы на себе». Если по тем или иным причинам равновесие между макро- и микроорганизмом (микобиомом) нарушается, начинается размножение грибов, и развивается микотическое поражение кожи. Таким образом, человек, скорее, не заражается, а просто заболевает микозом кожи. Подтверждением такой последовательности событий является наблюдаемый нами случай распространённого микоза кожи, развившегося у больного коронавирусной инфекцией COVID-19 после массивной иммуносупрессивной терапии.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Под нашим наблюдением находился больной В., 75 лет, поступивший в дерматовенерологическое отделение клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Сеченовского университета с жалобами на сопровождавшиеся шелушением распространённые высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей.

Из анамнеза болезни. Болен около месяца, когда отметил у себя появление сыпи на коже нижних конечностей спустя 2 нед после выписки из стационара инфекционной больницы, где находился с диагнозом «COVID-19, внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, КТ-2» и в течение 2 нед получал комбинированное лечение иммуносупрессивными препаратами: дексаметазон в дозе 20 мг внутривенно 1 раз/сут утром, барицитиниб по 4 мг внутрь 1 раз/сут утром, далтепарин натрия по 5000 анти-ХА МЕ внутривенно 2 раза/сут, амброксол по 30 мг внутрь 3 раза/сут, левелимаб по 324 мг подкожно однократно. При появлении первых высыпаний самостоятельно применял крем 0,05% бетаметазона дипропионат без положительного эффекта.

Через 1 нед высыпания приняли распространённый характер, появились новые элементы на животе, в паховой области, на спине и верхних конечностях. Больной обратился в поликлинику по месту жительства, где было назначено следующее лечение: дексаметазон в дозе 8 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 5 дней, живые ацидофильные лактобациллы в капсулах курсом 1 мес. На фоне проведённого лечения отмечал небольшое побледнение высыпаний. Затем пациент обратился в кожно-венерологический диспансер по месту жительства, где был получен отрицательный результат на мицелий патогенных грибов и выставлен диагноз розового лишая. Дерматологом был назначен крем 0,05% бетаметазона дипропионат без заметного эффекта. Спустя ещё 2 нед обратился в частную клинику, где была рекомендована госпитализация в стационар.

При поступлении на коже верхних конечностей, живота, боковой области спины, паховой области и нижних конечностей имеются полиморфные высыпания в виде эритематозно-сквамозных очагов от 3 до 10 см в диаметре, частично сливающиеся, с чётким периферическим валиком, состоящим из мелких папул на инфильтрированном основании. На поверхности очагов располагаются округлые папулы размером до 0,5–1 см с чёткими границами, плотноватой консистенции. Субъективно — периодически малоинтенсивный зуд (рис. 1).

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

По результатам клинико-лабораторных исследований выявлено повышение скорости оседания эритроцитов до 30 мм/ч, по результатам липидограммы — дислипидемия. Проведена микроскопия чешуек с поверхности очагов поражения на патогенные грибы (КОН-тест), которая обнаружила мицелий патогенных грибов. Таким образом, пациенту был выставлен окончательный диагноз: «Микоз гладкой кожи».

Лечение

Больной получал комбинированную терапию: бетаметазона дипропионат; клотримазол; гентамицина сульфат в виде крема в течение 3 дней до получения результатов микроскопии; тербинафин в дозе 250 мг 1 раз/сут; крем с 1,5% Tetryl U (ундециленамидопропилтримониум метосульфат) на высыпания до окончания госпитализации. С целью купирования зуда — хлоропирамин по 1,0 мл внутримышечно 2 раза/сут в течение 10 дней; фамотидин в дозе 20 мг по 1 таблетке 2 раза/сут в течение 8 дней.

Исход и результаты последующего наблюдения

Через 2 нед при выписке достигнут регресс кожного процесса на 60–70% (рис. 2). После выписки амбулаторно продолжал получать тербинафин в комбинации

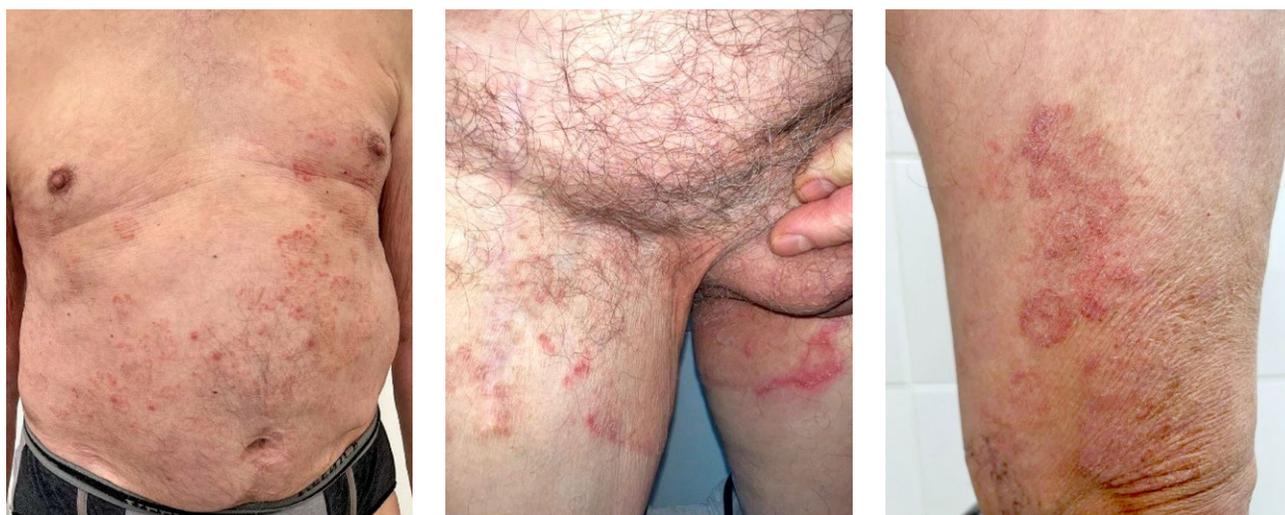


Рис. 1. Пациент В., 75 лет, микоз гладкой кожи: клиническая картина до лечения.

Fig. 1. Patient V., 75 years old. Diagnosis: Tinea corporis. Before treatment: clinical picture before treatment.

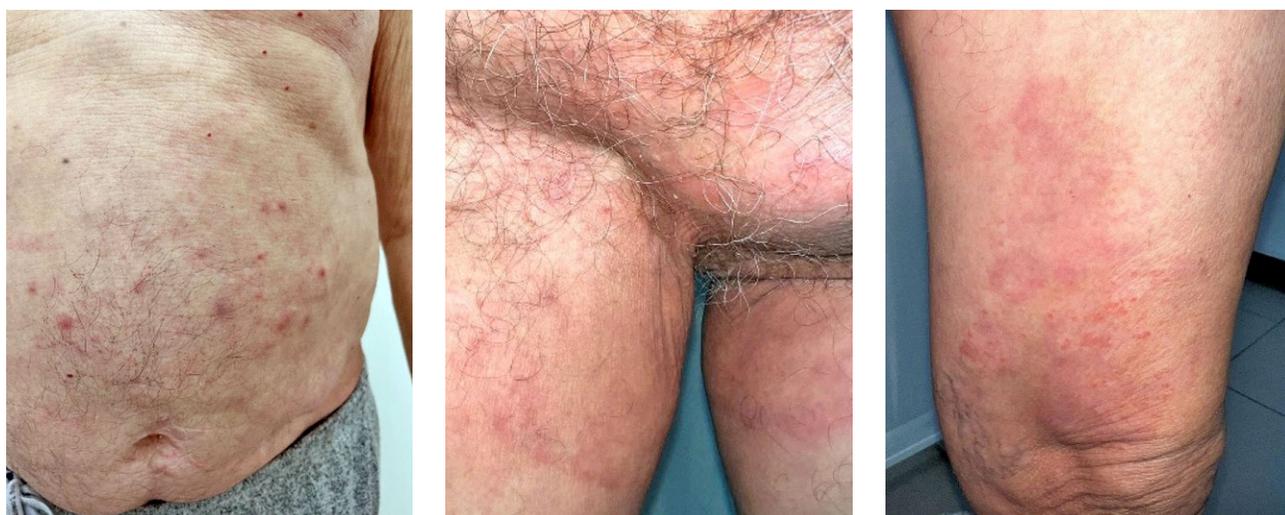


Рис. 2. Тот же пациент. Клиническая картина через 2 нед комбинированной терапии.

Fig. 2. The same patient. After 2 weeks of combined therapy.

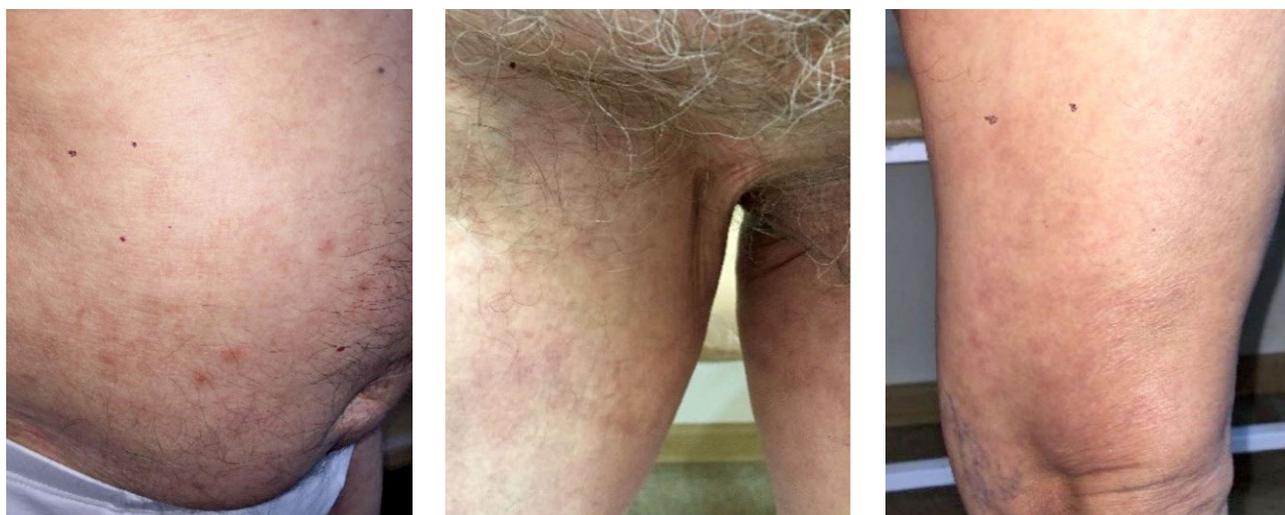


Рис. 3. Тот же пациент. Клиническая картина через 4 нед комбинированной терапии.

Fig. 3. The same patient. After 4 weeks of combined therapy.

с местным антимикотическим средством. На фоне лечения полный регресс кожного процесса наступил спустя ещё 2 нед (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный случай представляет собой пример развития грибкового поражения кожи как следствие комбинированного иммуносупрессивного воздействия сразу трёх препаратов, официально разрешённых для подавления так называемого цитокинового шторма при коронавирусной инфекции, с разным механизмом иммуносупрессии: системный глюкокортикостероид, барицитиниб и левилимаб. Приводим краткие сведения о барицитинибе и левилимабе.

Барицитиниб

Барицитиниб (торговое название Olumiant) — лекарственный препарат из группы иммунодепрессантов, зарегистрированный в 2018 году в Европе, США, России и ряде других стран в качестве 2-й линии терапии ревматоидного артрита. В ноябре 2020 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, ветеринарии, а также косметическими, табачными и иными изделиями на территории США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение барицитиниба для лечения подозреваемого или лабораторно подтверждённого COVID-19 у госпитализированных больных в возрасте от 2 лет и старше, нуждающихся в дополнительном кислороде, инвазивной механической вентиляции лёгких или экстракорпоральной мембранной оксигенации¹. В Российской Федерации препарат разрешён в качестве патогенетической терапии 2–3-й линии с апреля 2020 года².

Барицитиниб относится к малым молекулам и является селективным и обратимым ингибитором активности янус-киназ 1, 2, 3 (JAK1, JAK2, JAK3) и тирозинкиназы-2. Янус-киназы представляют собой ферменты, которые трансдуцируют (переносят, параллельно преобразуя) внутриклеточные сигналы от клеточных рецепторов ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в процессах гемопоэза, воспаления и иммунного ответа. Участвуя в процессе формирования внутриклеточных сигнальных путей, янус-киназы фосфорилируют и активируют транспортёры сигнала и активаторы транскрипции (signal transducer and activator of transcription, STAT), которые в свою очередь активируют экспрессию

гена в клетке. Барицитиниб модулирует эти сигнальные каскады реакций, частично ингибируя ферментативную активность JAK1 и JAK2, тем самым уменьшая фосфорилирование и активацию STAT. Барицитиниб ингибирует проникновение вируса путём ингибирования NAK (натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза), AAK1 (AP2-ассоциированная протеинкиназа 1) и GAK (циклин-G-ассоциированная киназа) [1].

Барицитиниб применяется перорально, достигая максимальной концентрации в крови через 1 ч. Метаболизируется в печени через изофермент CYP3A4, при этом биотрансформации подвергается менее 10% полученной дозы. Согласно инструкции, барицитиниб с особой осторожностью назначается:

- при хронических, рецидивирующих инфекциях (особенно в комбинации с метотрексатом);
- отсутствии результатов обследования на туберкулёз;
- реактивации вируса герпеса, особенно у пациентов старше 65 лет при риске развития опоясывающего герпеса;
- совместном применении с другими иммунодепрессантами в силу высокого риска развития аддитивной иммуносупрессии.

По данным клинических наблюдений, среди побочных действий барицитиниба могут встречаться инфекции лёгкой и средней степени тяжести, при этом частота возникновения инфекций зависит от дозы и достаточно высока даже при применении разрешённой суточной дозы препарата 4 мг. Так, в исследованиях длительностью до 16 нед при сравнении двух доз барицитиниба инфекции наблюдались у 31,9% пациентов при дозе 4 мг, у 28,8% — при дозе 2 мг, у 24,1% — при применении плацебо. Развитие инфекций при использовании барицитиниба и плацебо были зафиксированы со следующей частотой: инфекции верхних дыхательных путей — 14,7 и 11,7% случаев, инфекции мочевыводящих путей — 3,4 и 2,7%, гастроэнтерит — 1,6 и 0,8%, простой герпес — 1,8 и 0,7%, опоясывающий герпес — 1,4 и 0,4% соответственно³. По результатам ещё одного исследования по применению барицитиниба при COVID-19 случаи зарегистрированных кожных инфекций достигали 4% [1].

Среди других побочных эффектов барицитиниба отмечались тошнота, повышение трансаминаз печени и концентрации липидов (общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности), злокачественные новообразования, включая лимфомы, повышение концентрации креатинфосфокиназы в крови. Реже встречались случаи нейтропении, тромбоцитоза, анемии, лимфопении, аллергических реакций⁴.

¹ Eli Lilly and Company, Global Patient Safety/FDA/Fact Sheet For Healthcare Providers Emergency Use Authorization (EUA) of Baricitinib. Режим доступа: <https://pi.lilly.com/eua/baricitinib-eua-factsheet-hcp.pdf>. Дата обращения: 15.08.2022.

² Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020). Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=359574>. Дата обращения: 15.08.2022.

³ OLUMIANT (baricitinib) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2018. Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/Drugsatfda_docs/Label/2018/207924s000lbl.Pdf. Дата обращения: 15.08.2022.

⁴ Там же.

По данным одного клинического исследования, опубликованного в октябре 2020 года⁵, при приёме барицитиниба у больных COVID-19 были зарегистрированы такие серьёзные инфекционные осложнения, как активный туберкулёз, инвазивные грибковые инфекции (кандидоз, пневмоцитоз, гистоплазмоз, криптококкоз), бактериальные и вирусные инфекции, вызванные условно-патогенной флорой. В другом исследовании также сообщается о развитии у пациентов, применявших барицитиниб, тяжёлых инфекционных осложнений: туберкулёза, опоясывающего лишая и других бактериальных, вирусных или грибковых инфекций [2], при этом осложнения чаще развивались на фоне комбинации препарата с глюкокортикостероидами (метилпреднизолоном) и метотрексатом. Ещё в одном исследовании у больных COVID-19, получавших барицитиниб, развивались такие грибковые инфекции, как кандидоз, пневмоцитоз, гистоплазмоз, криптококкоз [3]. Кроме того, в результате приёма барицитиниба при коронавирусной инфекции известны случаи развития тяжёлых грибковых заболеваний, таких как лёгочный аспергиллёз, кандидоз, мукормикоз, пневмоцитоз, гистоплазмоз, криптококкоз [4]. Существенную роль в развитии серьёзных инфекционных заболеваний, в том числе грибковых, играло применение максимальной суточной дозы барицитиниба 4 мг/сут [5].

В официальном описании препарата из побочных эффектов указано также развитие глубокого диссеминированного микоза⁶. В кратком обзоре по оппортунистическим инфекциям у пациентов с COVID-19, принимавших барицитиниб [6], среди грибковых заболеваний описаны 186 случаев инвазивного аспергиллёза при общей смертности 52,2%. Из группы кандидозов констатированы *Candida albicans* и *Candida auris*, которые представляют собой высокоинвазивные дрожжи с множественной лекарственной устойчивостью. Смертность при этом достигала порядка $\geq 50\%$. Мукормикозы, связанные с COVID-19, были зарегистрированы в ряде случаев, в частности в Индии и других странах, достигая смертности 30,7%. Пневмоцистная пневмония была зарегистрирована у пациентов с COVID-19, которые имели иммуносупрессивное состояние (ВИЧ).

При применении барицитиниба по основному показанию, в лечении ревматоидного артрита, также описывается развитие системных микозов, в частности кандидоз, пневмоцитоз и гистоплазмоз [7]. Кроме того,

имеется ряд сообщений о применении барицитиниба в комбинации с глюкокортикостероидами при лечении тяжёлых форм атопического дерматита: среди побочных эффектов, в том числе дозозависимых, наиболее часто описаны назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей и фолликулит [8].

Таким образом, среди описанных случаев грибковых заболеваний на фоне приёма барицитиниба у пациентов с COVID-19 часто встречаются системные микозы с высоким уровнем летального исхода. Описание случаев поверхностных микозов у больных коронавирусной инфекцией при приёме барицитиниба в комбинации с другими иммуносупрессивными средствами нами не обнаружено.

Большую роль в патогенезе COVID-19 играет нарушение регуляции иммунного ответа, что ведёт к генерализованному полисистемному воспалительному процессу, происходящему из-за гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Данный процесс именуется «цитокиновым штормом» и часто наблюдается у пациентов с COVID-19. Ключевым элементом синдрома цитокинового шторма признаётся интерлейкин 6 (ИЛ-6) как единственный цитокин, непосредственно индуцирующий синтез острофазных белков в гепатоцитах. ИЛ-6 также участвует в активации и пролонгировании местных воспалительных реакций и является основным цитокином в синдроме активации макрофагов. Он подавляет цитолитическую функцию NK-клеток, вызывает иммунную дисрегуляцию, характеризующуюся комбинацией гиперцитокинемии и лимфопении. Высокая концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с тяжёлым COVID-19 ассоциирована с выраженной лихорадкой, развитием двустороннего распространённого поражения лёгких с прогрессированием острого респираторного дистресс-синдрома, потребностью в искусственной вентиляции лёгких, развитием дыхательной недостаточности и высоким риском летального исхода болезни [9].

Левилимаб

Важной отечественной разработкой в отношении ингибирования ИЛ-6 является левилимаб (торговое название Илсира) — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6, подкласса IgG1, относящееся, таким образом, к иммунодепрессантам. В Российской Федерации препарат официально зарегистрирован в 2020 году для лечения больных ревматоидным артритом и острой коронавирусной инфекцией. В основном применяется на территории России и стран СНГ, Белоруссии, Казахстана, Украины, Индии. Левилимаб назначается пациентам с хроническими заболеваниями, отягощающими течение COVID-19, такими как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при лишнем весе [10].

Левилимаб связывается как с растворимыми, так и мембранными рецепторами ИЛ-6 и блокирует

⁵ Эли Лилли энд Компани. Барицитиниб оказывает значительное влияние на время выздоровления, особенно у пациентов с COVID-19, нуждающихся в кислороде. Режим доступа: https://assets.ctfassets.net/ci4j7yn75h2v/2iSpSrdrknTkV9WCZv955Ga/69313c092927be59a7620a628e99e629/Baricitinib_has_Significant_Effect_on_Recovery_Time_Most_Impactful_in_COVID-19_Patients_Requiring_Oxygen.pdf. Дата обращения: 15.08.2022.

⁶ OLUMIANT (baricitinib) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2018. Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/Drugsatfda_docs/Label/2018/207924s000lbl.Pdf. Дата обращения: 15.08.2022.

их [11], что позволяет предотвратить развитие ИЛ-6-ассоциированного провоспалительного каскада цитокинов и препятствует активации антигенпрезентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов, а также избыточной продукции других провоспалительных цитокинов [12].

Динамика фармакодинамических маркеров свидетельствует о высокоэффективной нейтрализации рецепторов ИЛ-6 препаратом левелимаб, что в свою очередь проявляется быстрым и выраженным снижением сывороточной концентрации С-реактивного белка [13].

Левелимаб применяется подкожно в виде двух инъекций по 180 мг в 1 мл препарата. Максимальная концентрация в крови достигается в среднем через 96 ч. При повторных введениях отмечается кумуляция левелимаба с увеличением максимальной концентрации.

Согласно инструкции, левелимаб с осторожностью назначается:

- при хронических и рецидивирующих инфекциях или с указанием на них в анамнезе; сопутствующих заболеваниях, предрасполагающих к развитию инфекций;
- ранней реконвалесценции после тяжёлых и средне-тяжёлых инфекционных заболеваний;
- недавно проведённой вакцинации живыми аттенуированными вакцинами;
- печёночной недостаточности лёгкой и средней степени тяжести;
- почечной недостаточности средней степени тяжести;
- дивертикулите, дивертикулёзе и язвенном поражении органов желудочно-кишечного тракта;
- демиелинизирующих заболеваниях;
- наличии иммуносупрессивной терапии у пациента после трансплантации органов.

По данным клинических наблюдений, среди побочных действий левелимаба могут встречаться такие, как нейтропения, нарастание уровня трансаминаз печени, дислипидемия по типу повышения общего холестерина и триглицеридов, увеличение риска развития латентной туберкулёзной и других инфекций.

В исследовании по эффективности и безопасности левелимаба у тяжелобольных пациентов с COVID-19, не требующих искусственной вентиляции лёгких [11], нежелательные реакции наблюдались в 27,2% случаев в группе применения левелимаба. Тяжёлые нежелательные реакции были зарегистрированы у 9,7% пациентов. Наиболее частыми побочными эффектами являлись изменения в клинико-лабораторных показателях: повышение уровня трансаминаз и общего билирубина, лимфопения и нейтропения.

В официальной инструкции по применению левелимаба к побочным эффектам и нежелательным реакциям препарата относятся нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности аланинаминотрансферазы и уровня холестерина крови, вирусные инфекции

верхних дыхательных путей, пневмония, обострение хронического тонзиллита, латентный туберкулёз, повышение артериального давления, местные реакции в месте введения препарата в виде зуда и эритемы.

По данным исследования особенностей упреждающей противовоспалительной терапии левелимабом при COVID-19, повышение уровня аланинаминотрансферазы не было связано с применением препарата у 24% пациентов контрольной группы [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение комбинации ингибиторов янус-киназ с биологическими препаратами, такими как моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6 и системные кортикостероиды, в терапии тяжёлого и средне-тяжёлого течения COVID-19 оказывает мощное иммуносупрессивное действие на организм. И такое «давление», вероятнее всего, может привести к развитию распространённого грибкового поражения кожи, которое наблюдалось у нашего пациента. При этом неконтролируемое применение наружных глюкокортикостероидов, назначаемых вследствие первоначальной диагностической ошибки, привело к формированию устойчивости кожного процесса, что потребовало применения антимикотических препаратов на длительный период.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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 (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). Наибольший вклад распределён следующим образом: *Н.Г. Кочергин* — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста; *И.С. Максимов* — концепция и дизайн исследования, обработка и анализ данных, интерпретация результатов, ведение пациента в стационаре; *О.Ю. Олисова* — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; *М.И. Додина* — концепция и дизайн исследования, ведение пациента в стационаре; *О.А. Шитько* — написание и редактирование текста, обработка и анализ данных, ведение пациента в стационаре; *Е.В. Петухова* — написание и редактирование текста, обработка и анализ данных.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной

медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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. *N.G. Kochergin* — research concept and design, writing and editing text; *I.S. Maximov* — research concept and design, data processing and analysis, interpretation of results, management of patient in the hospital; *O.Yu. Olsiova* — research concept and design, editing text; *M.I. Dodina* — research concept and design, management of patient in the hospital; *O.A. Shitko* — writing and editing text, data processing and analysis, management of patient in the hospital; *E.V. Petukhova* — writing and editing text, data processing and analysis.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Stebbing J, Nieves S.G., Falcone M., et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality // *Sci Adv.* 2021. Vol. 7, N 1. P. eabe4724. doi: 10.1126/sciadv.abe4724
2. Hoang T.N., Pino M., Boddapati A.K., et al. Baricitinib treatment resolves lower-airway macrophage inflammation and neutrophil recruitment in SARS-CoV-2-infected rhesus macaques // *Cell.* 2021. Vol. 184, N 2. P. 460–475.e21. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.007
3. Basile K., Halliday C., Kok J., Chen S.C. Fungal infections other than invasive aspergillosis in COVID-19 patients // *J Fungi (Basel).* 2022. Vol. 8, N 1. P. 58. doi: 10.3390/jof8010058
4. Casalini G., Giacomelli A., Ridolfo A., et al. Invasive fungal infections complicating COVID-19: a narrative review // *J Fungi (Basel).* 2021. Vol. 7, N 11. P. 921. doi: 10.3390/jof7110921
5. Huang F., Luo Z.C. Risk of adverse drug events observed with baricitinib 2 mg versus baricitinib 4 mg once daily for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *BioDrugs.* 2018. Vol. 32, N 5. P. 415–423. doi: 10.1007/s40259-018-0304-3
6. Abdoli A., Falahi S., Kenarkoobi A. COVID-19-associated opportunistic infections: a snapshot on the current reports // *Clin Exp Med.* 2022. Vol. 22, N 3. P. 327–346. doi: 10.1007/s10238-021-00751-7
7. Ahmad A., Zaheer M., Balis F.J. Baricitinib. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [Updated 2022 Jul 12]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572064/>. Дата обращения: 15.08.2022.
8. Reich K., Kabashima K., Peris K., et al. Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial // *JAMA Dermatol.* 2020. Vol. 156, N 12. P. 1333–1343. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.3260
9. Kaplon H., Reichert J.M. Antibodies to watch in 2021 // *MABS.* 2021. Vol. 13, N 1. P. 1860476. doi: 10.1080/19420862.2020.1860476
10. Gorodin V.N., Moiseva D.L., Zotov S.V., et al. Proactive anti-inflammatory therapy with levilimab for patients with COVID-19 // *Infectious Diseases.* 2021. Vol. 19, N 3. P. 14–23. doi: 10.20953/1729-9225-2021-3-14-23
11. Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protsenko D.N., et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study // *Inflamm Res.* 2021. Vol. 70, N 10-12. P. 1233–1246. doi: 10.1007/s00011-021-01507-5
12. Shcherbak S.G., Anisenkova A.Y., Mosenko S.V., et al. Basic predictive risk factors for cytokine storms in COVID-19 patients // *Front Immunol.* 2021. N 12. P. 745515. doi: 10.3389/fimmu.2021.745515
13. Ghosn L., Chaimani A., Evrenoglou T., et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review // *Cochrane Database Syst Rev.* 2021. Vol. 3, N 3. P. CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881
14. Gorodin V.N., Moiseva D.L., Zotov S.V., et al. Proactive anti-inflammatory therapy with levilimab for patients with COVID-19 // *Infectious Diseases* 2021. Vol. 19, N 3. P. 14–23.

REFERENCES

1. Stebbing J, Nieves SG, Falcone M, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. *Sci Adv.* 2021;7(1):eabe4724. doi: 10.1126/sciadv.abe4724
2. Hoang TN, Pino M, Boddapati AK, et al. Baricitinib treatment resolves lower-airway macrophage inflammation and neutrophil recruitment in SARS-CoV-2-infected rhesus macaques. *Cell.* 2021;184(2):460–475.e21. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.007
3. Basile K, Halliday C, Kok J, Chen SC. Fungal infections other than invasive aspergillosis in COVID-19 patients. *J Fungi (Basel).* 2022;8(1):58. doi: 10.3390/jof8010058
4. Casalini G, Giacomelli A, Ridolfo A, et al. Invasive fungal infections complicating COVID-19: a narrative review. *J Fungi (Basel).* 2021;7(11):921. doi: 10.3390/jof7110921
5. Huang F, Luo ZC. Risk of adverse drug events observed with baricitinib 2 mg versus baricitinib 4 mg once daily

for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BioDrugs*. 2018;32(5):415–423. doi: 10.1007/s40259-018-0304-3

6. Abdoli A, Falahi S, Kenarkoohi A. COVID-19-associated opportunistic infections: a snapshot on the current reports. *Clin Exp Med*. 2022;22(3):327–346. doi: 10.1007/s10238-021-00751-7

7. Ahmad A, Zaheer M, Balis FJ. Baricitinib. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [Updated 2022 Jul 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572064/>. Accessed: 15.08.2022.

8. Reich K, Kabashima K, Peris K, et al. Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(12):1333–1343. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.3260

9. Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2021. *MAbs*. 2021;13(1):1860476. doi: 10.1080/19420862.2020.1860476

10. Gorodin VN, MoisoVA DL, Zotov SV, et al. Proactive anti-inflammatory therapy with levilimab for patients with

COVID-19. *Infekc Bolezni*. 2021;19(3):14–23. (In Russ). doi: 10.20953/1729-9225-2021-3-14-23

11. Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res*. 2021;70(10-12):1233–1246. doi: 10.1007/s00011-021-01507-5

12. Shcherbak SG, Anisenkova AY, Mosenko SV, et al. Basic predictive risk factors for cytokine storms in COVID-19 patients. *Front Immunol*. 2021;12:745515. doi: 10.3389/fimmu.2021.745515

13. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881

14. Gorodin VN, MoisoVA DL, Zotov SV, et al. Proactive anti-inflammatory therapy with levilimab for patients with COVID-19. *Infekc Bolezni*. 2021;19(3):14–23. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Кочергин Николай Георгиевич**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская,
д. 2, стр. 4;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7136-4053>;
eLibrary SPIN: 1403-3031;
e-mail: nkocha@yandex.ru

Максимов Иван Сергеевич, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2850-2910>;
eLibrary SPIN: 1540-1485;
e-mail: maximov.is@mail.ru

Додина Мария Игоревна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3759-8942>;
eLibrary SPIN: 5069-9431;
e-mail: midd@list.ru

Шитько Ольга Александровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2562-8884>;
eLibrary SPIN: 9677-1978;
e-mail: styvrinaolya1@gmail.com

Петухова Евгения Владимировна, студент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9396-4874>;
e-mail: petuxova0304@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS' INFO

* **Nikolay G. Kochergin**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 2 build. 4 B. Pirogovskaya street, Moscow,
119991, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7136-4053>;
eLibrary SPIN: 1403-3031;
e-mail: nkocha@yandex.ru

Ivan S. Maximov, Assistant Lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2850-2910>;
eLibrary SPIN: 1540-1485;
e-mail: maximov.is@mail.ru

Maria I. Dodina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3759-8942>;
eLibrary SPIN: 5069-9431;
e-mail: midd@list.ru

Olga A. Shitko, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2562-8884>;
eLibrary SPIN: 9677-1978;
e-mail: styvrinaolya1@gmail.com

Eugenia V. Petukhova, Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9396-4874>;
e-mail: petuxova0304@gmail.com

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111799>

Обзор

Роль витамина D в патогенезе иммуновоспалительных дерматозов

О.А. Притуло, Д.В. Бородавкин, Д.А. Равлюк, Э.Ю. Бекирова, А.А. Петров

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В последние годы витамин солнечного света стал крайне популярным и едва ли не обязательным к употреблению, в особенности из-за его плеiotропных эффектов, хотя ещё недавно его применение ограничивалось профилактикой развития патологии костной системы, в частности рахита у детей. Будучи фактически прогормоном стероидной природы, витамин D участвует в механизмах эндокринной, аутокринной и паракринной регуляции организма. Фармакотерапевтический ренессанс кальциферола связан с открытием рецепторов к витамину D в большинстве клеток и тканей организма, а обнаружение ферментов, синтезирующих активную форму витамина D в коже, привело к возобновившемуся интересу и широкой дискуссии в дерматологическом сообществе. Действительно ли роль не костных эффектов кальциферола, главным образом его роль в патогенезе заболеваний кожи, с точки зрения доказательной медицины обоснована, а тенденция на потребление витамина D безопасна?

В данной статье представлены наиболее актуальные сведения о роли дефицита витамина D в механизмах развития иммунного ответа при некоторых дерматозах. Помимо обобщения костных и внекостных функций витамина D на макроорганизм детально обсуждаются механизмы формирования некоторых наиболее распространённых дерматозов, таких как псориаз, атопический дерматит и витилиго. В обзоре детально рассмотрены биологические эффекты витамина D в коже. В статье проанализирована правомерность использования препаратов на основе витамина D и их эффективность в дерматологической практике.

Ключевые слова: витамин D; кальцитриол; псориаз; атопический дерматит; витилиго.

Для цитирования:

Притуло О.А., Бородавкин Д.В., Равлюк Д.А., Бекирова Э.Ю., Петров А.А. Роль витамина D в патогенезе иммуновоспалительных дерматозов // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 4. С. 323–332. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111799>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111799>

Review

The role of Vitamin D in the pathogenesis of some immune-mediated dermatoses

Olga A. Pritulo, Dmitri V. Borodavkin, Darya A. Ravluk, Elvira Yu. Bekirova, Alexey A. Petrov

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

ABSTRACT

In recent years, the sunlight vitamin has become extremely popular and almost mandatory to use, especially because of its pleiotropic effects, although until recently its use was limited to the prevention of the development of pathology of the bone system, in particular rickets in children. Being actually a fat-soluble prohormone of a steroid nature, Vitamin D participates in the endocrine, paracrine and autocrine regulation of the body. The pharmacotherapeutic renaissance of calciferol is associated with the discovery of Vitamin D receptors in most cells of the body, and the presence of enzymes synthesizing the active form of Vitamin D extrarenally, in particular, in the skin, has led to renewed interest and broad discussion in the dermatological community. Is the role of non-bone effects of calciferol, mainly its role in the pathogenesis of autoimmune skin diseases, really justified from the point of view of evidence-based medicine, and is the tendency to consume Vitamin D safe?

This article presents the most up-to-date information about the role of Vitamin D deficiency in the mechanisms of immune response development, in some dermatoses. In addition to generalizing the bone and extra-bone functions of Vitamin D to the macroorganism, the mechanisms of formation of some of the most common dermatoses, such as psoriasis, atopic dermatitis and vitiligo are discussed in detail. The review details the biological effects of Vitamin D in the skin. The article analyzes the legality of the use of Vitamin D-based drugs and their effectiveness in dermatological practice.

Keywords: Vitamin D; calcitriol; psoriasis; atopic dermatitis; vitiligo.

For citation:

Pritulo OA, Borodavkin DV, Ravluk DA, Bekirova EYu, Petrov AA. The role of Vitamin D in the pathogenesis of some immune-mediated dermatoses. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(4):323–332. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111799>

Received: 25.07.2022

Accepted: 30.08.2022

Published: 09.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D является представителем группы жирорастворимых витаминов. Синтез этого витамина в организме ограничен одним условием — активной инсоляцией кожных покровов, с продуктами питания в организм поступает лишь незначительная его часть [1, 2]. Витамин D функционирует в организме как через эндокринный (регуляция усвоения кальция), так и аутокринный (облегчение экспрессии генов) механизм. Первый действует через циркулирующий кальцитриол, тогда как второй, на долю которого приходится более 80% метаболического использования витамина каждый день, производит, использует и разлагает кальцитриол исключительно внутриклеточным образом [3].

ВИТАМИН D: МЕТАБОЛИЗМ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Уникальность кожи как органа заключается в том, что она не только участвует в синтезе витамина D de novo, но и реагирует на его активный метаболит — кальцитриол (1,25(OH)₂D). Существенную роль в коже играют как 1,25(OH)₂D, так и его рецептор (Vitamin D Receptor, VDR) [4]. 7-Дегидрохолестерол (7-DHC) во время активной инсоляции в коже человека превращается в провитамин D₃ (PRED3), а в результате теплового воздействия PRED3 преобразуется в витамин D₃ (холекальциферол). Эргокальциферол, или витамин D₂, поступает в организм исключительно с пищей. Холекальциферол может поступать в организм извне в качестве биологически активных пищевых добавок или продуктов питания, которые им обогащены искусственно. D₃ и D₂ имеют незначительные различия в химическом строении и имеют сходные этапы обмена. Прежде чем стать метаболически активным, витамин D должен претерпеть две ферментативные реакции гидроксилирования (рисунок).

В печени при участии фермента 25-гидроксилазы системы цитохрома происходит первая реакция гидроксилирования, в ходе которой образуется 25-гидроксивитамин D — 25(OH)D. Второй этап активации витамина D происходит в почках, где при участии 1α-гидроксилазы в условиях дефицита фосфора и кальция 25(OH)D превращается в биологически активный гормон кальцитриол (1,25(OH)₂D) [5].

Кальцитриол обладает широким спектром биологических эффектов, среди которых классические, регулирующие преимущественно фосфорно-кальциевый гомеостаз организма, и неклассические, внекостные эффекты [6].

Пролиферация и дифференцировка кератиноцитов. Кальцитриол участвует в процессе регулирования дифференцировки кератиноцитов. 1,25(OH)₂D увеличивает экспрессию инволюкрина, трансклутаминазы, лорикрина

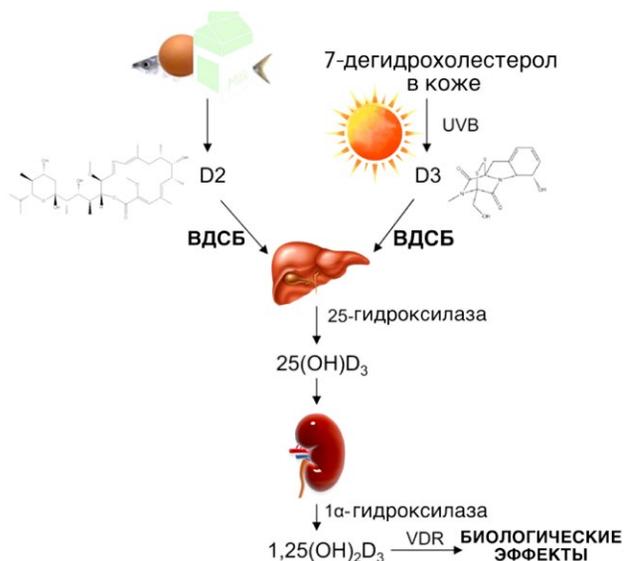


Рис. Метаболизм витамина D₃. VDDB — витамин D-связывающий белок; UVB — ультрафиолетовое излучение B; VDR — рецептор витамина D.

Fig. Vitamin D₃ metabolism. VDDB — vitamin D-binding protein; UVB — ultraviolet radiation B; VDR — vitamin D receptor.

и филаггрина и влияет на механизм ороговения кожи, подавляя при этом гиперпролиферацию [7]. Эти действия обусловлены, по крайней мере частично, способностью 1,25(OH)₂D увеличивать внутриклеточный уровень кальция, достигаемый путём индукции кальциевых рецепторов и фосфолипазы C, которые имеют решающее значение для способности кальция стимулировать дифференцировку кератиноцитов [8–10].

Антимикробный эффект. 1,25(OH)₂D регулирует выработку длинноцепочечных гликозилцерамидов, которые играют важную роль в образовании кожного барьера [11]. Витамин D опосредованно индуцирует врождённый иммунный ответ в коже через активацию toll-подобного рецептора 2 (TLR2) и его корецептора на CD14 [12]. Активация этих рецепторов приводит к индукции цитохрома CYP27B1, что в свою очередь индуцирует кателицидин, приводящий к уничтожению чужеродных микроорганизмов [4].

Результаты воздействия на иммунную систему кожи. Различные иммунокомпетентные клетки, такие как моноциты, клетки Лангерганса, T- и B-лимфоциты, экспрессируют на своей поверхности рецептор витамина D (vitamin D receptor, VDR), благодаря чему реализуется роль витамина D в контроле и регулировании иммунных механизмов [13]. Основные иммунологические эффекты витамина D на клетки, участвующие в иммунном гомеостазе кожи, приведены в таблице.

Таким образом, иммунорегуляторная функция витамина D заключается в том, что звенья врождённого и приобретённого иммунитета, отвечающие за индукцию аутоиммунных реакций, подавляются.

Таблица. Влияние витамина D на иммунокомпетентные клетки**Table.** The effect of Vitamin D on immunocompetent cells

Тип клеток	Эффекты витамина D
Т-клетки	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибирование активации • Индуцирование формирования CD25+/CD4+ регуляторных Т-клеток • Воспроизводство фенотипа, способствующего толерантности, и торможение иммунного ответа после стимуляции антигеном • Индуцирование экспрессии CCR10-рецепторов на их поверхности, приводящей к их миграции из кровеносных сосудов кожи к эпидермальным кератиноцитам
Дендритные клетки	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение антигенпрезентирующей способности за счёт супрессии молекул комплекса гистосовместимости II, подавление активации циклооксигеназы-2, что тормозит созревание дендритных клеток и дифференцировку моноцитов • Стимулирование продукции IL-10 • Ингибирование синтеза IL-12, IL-23, снижая последующую активацию Th1 и Th17

Полиморфизм VDR связан с повышенным риском развития иммуноопосредованных заболеваний кожи, таких как псориаз, атопический дерматит, витилиго, системная красная волчанка и др. [14].

Фотопротекция. Фотоповреждение относится к нарушению кожи, вызванному ультрафиолетовыми лучами. Эффекты, реализованные ультрафиолетовым излучением, дозозависимы: при кратковременном воздействии они могут привести к повреждению генетического аппарата клетки, воспалению и апоптозу кератиноцитов, а при длительном воздействии — к фотостарению и раку кожи [15]. Последние исследования *in vitro* [16–18] и исследования на мышах, где топический аналог витамина D наносили на кожу до или сразу после ультрафиолетового облучения [19–21], обнаружили, что витамин D проявляет фотопротекторное действие. Механизмы таких эффектов неизвестны, но одно исследование на мышах показало, что это связано с экспрессией белка, защищающего от свободнорадикального окисления в базальном слое [17]. Было постулировано также, что негеномное влияние витамина D способствует фотопротекции: такие эффекты реализованы благодаря клеточным сигнальным каскадам, регулирующим работу кальциевых каналов [16, 22]. Антиоксиданты, формирующиеся в кератиноцитах *in vitro*, объясняют феномен фотозащиты, который опосредован витамином D, в ответ на синтез вредных радикалов кислорода, индуцированных ультрафиолетовым облучением [23].

Цикл волосного фолликула. Проведённые *in vitro* исследования подтверждают концепцию о том, что экспрессия VDR играет важную роль в поддержании жизнедеятельности волосного фолликула. Клетки наружного корневого влагалища эпидермальных кератиноцитов и мезодермального сосочка в зависимости от стадии цикла роста волос экспрессируют VDR в различной степени. Так, в стадиях анагена и катагена наблюдается увеличение экспрессии VDR, что связано с увеличением дифференцировки кератиноцитов. Вышеописанные изменения, как полагают, определяют смену циклов роста волос [24].

Кожная регенерация. Кальцитриол регулирует экспрессию антимикробного белка — кателицидина, который принимает непосредственное участие в регенераторных и репаративных процессах [12]. Одно исследование показало, что кателицидин синтезируется на ранних стадиях регенерации ран [25], в другой работе кателицидин модулирует воспаление в коже, индуцирует ангиогенез и улучшает реэпителизацию [26]. Как было экспериментально продемонстрировано, витамин D активирует экспрессию кателицидина в культуре кератиноцитов [25]. Таким образом, для определения роли витамина D в заживлении ран и эпидермальной барьерной функции в полном объёме требуются дополнительные исследования [27].

ВИТАМИН D В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ НЕКОТОРЫХ ДЕРМАТОЗОВ

Псориаз

Псориаз является хроническим, иммуноопосредованным воспалительным заболеванием кожи, патогенетически неразрывно связанным с активацией механизмов врождённого и адаптивного иммунитета, нарушением процесса дифференцировки кератиноцитов [28, 29]. Данные о наличии связи псориаза с уровнем витамина D в настоящее время противоречивы. Первоначальные наблюдения продемонстрировали значительно более низкий уровень витамина D у пациентов с псориазом по сравнению со здоровыми в группе контроля [30, 31]. Результаты более поздних исследований не так однозначны [31–33]. Современное представление о роли витамина D в патогенезе псориаза сводится к следующему: ряд морфофункциональных нарушений, которые происходят в коже при псориазе, приводят к потере способности синтезировать витамин D интрадермально, как следствие, образуется порочный круг, который ухудшает гомеостаз кожи и приводит к прогрессирующему снижению уровня витамина D во всём

организме [34].

Можно выделить следующие особенности клинического течения псориаза у пациентов с дефицитом витамина D: более ранний дебют заболевания, осенне-зимняя форма обострения, II и III фототипы кожи (по Фитцпатрику), преимущественная локализация высыпаний на открытых участках тела, значительная выраженность явлений гиперкератоза и инфильтрации очагов поражения, псориазическая ониходистрофия и ксероз [35].

Дефицит витамина D связан, в том числе, с возрастными особенностями пациента, сезоном оценки уровня витамина D в крови и коррелирует с длительностью псориаза [35]. Низкий уровень кальциферола у больных псориазом может быть не только причиной, но и следствием псориаза, возникающим в результате частого использования препаратов, которые ингибируют метаболизм кальциферола (такие как глюкокортикоиды и иммуносупрессоры) [36]. Известно, что пациенты с псориазом, за исключением тех, кто проходит фототерапию, как правило, держат свои поражённые участки покрытыми, что приводит к уменьшению воздействия ультрафиолета с последующим снижением уровня витамина D [37].

Даже после медикаментозной коррекции сывороточный уровень 25(OH)D был ниже у пациентов с псориазом в исследовании «случай-контроль», в котором сравнивали результаты 43 пациентов с псориазом и 43 пациентов с другими нефотосенсибилизированными дерматозами [38].

Терапевтическая роль топических аналогов витамина D при псориазе хорошо установлена, однако механизмы, лежащие в основе их эффективности, продолжают изучаться. Модель эпидермальной пролиферации и дифференцировки была показана *in situ* в поражённой псориазом коже после применения топического кальципотриола [39]. Топические аналоги витамина D обладают потенциалом ингибировать человеческий бета-дефензин и провоспалительные цитокины (IL-17A, IL-17F и IL-8), которые достоверно повышены в коже больных псориазом: так блокируется кателицидиновый путь воспаления, что благоприятным образом влияет на кожный процесс [40].

Атопический дерматит

Атопический дерматит (АтД) — хроническое воспалительное рецидивирующее заболевание кожи с генетической предрасположенностью, сопровождается склонностью иммунной системы к Th2-опосредованному иммунному ответу [41]. До настоящего момента взаимосвязь между витамином D и АтД оставалась неоднозначной. Поскольку кальциферол обладает иммуномодулирующими свойствами, а иммунологические механизмы играют ведущую роль в патогенезе АтД, общепринято было считать, что витамин D может влиять на активность АтД. В 2022 г. были представлены результаты

последнего метаанализа, в котором детально изучались уровень витамина D в сыворотке крови и эффективность добавок витамина D у детей с АтД, на основании данных 22 литературных источников, в которых были описаны 1882 случая АтД. Систематический обзор показал более низкий уровень 25(OH)D в сыворотке и повышенный риск дефицита витамина D у детей с АтД по сравнению со здоровыми контрольными группами. Уровень 25(OH)D в сыворотке пациентов с тяжёлой формой АтД был значительно ниже, чем у пациентов с лёгкой формой АтД. Показатели стандартизованных индексов тяжести течения АтД SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) и EASI (Eczema Area and Severity Index) улучшились после приёма витамина D, что свидетельствует о его благоприятном влиянии на пациентов с АтД [42].

Более ранние исследования, результаты которых возможно экстраполировать на взрослых и детей, показали, что пациенты с АтД, особенно педиатрическая подгруппа, могут подвергаться высокому риску снижения уровня 25(OH)D. Приём добавок в количестве около 1600 МЕ в день приводит к клинически значимому снижению тяжести симптомов АтД [43]. Однако в исследованиях не оценивалась связь между уровнем 25(OH)D в организме и тяжестью АтД в контексте средовых (сезонные изменения климата и окружающей среды, продолжительность светового дня) и фенотипических (культурные и расовые особенности) характеристик [41, 42]. Необходимы более однородные исследования для уменьшения влияния смешивающих факторов и дальнейшей оценки влияния использования витамина D на исход пациентов с АтД.

Витилиго

Витилиго является наиболее распространённым депигментирующим заболеванием, поражающим 0,1–2% населения мира. Характерные белые пятна возникают в результате избирательной потери меланоцитов. Был достигнут значительный прогресс в нашем понимании патогенеза витилиго, которое в настоящее время чётко классифицируется как аутоиммунное заболевание [44].

В последнее время растёт интерес к роли витамина D₃ в патогенезе витилиго и его значимости при лечении. Витамин D увеличивает меланогенез и содержание тирозиназы в культивируемых меланоцитах человека благодаря своему антиапоптотическому эффекту. Окончательно роль дефицита витамина D и полиморфизма гена *VDR* при витилиго не установлены [45, 46].

Результаты перекрёстного исследования с участием 46 пациентов с витилиго из Ирана показали, что у большинства из них был очень низкий уровень витамина D ($p < 0,05$), при этом большинство пациентов с низким уровнем витамина D были женщинами. Однако это различие между женщинами и мужчинами не было статистически значимым ($p = 0,642$). Не было выявлено

влияния уровня витамина D на показатели выраженности витилиго [47].

Дерматологи из Южной Кореи получили противоречивые данные: так уровень 25(OH)D в сыворотке у пациентов с витилиго существенно не отличался от среднего значения в сыворотке населения Кореи. Кроме того, не было существенных различий в генотипическом распределении гена *VDR* между пациентами с витилиго и здоровым контролем [48].

Учёные из Турции также не определили снижения уровня 25(OH)D в сыворотке у детей с витилиго, но показали, что комбинированное лечение пероральным витамином D (500 МЕ/день, если уровни 25(OH)D в сыворотке <20 нг/мл, и 3000 МЕ/день, если уровни <10 нг/мл, в течение 6 мес) и местным такролимусом более эффективно для достижения репигментации, чем только местный такролимус. Пероральные добавки витамина D могут быть полезны для детей с витилиго, у которых также отмечается дефицит витамина D [49].

Таким образом, данные о роли витамина D в патогенезе витилиго неоднородны и нуждаются в более тщательном изучении, однако кальциферол рекомендован к применению у данной группы пациентов с целью репигментации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе обзора актуальной литературы было выявлено, что роль витамина D не ограничена регуляцией фосфорно-кальциевого гомеостаза в организме. Спектр биологических эффектов витамина D в организме многообразен, а его геномные и негеномные функции многочисленны. В последние годы растущий интерес к роли витамина D в развитии кожных заболеваний привёл к публикации многих исследований взаимосвязи между этим витамином и определёнными кожными заболеваниями. При псориазе интрадермальный синтез витамина D нарушен вследствие морфофункциональных нарушений кожи, образуется порочный круг, который ухудшает гомеостаз кожи и приводит к прогрессирующему снижению уровня витамина D и усилению воспаления в коже. Дефицит витамина D коррелирует с активностью кожного процесса у больных атопическим дерматитом, а его пероральный приём пролонгирует ремиссию. Современные данные не позволяют точно обозначить роль кальциферола в патогенезе витилиго.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hernigou P., Sitbon J., Dubory A., Auregan J.C. Vitamin D history part III: the "modern times"-new questions for orthopaedic practice: deficiency, cell therapy, osteomalacia, fractures, supplementation, infections // *Int Orthop*. 2019. Vol. 43, N 7. P. 1755–1771. doi: 10.1007/s00264-019-04334-w

Таким образом, необходимы дальнейшие углубленные исследования, которые бы однозначно установили роль витамина D в патогенезе иммуновоспалительных дерматозов, что позволило бы открыть новые терапевтические перспективы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (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). Наибольший вклад распределён следующим образом: *О.А. Прутulo* — обзор литературы, подготовка и написание текста; *Д.В. Бородавкин* — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста; *Д.А. Равлюк* — обзор литературы, подготовка иллюстраций, таблиц; *Э.Ю. Бекирова*, *А.А. Петров* — работа с англоязычными литературными источниками, подготовка и написание текста.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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. *O.A. Pritulo* — literature review, preparation and writing of the text; *D.V. Borodavkin* — collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text; *D.A. Ravluk* — literature review, preparation of illustrations, tables; *E.Y. Bekirova*, *A.A. Petrov* — work with English-language literary sources, preparation and writing of the text.

2. Olina A.A., Padrul M.M., Sadykova G.K., Kobaidze E.G. The importance of Vitamin D3 in the preconception preparation and prevention complications of pregnancy // *Modern Problems Sci Education*. 2015. № 3. P. 42–42. doi: 10.17513/spno.2015.3.123–17851

3. Heaney R.P. Vitamin D in health and disease // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008. Vol. 3, N 5. P. 1535–1541. doi: 10.2215/CJN.01160308
4. Mostafa W.Z., Hegazy R.A. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: a review // *J Adv Res*. 2015. Vol. 6, N 6. P. 793–804. doi: 10.1016/j.jare.2014.01.011
5. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N Engl J Med*. 2007. Vol. 357, N 3. P. 266–281. doi: 10.1056/NEJMra070553
6. Kamangar F., Koo J., Heller M., et al. Oral Vitamin D, still a viable treatment option for psoriasis // *J Dermatol Treat*. 2013. Vol. 24, N 4. P. 261–267. doi: 10.3109/09546634.2011.643219
7. Bikle D.D., Pillai S. Vitamin D, calcium, and epidermal differentiation // *Endocr Rev*. 1993. Vol. 14, N 1. P. 3–19. doi: 10.1210/edrv-14-1-3
8. Ratnam A.V., Bikle D.D., Cho J.K. 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 enhances the calcium response of keratinocytes // *J Cell Physiol*. 1999. Vol. 178, N 2. P. 188–196. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(199902)178:2<188::AID-JCP8>3.0.CO;2-4
9. Pillai S., Bikle D.D., Su M.J., et al. 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 upregulates the phosphatidylinositol signaling pathway in human keratinocytes by increasing phospholipase C levels // *J Clin Invest*. 1995. Vol. 96, N 1. P. 602–609. doi: 10.1172/JCI118075
10. Tu C.L., Chang W., Bikle D.D. The extracellular calcium-sensing receptor is required for calcium-induced differentiation in human keratinocytes // *J Biol Chem*. 2001. Vol. 276, N 44. P. 41079–41085. doi: 10.1074/jbc.M10712220
11. Oda Y., Uchida Y., Moradian S., et al. Vitamin D receptor and coactivators SRC2 and 3 regulate epidermis-specific sphingolipid production and permeability barrier formation // *J Invest Dermatol*. 2009. Vol. 129, N 6. P. 1367–1378. doi: 10.1038/jid.2008.380
12. Schaubert J., Dorschner R.A., Coda A.B., et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a Vitamin D-dependent mechanism // *J Clin Invest*. 2007. Vol. 117, N 3. P. 803–811. doi: 10.1172/JCI30142
13. Van Etten E., Decallonne B., Verlinden L., et al. Analogs of 1 α , 25-Dihydroxy Vitamin D3 as pluripotent immunomodulators // *J Cell Biochem*. 2003. Vol. 88, N 2. P. 223–226. doi: 10.1002/jcb.10329
14. Gilhar A., Etzioni A., Paus R. Alopecia areata // *N Engl J Med*. 2012. Vol. 366, N 16. P. 1515–1525. doi: 10.1056/NEJMra1103442
15. Pourzand C., Albierti-Borges A., Raczek N.N. Shedding a new light on skin aging, iron- and redox-homeostasis and emerging natural antioxidants // *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol. 11, N 3. P. 471. doi: 10.3390/antiox11030471
16. Lee J., Youn J.I. The photoprotective effect of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on ultraviolet light B-induced damage in keratinocyte and its mechanism of action // *J Dermatol Sci*. 1998. Vol. 18, N 1. P. 11–18. doi: 10.1016/s0923-1811(98)00015-2
17. Wong G., Gupta R., Dixon K.M., et al. 1,25-Dihydroxy Vitamin D and three low-calcemic analogs decrease UV-induced DNA damage via the rapid response pathway // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004. Vol. 89-90, N 1-5. P. 567–570. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.072
18. De Haes P., Garmyn M., Degreef H., et al. 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 inhibits ultraviolet B-induced apoptosis, Jun kinase activation, and interleukin-6 production in primary human keratinocytes // *J Cell Biochem*. 2003. Vol. 89, N 4. P. 663–673. doi: 10.1002/jcb.10540
19. Dixon K.M., Deo S.S., Wong G., et al. Skin cancer prevention: a possible role of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 and its analogs // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005. Vol. 97, N 1-2. P. 137–143. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.006
20. Dixon K.M., Deo S.S., Norman A.W., et al. In vivo relevance for photoprotection by the Vitamin D rapid response pathway // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007. Vol. 103, N 3-5. P. 451–456. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.11.016
21. Gupta R., Dixon K.M., Deo S.S., et al. Photoprotection by 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 is associated with an increase in p53 and a decrease in nitric oxide products // *J Invest Dermatol*. 2007. Vol. 127, N 3. P. 707–715. doi: 10.1038/sj.jid.5700597
22. Revelli A., Massobrio M., Tesarik J. Nongenomic effects of 1 α ,25-Dihydroxy Vitamin D(3) // *Trends Endocrinol Metab*. 1998. Vol. 9, N 10. P. 419–427. doi: 10.1016/s1043-2760(98)00100-3
23. Hanada K., Sawamura D., Nakano H., Hashimoto I. Possible role of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3-induced metallothionein in photoprotection against UVB injury in mouse skin and cultured rat keratinocytes // *J Dermatol Sci*. 1995. Vol. 9, N 3. P. 203–208. doi: 10.1016/0923-1811(94)00378-r
24. Amor K.T., Rashid R.M., Mirmirani P. Does D matter? The role of Vitamin D in hair disorders and hair follicle cycling // *Dermatol Online J*. 2010. Vol. 16, N 2. P. 3. doi: 10.1016/s1043-2760(98)00100-3
25. Gombart A.F., Borregaard N., Koeffler H.P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the Vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-DihydroxyVitamin D3 // *FASEB J*. 2005. Vol. 19, N 9. P. 1067–1077. doi: 10.1096/fj.04-3284com
26. Heilborn J.D., Nilsson M.F., Kratz G., et al. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium // *J Invest Dermatol*. 2003. Vol. 120, N 3. P. 379–389. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12069.x
27. Weber G., Heilborn J.D., Jimenez C.I., et al. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin // *J Invest Dermatol*. 2005. Vol. 124, N 5. P. 1080–1082. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23687.x
28. Furue M., Kadono T. Psoriasis: behind the scenes // *J Dermatol*. 2016. Vol. 43, N 1. P. 4–8. doi: 10.1111/1346-8138.13186
29. Dei-Cas I., Giliberto F., Luce L., et al. Metagenomic analysis of gut microbiota in non-treated plaque psoriasis patients stratified by disease severity: development of a new Psoriasis-Microbiome Index // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 12754. doi: 10.1038/s41598-020-69537-3
30. Orgaz-Molina J., Buendía-Eisman A., Arrabal-Polo M.A., et al. Deficiency of serum concentration of 25-Hydroxy Vitamin D in psoriatic patients: a case-control study // *J Am Acad Dermatol*. 2012. Vol. 67, N 5. P. 931–938. doi: 10.1016/j.jaad.2012.01.040
31. Wilson P.B. Serum 25-Hydroxy Vitamin D status in individuals with psoriasis in the general population // *Endocrine*. 2013. Vol. 44, N 2. P. 537–539. doi: 10.1007/s12020-013-9989-8
32. Zuchi M.F., de Azevedo P.O., Tanaka A.A., et al. Serum levels of 25-Hydroxy Vitamin D in psoriatic patients // *An Bras Dermatol*. 2015. Vol. 90, N 3. P. 430–432. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153524
33. Maleki M., Nahidi Y., Azizahari S., et al. Serum 25-OH Vitamin D level in psoriatic patients and comparison with control subjects // *J Cutan Med Surg*. 2016. Vol. 20, N 3. P. 207–210. doi: 10.1177/1203475415622207

- 34.** Bergler-Czop B., Brzezińska-Wcisło L. Serum Vitamin D level — the effect on the clinical course of psoriasis // *Postepy Dermatol Alergol.* 2016. Vol. 33, N 6. P. 445–449. doi: 10.5114/ada.2016.63883
- 35.** Bergler-Czop B., Brzezińska-Wcisło L. Serum Vitamin D level — the effect on the clinical course of psoriasis // *Postepy Dermatol Alergol.* 2016. Vol. 33, N 6. P. 445–449. doi: 10.5114/ada.2016.63883
- 36.** Cai Y., Fleming C., Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis // *Cell Mol Immunol.* 2012. Vol. 9, N 4. P. 302–309. doi: 10.1038/cmi.2012.15
- 37.** Lee Y.H., Song G.G. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and psoriasis, and correlation with disease severity: a meta-analysis // *Clin Exp Dermatol.* 2018. Vol. 43, N 5. P. 529–535. doi: 10.1111/ced.13381
- 38.** Branisteanu D.E., Cojocar C., Diaconu R., et al. Update on the etiopathogenesis of psoriasis (Review) // *Exp Ther Med.* 2022. Vol. 23, N 3. P. 201. doi: 10.3892/etm.2022.11124
- 39.** Wadhwa B., Relhan V., Goel K., et al. Vitamin D and skin diseases: a review // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015. Vol. 81, N 4. P. 344–355. doi: 10.4103/0378-6323.159928
- 40.** Peric M., Koglin S., Dombrowski Y., et al. Vitamin D analog differentially control antimicrobial peptide/"alarmin" expression in psoriasis // *PLoS One.* 2009. Vol. 4, N 7. P. e6340. doi: 10.1371/journal.pone.0006340
- 41.** Ng J.C., Yew Y.W. Effect of Vitamin D serum levels and supplementation on atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis // *Am J Clin Dermatol.* 2022. Vol. 23, N 3. P. 267–275. doi: 10.1007/s40257-022-00677-0
- 42.** Fu H., Li Y., Huang H., Wang D. Serum Vitamin D level and efficacy of Vitamin D supplementation in children with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis // *Comput Math Methods Med.* 2022. Vol. 2022. P. 9407888. doi: 10.1155/2022/9407888
- 43.** Hattangdi-Haridas S.R., Lanham-New S.A., Wong W.H., et al. Vitamin D deficiency and effects of Vitamin D supplementation on disease severity in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis in adults and children // *Nutrients.* 2019. Vol. 11, N 8. P. 1854. doi: 10.3390/nu11081854
- 44.** Bergqvist C., Ezzedine K. Vitiligo: a focus on pathogenesis and its therapeutic implications // *J Dermatol.* 2021. Vol. 48, N 3. P. 252–270. doi: 10.1111/1346-8138.15743
- 45.** Al Ghamdi K., Kumar A., Moussa N. The role of Vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013. Vol. 79, N 6. P. 750–758. doi: 10.4103/0378-6323.120720
- 46.** Frisoli M.L., Essien K., Harris J.E. Vitiligo: mechanisms of pathogenesis and treatment // *Annu Rev Immunol.* 2020. Vol. 38. P. 621–648. doi: 10.1146/annurev-immunol-100919-023531
- 47.** Mahmmod Z., Ismael D.K. Vitamin D deficiency in patients with vitiligo: a cross-sectional study from Basrah, Iraq // *Cureus.* 2021. Vol. 13, N 12. P. e20733. doi: 10.7759/cureus.20733
- 48.** Kim T.E., Kim S.K., Shin M.K., et al. Serum 25-Hydroxy Vitamin D levels and association of Vitamin D receptor gene polymorphisms in vitiligo // *J Korean Med Sci.* 2022. Vol. 37, N 14. P. e110. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e110
- 49.** Karagüzel G., Sakarya N.P., Bahadır S., et al. Vitamin D status and the effects of oral Vitamin D treatment in children with vitiligo: a prospective study // *Clin Nutr ESPEN.* 2016. Vol. 15. P. 28–31. doi: 10.1016/j.clnesp.2016.05.006

REFERENCES

- 1.** Hernigou P, Sitbon J, Dubory A, Auregan JC. Vitamin D history part III: the "modern times"—new questions for orthopaedic practice: deficiency, cell therapy, osteomalacia, fractures, supplementation, infections. *Int Orthop.* 2019;43(7):1755–1771. doi: 10.1007/s00264-019-04334-w
- 2.** Olina AA, Padrul MM, Sadykova GK, Kobaidze EG. The importance of Vitamin D3 in the preconception preparation and prevention complications of pregnancy. *Modern Problems Sci Education.* 2015;(3):42–42. doi: 10.17513/spno.2015.3.123-17851
- 3.** Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1535–1541. doi: 10.2215/CJN.01160308
- 4.** Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: a review. *J Adv Res.* 2015;6(6):793–804. doi: 10.1016/j.jare.2014.01.011
- 5.** Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266–281. doi: 10.1056/NEJMra070553
- 6.** Kamangar F, Koo J, Heller M, et al. Oral Vitamin D, still a viable treatment option for psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2013;24(4):261–267. doi: 10.3109/09546634.2011.643219
- 7.** Bikle DD, Pillai S. Vitamin D, calcium, and epidermal differentiation. *Endocr Rev.* 1993;14(1):3–19. doi: 10.1210/edrv-14-1-3
- 8.** Ratnam AV, Bikle DD, Cho JK. 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 enhances the calcium response of keratinocytes. *J Cell Physiol.* 1999;178(2):188–196. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(199902)178:2<188::AID-JCP8>3.0.CO;2-4
- 9.** Pillai S, Bikle DD, Su MJ, et al. 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 upregulates the phosphatidylinositol signaling pathway in human keratinocytes by increasing phospholipase C levels. *J Clin Invest.* 1995;96(1):602–609. doi: 10.1172/JCI118075
- 10.** Tu CL, Chang W, Bikle DD. The extracellular calcium-sensing receptor is required for calcium-induced differentiation in human keratinocytes. *J Biol Chem.* 2001;276(44):41079–41085. doi: 10.1074/jbc.M10712220
- 11.** Oda Y, Uchida Y, Moradian S, et al. Vitamin D receptor and coactivators SRC2 and 3 regulate epidermis-specific sphingolipid production and permeability barrier formation. *J Invest Dermatol.* 2009;129(6):1367–1378. doi: 10.1038/jid.2008.380
- 12.** Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a Vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest.* 2007;117(3):803–811. doi: 10.1172/JCI30142
- 13.** Van Etten E, Decallonne B, Verlinden L, et al. Analogs of 1 α , 25-Dihydroxy Vitamin D3 as pluripotent immunomodulators. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):223–226. doi: 10.1002/jcb.10329
- 14.** Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1515–1525. doi: 10.1056/NEJMra1103442
- 15.** Pourzand C, Albieri-Borges A, Raczek NN. Shedding a new light on skin aging, iron- and redox-homeostasis and emerging natural antioxidants. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(3):471. doi: 10.3390/antiox11030471

16. Lee J, Youn JI. The photoprotective effect of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on ultraviolet light B-induced damage in keratinocyte and its mechanism of action. *J Dermatol Sci.* 1998;18(1):11–18. doi: 10.1016/s0923-1811(98)00015-2
17. Wong G, Gupta R, Dixon KM, et al. 1,25-Dihydroxy Vitamin D and three low-calcemic analogs decrease UV-induced DNA damage via the rapid response pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89–90(1–5):567–570. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.072
18. De Haes P, Garmyn M, Degreef H, et al. 1,25-DihydroxyVitamin D3 inhibits ultraviolet B-induced apoptosis, Jun kinase activation, and interleukin-6 production in primary human keratinocytes. *J Cell Biochem.* 2003;89(4):663–673. doi: 10.1002/jcb.10540
19. Dixon KM, Deo SS, Wong G, et al. Skin cancer prevention: a possible role of 1,25dihydroxyVitamin D3 and its analogs. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97(1–2):137–143. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.006
20. Dixon KM, Deo SS, Norman AW, et al. In vivo relevance for photoprotection by the Vitamin D rapid response pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3–5):451–456. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.11.016
21. Gupta R, Dixon KM, Deo SS, et al. Photoprotection by 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 is associated with an increase in p53 and a decrease in nitric oxide products. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):707–715. doi: 10.1038/sj.jid.5700597
22. Revelli A, Massobrio M, Tesarik J. Nongenomic effects of 1alpha,25-Dihydroxy Vitamin D(3). *Trends Endocrinol Metab.* 1998;9(10):419–427. doi: 10.1016/s1043-2760(98)00100-3
23. Hanada K, Sawamura D, Nakano H, Hashimoto I. Possible role of 1,25-dihydroxyVitamin D3-induced metallothionein in photoprotection against UVB injury in mouse skin and cultured rat keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 1995;9(3):203–208. doi: 10.1016/0923-1811(94)00378-r
24. Amor KT, Rashid RM, Mirmirani P. Does D matter? The role of Vitamin D in hair disorders and hair follicle cycling. *Dermatol Online J.* 2010;16(2):3. doi: 10.1016/s1043-2760(98)00100-3
25. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the Vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-Dihydroxy Vitamin D3. *FASEB J.* 2005;19(9):1067–1077. doi: 10.1096/fj.04-3284com
26. Heilborn JD, Nilsson MF, Kratz G, et al. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. *J Invest Dermatol.* 2003;120(3):379–389. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12069.x
27. Weber G, Heilborn JD, Jimenez CI, et al. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J Invest Dermatol.* 2005;124(5):1080–1082. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23687.x
28. Furue M, Kadono T. Psoriasis: behind the scenes. *J Dermatol.* 2016;43(1):4–8. doi: 10.1111/1346-8138.13186
29. Dei-Cas I, Giliberto F, Luce L, et al. Metagenomic analysis of gut microbiota in non-treated plaque psoriasis patients stratified by disease severity: development of a new Psoriasis-Microbiome Index. *Sci Rep.* 2020;10(1):12754. doi: 10.1038/s41598-020-69537-3
30. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, et al. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyVitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):931–938. doi: 10.1016/j.jaad.2012.01.040
31. Wilson PB. Serum 25-Hydroxy Vitamin D status in individuals with psoriasis in the general population. *Endocrine.* 2013;44(2):537–539. doi: 10.1007/s12020-013-9989-8
32. Zuchi MF, de Azevedo PO, Tanaka AA, et al. Serum levels of 25-Hydroxy Vitamin D in psoriatic patients. *An Bras Dermatol.* 2015;90(3):430–432. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153524
33. Maleki M, Nahidi Y, Azizahari S, et al. Serum 25-OH Vitamin D level in psoriatic patients and comparison with control subjects. *J Cutan Med Surg.* 2016;20(3):207–210. doi: 10.1177/1203475415622207
34. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Serum Vitamin D level — the effect on the clinical course of psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33(6):445–449. doi: 10.5114/ada.2016.63883
35. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Serum Vitamin D level — the effect on the clinical course of psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33(6):445–449. doi: 10.5114/ada.2016.63883
36. Cai Y, Fleming C, Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Cell Mol Immunol.* 2012;9(4):302–309. doi: 10.1038/cmi.2012.15
37. Lee YH, Song GG. Association between circulating 25-Hydroxy Vitamin D levels and psoriasis, and correlation with disease severity: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(5):529–535. doi: 10.1111/ced.13381
38. Branisteanu DE, Cojocaru C, Diaconu R, et al. Update on the etiopathogenesis of psoriasis (Review). *Exp Ther Med.* 2022;23(3):201. doi: 10.3892/etm.2022.11124
39. Wadhwa B, Relhan V, Goel K, et al. Vitamin D and skin diseases: a review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015;81(4):344–355. doi: 10.4103/0378-6323.159928
40. Peric M, Koglin S, Dombrowski Y, et al. Vitamin D analog differentially control antimicrobial peptide/"alarmin" expression in psoriasis. *PLoS One.* 2009;4(7):123–125. doi: 10.1371/journal.pone.0006340
41. Ng JC, Yew YW. Effect of Vitamin D serum levels and supplementation on atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(3):267–275. doi: 10.1007/s40257-022-00677-0
42. Fu H, Li Y, Huang H, Wang D. Serum Vitamin D level and efficacy of Vitamin D supplementation in children with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022:9407888. doi: 10.1155/2022/9407888
43. Hattangdi-Haridas SR, Lanham-New SA, Wong WH, et al. Vitamin D deficiency and effects of Vitamin D supplementation on disease severity in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis in adults and children. *Nutrients.* 2019;11(8):1854. doi: 10.3390/nu11081854
44. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: a focus on pathogenesis and its therapeutic implications. *J Dermatol.* 2021;48(3):252–270. doi: 10.1111/1346-8138.15743
45. Al Ghamdi K, Kumar A, Moussa N. The role of Vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(6):750–758. doi: 10.4103/0378-6323.120720
46. Frisoli ML, Essien K, Harris JE. Vitiligo: mechanisms of pathogenesis and treatment. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:621–648. doi: 10.1146/annurev-immunol-100919-023531

47. Mahmmoud Z, Ismael DK. Vitamin D deficiency in patients with vitiligo: a cross-sectional study from Basrah, Iraq. *Cureus*. 2021;13(12):e20733. doi: 10.7759/cureus.20733

48. Kim TE, Kim SK, Shin MK, et al. Serum 25-Hydroxy Vitamin D levels and association of Vitamin D receptor gene polymorphisms in vitiligo. *J Korean Med Sci*. 2022;37(14):e110. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e110

49. Karagüzel G, Sakarya NP, Bahadır S, et al. Vitamin D status and the effects of oral Vitamin D treatment in children with vitiligo: a prospective study. *Clin Nutr ESPEN*. 2016;15:28–31. doi: 10.1016/j.clnesp.2016.05.006

ОБ АВТОРАХ

* **Бородавкин Дмитрий Витальевич**, ассистент;
адрес: Россия, 294006, Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2312-3364>;
eLibrary SPIN: 9896-8142;
e-mail: borodavkind@yandex.ru

Прицуло Ольга Александровна, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6515-1924>;
eLibrary SPIN: 2988-8463;
e-mail: 55550256@mail.ru

Равлюк Дарья Александровна, к.м.н.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4280-0148>;
eLibrary SPIN: 5552-2313;
e-mail: darya-ravluk@mail.ru

Бекирова Эльвира Юсуфовна, к.м.н.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4097-2376>;
eLibrary SPIN: 3654-4925;
e-mail: elvira8300@mail.ru

Петров Алексей Андреевич, аспирант;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4533-2415>;
eLibrary SPIN: 6070-2810;
e-mail: ya.alexey2312@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS' INFO

* **Dmitri V. Borodavkin**, Assistant Professor;
address: 5/7 Lenin blvd, 294006, Simferopol, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2312-3364>;
eLibrary SPIN: 9896-8142;
e-mail: borodavkind@yandex.ru

Olga A. Pritulo, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6515-1924>;
eLibrary SPIN: 2988-8463;
e-mail: 55550256@mail.ru

Darya A. Ravlyuk, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4280-0148>;
eLibrary SPIN: 5552-2313;
e-mail: darya-ravluk@mail.ru

Elvira Y. Bekirova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4097-2376>;
eLibrary SPIN: 3654-4925;
e-mail: elvira8300@mail.ru

Alexey A. Petrov, Graduate Student;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4533-2415>;
eLibrary SPIN: 6070-2810;
e-mail: ya.alexey2312@yandex.ru

* The author responsible for the correspondence

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111808>

Новости

Хроника Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова (МОДВ основано 4 октября 1891 г.) Бюллетень заседания МОДВ № 1140

А.Б. Яковлев¹, И.С. Максимов²

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

17 ноября 2020 года состоялось 1140-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова.

На заседании, которое проходило в онлайн-формате, присутствовало 92 участника. В члены МОДВ были приняты 5 кандидатов.

В клинической повестке дня заседания рассматривались случаи подострой (диссеминированной) кожной красной волчанки и реакции на татуировку в виде псевдолимфомы кожи. Интерес наблюдения диссеминированной красной волчанки заключался в трудностях диагностики из-за её сочетания с синдромом Шёгрена, длительной истории заболевания, тяжести кожного процесса и особенностей подбора адекватной лекарственной терапии. Анализ случая развития псевдолимфомы как реакции на татуировку у пациента с atopическим дерматитом помог приблизиться к более точному пониманию клинических и патогенетических аспектов данного процесса: вероятно, в основе патофизиологической реакции лежит реакция на инородное тело, что роднит данное заболевание с саркоидозом.

В научной повестке дня заседания сообщалось о преимуществах использования фотодинамической терапии при Т-клеточных лимфомах кожи, таких как хорошие косметические результаты; неинвазивный характер процедуры; селективность; низкий риск токсичности; незначительная светочувствительность; низкий канцерогенный потенциал. В другом докладе — о применении блокаторов сигнальных путей в терапии псориаза — были приведены результаты открытого неконтролируемого проспективного клинического исследования эффективности апремиласта в терапии среднетяжёлого и тяжёлого течения псориаза.

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 № 1140 // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 4. С. 333–336. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111808>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111808>

News

Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Dermatovenerology and Cosmetology Society (MDCS was founded on October 4, 1891) Bulletin of the MSDC № 1140

Alexey B. Yakovlev¹, Ivan S. Maximov²

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

On November 17, 2020, the 1140th meeting was held in on-line format.

In total there were 92 participants. Five people were accepted as members of the MDCS.

The clinical agenda of the meeting considered cases of subacute (disseminated) cutaneous lupus erythematosus and reactions to tattooing in the form of pseudolymphoma of the skin. The interest of observing disseminated lupus erythematosus was in the difficulties of diagnosis due to its combination with Sjogren's syndrome, a long history of the disease, the severity of the skin process and the peculiarities of the selection of adequate drug therapy. Analysis of the case of pseudolymphoma development as a reaction to a tattoo in a patient with atopic dermatitis helped to approach a more accurate understanding of the clinical and pathogenetic aspects of this process: probably, the pathophysiological reaction is based on a reaction to a foreign body, which makes this disease related to sarcoidosis.

The scientific agenda of the meeting reported on the advantages of using photodynamic therapy for skin T-cell lymphomas, such as good cosmetic results; non-invasive nature of the procedure; selectivity; low risk of toxicity; low photosensitivity; low carcinogenic potential. In another report — on the use of signaling pathway blockers in the treatment of psoriasis — the results of an open uncontrolled prospective clinical study of the effectiveness of apremilast in the treatment of moderate and severe psoriasis were presented.

Keywords: MDCS; chronicle; history.

For citation:

Yakovlev AB, Maximov IS. Chronicles of A.I. Pospelov Moscow Dermatovenerology and Cosmetology Society (MDCS was founded on October 4, 1891). Bulletin of the MDCS N 1140. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(4):333–336. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111808>

Received: 14.07.2022

Accepted: 30.08.2022

Published: 09.09.2022

ОТ РЕДАКЦИИ

17 ноября 2020 года состоялось 1140-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов им. А.И. Пospelова.

В связи с ухудшением эпидемиологической обстановки заседание проводилось в удалённом формате.

На заседании присутствовало 92 участника.

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

По традиции перед началом клинической части проведён приём новых членов МОДВ. На членство в МОДВ было подано 5 заявлений от ординаторов московских дерматовенерологических кафедр (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, МГМСУ им. А.И. Евдокимова). Открытым голосованием все кандидаты единогласно приняты в члены МОДВ.

В Повестке дня заседания:

1. Клинические случаи:

Подострая (диссеминированная) кожная красная волчанка (Хорькова А.Д., Теплюк Н.П., Шестакова Л.А.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова);

Псевдолимфома кожи как реакция на татуировку (Молочаева Д.Л., Грабовская О.В., Теплюк Н.П.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).

2. Научные доклады:

Фотодинамическая терапия в лечении Т-клеточных лимфом кожи (Амшинская Д.Р., Олисова О.Ю.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова);

Применение блокаторов сигнальных путей в терапии псориаза (Артамонова О.Г.; ГНЦ дерматовенерологии и косметологии).

КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ПОВЕСТКИ ДНЯ ЗАСЕДАНИЯ

Подострая (диссеминированная) кожная красная волчанка

(Хорькова А.Д., Теплюк Н.П., Шестакова Л.А.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Красная волчанка (эритематоз) — мультифакториальное аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани с поражением кожи и высоким потенциалом поражения различных органов и систем, выраженной фоточувствительностью.

Кожная форма эритематоза представляет область интересов врачей-дерматовенерологов. В его диагностике важное значение имеет выявление комплекса антинуклеарных антител, специфических патоморфологических признаков эритематоза, а также дополнительные методы исследования, в частности прямая реакция иммунофлюоресценции.

Авторами представлен клинический случай пациентки в возрасте 69 лет с подострой (диссеминированной) кожной красной волчанкой в сочетании с синдромом Шёгрена с признаками системности. При постановке диагноза опирались на клинические проявления, результаты патоморфологического исследования, прямой реакции иммунофлюоресценции, исследования на антинуклеарные антитела.

Пациентка находилась в стационаре и получала антигистаминные препараты, терапию системными глюкокортикостероидами, хинолиновыми производными, местное лечение топическими стероидными мазями и корригирующую терапию.

В результате лечения получено выраженное клиническое улучшение со стороны кожного процесса.

Интерес данного наблюдения заключается в трудностях диагностики из-за сочетания двух аутоиммунных заболеваний, длительной истории заболевания, тяжести кожного процесса и особенностей подбора адекватной лекарственной терапии.

Псевдолимфома кожи как реакция на татуировку

(Молочаева Д.Л., Грабовская О.В., Теплюк Н.П.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Доклад представлял собой описание клинического случая развития псевдолимфомы — доброкачественной лимфоплазии кожи — как реакции на татуировку у пациента с атопическим дерматитом.

В теоретической части была собрана актуальная на сегодняшний день информация о доброкачественной лимфоплазии. Несмотря на то, что татуировки — достаточно распространённое явление, в медицинской литературе описано не так много аналогичных клинических случаев, что придавало докладу особый интерес, поскольку анализ каждого нового подобного клинического случая помогает приблизиться к более точному пониманию клинических и патогенетических аспектов данного процесса.

В основе патофизиологической реакции при доброкачественной лимфоплазии, по-видимому, лежит реакция на инородное тело, что роднит данное заболевание с саркоидозом.

В целом для лимфоплазий характерна определённая диссоциация между «злокачественной» гистологической картиной и доброкачественным течением дерматоза.

НАУЧНЫЕ ДОКЛАДЫ

Фотодинамическая терапия в лечении Т-клеточных лимфом кожи

(Амшинская Д.Р., Олисова О.Ю.; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Т-клеточные лимфомы кожи — клинически и морфологически гетерогенная группа злокачественных

опухолей кожи, обусловленных моноклональной пролиферацией в коже клеток лимфоидной ткани. Грибовидный микоз является наиболее распространённой формой кожной Т-клеточной лимфомы и составляет 1% всех неходжкинских лимфом, 50% первичных лимфом кожи и 65% кожных Т-клеточных лимфом.

Заболеваемость Т-клеточными лимфомами резко увеличилась в период с 1973 по 2002 г., составив в структуре всех неходжкинских лимфом 3,4%.

Заболевание, как правило, прогрессирует медленно и хорошо поддаётся лечению, однако всё чаще встречаются формы с агрессивным течением и плохим прогнозом при несвоевременной диагностике.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — это современная неинвазивная форма терапии, используемая для лечения онкологических и неонкологических заболеваний. В основе ФДТ лежит местное или системное применение светочувствительного соединения — фотосенсибилизатора, которое накапливается в патологических тканях. Молекулы фотосенсибилизатора поглощают свет соответствующей длины волны, инициируя процессы активации, ведущие к селективному разрушению неподходящих или патологических клеток, с выделением синглетного кислорода. Все компоненты тесно связаны между собой: световую энергию фоточувствительный агент транспортирует к молекулярному кислороду, который является источником активных форм, обеспечивающих терапевтический эффект ФДТ. При поглощении света фотосенсибилизатор переходит из основного состояния в возбуждённое — синглетное. В данной форме возможно несколько вариантов трансформации фотосенсибилизатора: в одном случае он подвергается распаду с последующей флуоресценцией, применяемой для детекции клеток-мишеней, в другом — конверсия спина электрона в триплетное состояние позволяет переносить энергию света на молекулярный кислород, благодаря чему достигается лечебный эффект. Данный процесс осуществляется за счёт реакций двух типов. Реакция I типа: возбуждённая молекула фотосенсибилизатора путём протонного переноса формирует

радикалы, взаимодействующие с кислородом; реакция II типа: фотосенсибилизатор непосредственно реагирует с кислородом, и в последующем образуются его синглетные формы, а также гидроксильный радикал и супероксид.

Преимущества использования ФДТ при Т-клеточных лимфомах кожи: хорошие косметические результаты; неинвазивный характер; селективность; низкий риск токсичности; незначительная светочувствительность; низкий канцерогенный потенциал.

Однако протоколы лечения грибовидного микоза при помощи фотодинамической терапии всё ещё не разработаны, что требует дальнейшего изучения.

Применение блокаторов сигнальных путей в терапии псориаза

(Артамонова О.Г.; ГНЦ дерматовенерологии и косметологии)

В докладе приведены результаты открытого неконтролируемого проспективного клинического исследования эффективности апремиласта — ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа — в терапии среднетяжёлого и тяжёлого псориаза (ФГБУ ГНЦДК – ЦНИКВИ Минздрава РФ). В исследование были включены 34 пациента с псориазом обыкновенным в возрасте от 21 года до 65 лет (средний возраст $38,7 \pm 12,1$ года), в том числе 25 (73,5%) мужчин и 9 (26,5%) женщин. Клиническая оценка эффективности апремиласта проводилась с помощью индекса распространённости и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Первые клинические эффекты от использования апремиласта были зафиксированы уже на второй неделе таргетной терапии, что проявлялось изменением параметров PASI на 50% от исходного значения у 3/34 обследуемых пациентов; достижение индексов PASI 75 и PASI 90, характеризующих высокую эффективность проводимого лечения, регистрировалось с 6-й и 10-й недели у 9 и 3% пациентов соответственно.

Приведена серия клинических наблюдений пациентов, получавших терапию апремиластом с различной эффективностью.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111836>

Фотогалерея. Гнойный гидраденит (инверсные акне)

Н.П. Теплюк, А.С. Пирогова

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Гнойный гидраденит (инверсные акне) — хроническое воспалительное заболевание волосяного фолликула, патогенез которого включает фолликулярную окклюзию с последующим воспалением и разрушением придатков кожи, локализующихся в зонах, содержащих апокринные потовые железы. Гнойный гидраденит клинически многолик и демонстрирует широкий спектр морфологических элементов сыпи на разных стадиях эволюции, различной локализации и степени тяжести. Для определения степени тяжести заболевания традиционно используется стадирование по Хёрли, где стадия I соответствует лёгкой форме заболевания, а стадии II и III — средней и тяжёлой степени соответственно. Согласно классификации 2015 года Van Der Zee и Jemec, выделяется 6 фенотипов гнойного гидраденита: привычный тип, вариант по типу фрикционного фурункула, вариант по типу рубцующегося фолликулита, конглобатный тип, синдромальный тип, эктопический тип.

Предлагаем публикацию фотогалереи по данной проблеме.

Ключевые слова: инверсные акне; гнойный гидраденит; конглобатные акне; PASH-синдром; фотогалерея.

Для цитирования:

Теплюк Н.П., Пирогова А.С. Фотогалерея. Гнойный гидраденит (инверсные акне) // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 4. С. 337–340. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111836>

Рукопись получена: 01.08.2022

Рукопись одобрена: 30.08.2022

Опубликована: 09.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111836>

Photogallery. Hidradenitis suppurativa (acne inversa)

Natalia P. Teplyuk, Anna S. Pirogova

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

ABSTRACT

Hidradenitis suppurativa (acne inversa) is a chronic, inflammatory, primary follicular disease triggered by follicular occlusion with subsequent inflammation and destruction of the skin appendage, affecting hair follicles located in apocrine gland-bearing body areas. Clinical presentation of hidradenitis suppurativa is extremely variable showing a wide spectrum of cutaneous lesions in different stages of evolution, different pattern of distribution and grades of severity. Traditionally for severity staging the Hurley clinical grading system has been used where stage I stands for mild disease while stage II and III for moderate and severe stages respectively. 2015 classification of Van Der Zee and Jemec proposed 6 phenotypes of hidradenitis suppurativa: regular type, frictional furuncle type, scarring folliculitis type, conglobata type, syndromic type, ectopic type.

We present a photogallery on this problem.

Keywords: acne inversa; hidradenitis suppurativa; acne conglobate; PASH-syndrome; photogallery.

For citation:

Teplyuk NP, Pirogova AS. Photogallery. Hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(4):337–340. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111836>

Received: 01.08.2022

Accepted: 30.08.2022

Published: 09.09.2022



Рис. 1. Пациент Б., 26 лет. Диагноз: «Гнойный гидраденит молочных желёз, стадия Хёрли I, привычный тип». Поражение молочных желёз характерно для пациентов женского пола. Видны немногочисленные воспалительные папулы и узлы («слепые» фурункулы) без рубцевания и формирования свищевых ходов.

Fig. 1. Patient B., 26 years old. Diagnosis: "Mammary hidradenitis suppurativa, Hurley stage I, regular type". Breast involvement is common in women. Single inflammatory papules and nodules ("blind" boils) are present without sinus tracts and cicatrization.



Рис. 2. Пациент Н., 46 лет. Диагноз: «Гнойный гидраденит подмышечных областей, стадия Хёрли II, привычный тип». Исход хронического воспаления: изъязвленные узлы с грануляционной тканью (пиогенные гранулёмы).

Fig. 2. Diagnosis: "Hidradenitis suppurativa, Hurley stage II, regular type". Outcome of chronic inflammation: ulcerative nodules showing granulation tissue (pyogenic granulomas).



Рис. 3. Пациент А., 52 года. Диагноз: «Гнойный гидраденит подмышечной области, стадия Хёрли III, привычный тип». Характерно диффузное сливное поражение кожи с множественными взаимосвязанными между собой свищевыми ходами. Участков здоровой кожи в зоне поражения практически нет.

Fig. 3. Patient A., 52 years old. Diagnosis: "Hidradenitis suppurativa of the left axilla, Hurley stage III, regular type". Diffuse involvement with multiple interconnected sinus tracts. No healthy skin area in the affected region.



Рис. 4. Пациент С., 31 год. Диагноз: «Гнойный гидраденит паховой области и промежности, стадия Хёрли III, привычный тип». Обращает на себя внимание серозно-гнойное отделяемое из дренирующего свищевого хода.

Fig. 4. Patient S., 31 years old. Diagnosis: "Hidradenitis suppurativa, groin and perineum involvement, Hurley stage III, regular type". Sero-purulent discharge from a draining sinus.



Рис. 5. Пациент Ч., 54 года. Диагноз: «Гнойный гидраденит, вариант по типу фрикционного фурункулёза». Поражение типичных областей и зон, подверженных усиленному трению: живот, бёдра, ягодицы. Развивается у пациентов с избыточной массой тела. На фотографии видны фолликулярные папулы, пустулы и характерные циркулярные атрофические рубцы.

Fig. 5. Patient Ch., 54 years old. Diagnosis: "Hidradenitis suppurativa, frictional furuncle type". In addition to typical areas involvement of sites exposed to enhanced friction abdomen, thighs, buttocks. Usually overweight patients. The photograph shows follicular papules, pustules and characteristic circinate atrophic scars.



Рис. 6. Пациент Я., 31 год. Диагноз: «Гнойный гидраденит, стадия Хёрли II, эктопический тип». Помимо вовлечения типичных зон (паховые, подмышечные области), поражено лицо. На фотографии виден патогномоничный для заболевания шнуровидный гипертрофический рубец.

Fig. 6. Patient Ya., 31 years old. Diagnosis: "Hidradenitis suppurativa, Hurley stage II, ectopic type". Face involvement in addition to typical areas (groin, axillary areas). The photograph shows pathognomonic rope-like hypertrophic scar.



Рис. 7. Тот же пациент (см. рис. 6 и 8). В пользу диагноза гнойного гидраденита лица свидетельствуют наличие двойных открытых псевдокомедонов, мостовидных рубцов и резистентность к терапии системными ретиноидами (изотретиноин) в дозировке 0,8 мг/кг в течение 2 лет.

Fig. 7. The same patient (see figures 6 and 8). Diagnosis of face hidradenitis suppurativa is based upon the presence of double-ended pseudocomedones, bridging scars and resistance to systemic retinoids (isotretinoin) at 0.8 mg/kg dosage for 2 years.



Рис. 8. Тот же пациент (см. рис. 6 и 7). Дерматоскопия подмышечной области. Практически патогномоничный для гнойного гидраденита морфологический элемент — двойной открытый псевдокомедон. Признак длительного течения заболевания. Закрытые комедоны при гнойном гидрадените не встречаются.

Fig. 8. The same patient (see figures 6 and 7). Dermoscopy of the axillary region. Double-ended pseudocomedones are considered a pathognomonic clinical sign of hidradenitis suppurativa. These signs usually appear in long-lasting disease. Closed comedones are never present in areas of hidradenitis suppurativa.



Рис. 9. Пациент Б., 23 года. Диагноз: «Гнойный гидраденит, стадия Хёрли III, конглобатный тип. Синдром фолликулярной окклюзии». Поражение подмышечных областей с ограничением подвижности верхних конечностей в результате массивного рубцевания. Сопутствующее состояние: конглобатные акне с формированием келоидных рубцов на груди и спине.

Fig. 9. Patient B., 23 years old. Diagnosis: "Hidradenitis suppurativa, Hurley stage III, conglobata type. Follicular occlusion syndrome". Axillary involvement with severe scarring and limitation of arm mobility. Concomitant diagnosis: acne conglobata with keloids as an outcome on the chest and back.



Рис. 10. Пациент П., 27 лет. Диагноз: «Гнойный гидраденит, вариант по типу рубцующегося фолликулита». Данный тип характеризуется наличием преимущественно фолликулярных папул и пустул, множественных атрофических рубцов. Формирование свищевых ходов и абсцессов нехарактерно, все элементы сыпи мелкие и поверхностные.

Fig. 10. Patient P., 27 years old. Diagnosis: "Hidradenitis suppurativa, scarring folliculitis type". Predominantly follicular papules and pustules, multiple atrophic scars. The formation of sinus tracts and abscesses is unusual, all lesions are small and superficial.



Рис. 11. Пациент М., 44 года. Диагноз: «Гнойный гидраденит, стадия Хёрли II, синдром PASH». Один из пяти синдромальных типов гнойного гидраденита наряду с PAPASH, PASS, PsAPASH и SAPHO синдромами. PASH-синдром включает гангренозную пиодермию, гнойный гидраденит и конглобатные акне.

Fig. 11. Patient M., 44 years old. Diagnosis: "Hidradenitis suppurativa, Hurley stage II, PASH syndrome". One of the 5 types of syndromic hidradenitis suppurativa along with PAPASH, PASS, PsAPASH and SAPHO syndromes. PASH syndrome includes pyoderma gangrenosum, hidradenitis suppurativa and acne conglobata.