

CONSILIUM MEDICUM

Том 24, №8, 2022

VOL. 24, No. 8, 2022

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ДЕРМАТОЛОГИЯ DERMATOLOGY

■ Фолликулярный дискератоз Дарье

■ Зуд у пациентов онкологического профиля как полиэтиологический симптом

■ Синдром Парри–Ромберга: клинический случай редкого заболевания

■ Проблема зуда волосистой части головы

■ Тотальная алопеция и сосудистая мальформация

■ Дерматофибросаркома выбухающая в дерматологической практике

■ Определение ключевых прогностических факторов развития рецидива акне после терапии системным изотретиноином

■ Экспрессия гена *TLR9* в иммунных клетках пациентов с псориатической болезнью

■ Дерматологические маски гистиоцитоза из клеток Лангерганса

■ Неполная форма RAPA-синдрома, генетически детерминированный вариант в гене *PSTPIP1*

■ Грибковая сенсibilизация у пациентов с тяжелым atopическим дерматитом как отдельный фенотип

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,
чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2022, том 24, №8

Адаскевич Владимир Петрович,
д.м.н., профессор, Витебский
государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет,
Витебск, Республика Беларусь

Корсунская Ирина Марковна,
д.м.н., профессор, Центр теоретических
проблем физико-химической
фармакологии, Москва, Россия

Олисова Ольга Юрьевна,
д.м.н., профессор, Первый Московский
государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Тамразова Ольга Борисовна,
д.м.н., профессор, Российский университет
дружбы народов, Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 28 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: consilium.orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2022 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Радугапринт»

117105, Москва,

Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 24, NO. 8, 2022

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding
Member of the Russian Academy
of Sciences, Sechenov First Moscow
State Medical University
(Sechenov University),
Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2022, Volume 24, No. 8

Uladzimir P. Adaskevich,

M.D., Ph.D., Professor, Vitebsk State Order
of Peoples' Friendship Medical University,
Vitebsk, Republic of Belarus

Irina M. Korsunskaya,

M.D., Ph.D., Professor, Center
for Theoretical Problems
of Physico-Chemical Pharmacology,
Moscow, Russia

Olga Iu. Olisova,

M.D., Ph.D., Professor, Sechenov First
Moscow State Medical University
(Sechenov University),
Moscow, Russia

Olga B. Tamrazova,

M.D., Ph.D., Professor, People's Friendship
University of Russia (RUDN University),
Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 28 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines
and the publishing agreement before submitting an article:

consilium.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide
with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes
no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication
and distribution of this practical edition are allowed without content
rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited
without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2022.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Phone: +7 [495] 098-03-59

Subscription:
subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 [495] 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science Editor:
Yulia Astrakhantseva

Literary editor-proofreader:
Mariia Manziuk

Design and layout:
Sergey Sirotn

Printing House:
Radugaprint
28A Varshavskoe hw,
Moscow, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Борзова Е.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Драпкина О.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Сычёв Д.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Омск)
Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Погожева А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адашкевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., к.м.н. (Москва)
Лысенко Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Артамонова Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Каприн А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Колядина И.В., профессор, д.м.н. (Москва)

Огнерубов Н.А., профессор, д.м.н. (Тамбов)
Поддубная И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семиглазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семитко С.П., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Дедев И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oksana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOVENEROLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
Aida G. Gadzhigorieva, MD, PhD (Moscow, Russia)
Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid B. Likhтерman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, PhD (Moscow, Russia)
Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)

Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOVASCULAR SURGERY

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

	ОБЗОР
Фолликулярный дискератоз Дарье В.П. Адаскевич	497
	ОБЗОР
Зуд у пациентов онкологического профиля как полиэтиологический симптом А.В. Миченко, А.Н. Львов, Л.С. Круглова, Д.В. Романов, Е.А. Кузьма	504
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Синдром Парри–Ромберга: клинический случай редкого заболевания Ю.Н. Перламутров, С.Б. Волкова, К.Б. Ольховская, Т.А. Годзенко	511
	ОБЗОР
Проблема зуда волосистой части головы К.В. Каткова, К.Т. Плиева, Е.В. Денисова, О.В. Жукова, И.М. Корсунская	516
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Тотальная алопеция и сосудистая мальформация: случайная ассоциация или прогностический фактор? И.Ю. Голоусенко, А.М. Соловьев, Ф.А. Соловьев	520
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Дерматофибросаркома взрывающаяся в дерматологической практике. Клинический случай М.А. Катина, О.В. Лесничая, Н.В. Рязанова	523
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Определение ключевых прогностических факторов развития рецидива акне после терапии системным изотретиноином Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская, А.М. Соловьев, А.О. Ляпон	529
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Экспрессия гена <i>TLR9</i> в иммунных клетках пациентов с псориатической болезнью С.Н. Чебышева, В.В. Соболев, Е.В. Денисова, А.Г. Соболева, Н.А. Геппе, И.М. Корсунская	537
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Дерматологические маски гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Клинический случай Т.С. Бельшева, Т.Т. Валиев, Н.Н. Мурашкин	541
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Неполная форма РАРА-синдрома, генетически детерминированный вариант в гене <i>PSTPIP1</i>. Клинический случай Д.Ш. Мачарадзе, В.А. Румянцева	547
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Грибковая сенсibilизация у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом как отдельный фенотип Д.С. Фомина, М.С. Лебедекина, А.А. Чернов, Е.А. Никитина, О.А. Мухина, В.И. Михайлова	552

Contents

	REVIEW	
Darier's follicular dyskeratosis		
Uladzimir P. Adaskevich		497
	REVIEW	
Pruritus in cancer patients as a polyetiological symptom		
Anna V. Michenko, Andrey N. Lvov, Larisa S. Kruglova, Dmitry V. Romanov, Ekaterina A. Kuzma		504
	CASE REPORT	
Syndrom Parry–Romberg: clinical case of a rare disease		
Yuri N. Perlamutrov, Svetlana B. Volkova, Kira B. Olhovskaya, Tatiana A. Godzenko		511
	REVIEW	
Itchy scalp		
Ksenia V. Katkova, Kristina T. Plieva, Elena V. Denisova, Olga V. Zhukova, Irina M. Korsunskaya		516
	ORIGINAL ARTICLE	
Total alopecia and vascular malformation: a random association or a prognostic factor?		
Igor Yu. Golousenko, Anton M. Solovyov, Fedor A. Solovev		520
	CASE REPORT	
Dermatofibrosarcoma protuberans in dermatological practice. Case report		
Maryia A. Katina, Olesya V. Lesnichaya, Natalya V. Ryazanova		523
	ORIGINAL ARTICLE	
Determination of key prognostic factors for the development of acne recurrence after systemic isotretinoin therapy		
Yuri N. Perlamutrov, Kira B. Olhovskaya, Anton M. Solovyov, Alexandra O. Lyapon		529
	ORIGINAL ARTICLE	
TLR9 gene expression in immune cells of patients with psoriasis		
Svetlana N. Chebysheva, Vladimir V. Sobolev, Elena V. Denisova, Anna G. Soboleva, Natalia A. Geppe, Irina M. Korsunskaya		537
	CASE REPORT	
Dermatologic masks of Langerhans cell histiocytosis. Case report		
Tatiana S. Belysheva, Timur T. Valiev, Nikolay N. Murashkin		541
	CASE REPORT	
PSTPIP1-associated incomplete PAPA syndrome. Case report		
Dali Sh. Macharadze, Victoria A. Rumyantseva		547
	ORIGINAL ARTICLE	
Fungal sensitization in patients with severe atopic dermatitis as a distinct phenotype		
Daria S. Fomina, Marina S. Lebedkina, Anton A. Chernov, Ekaterina A. Nikitina, Olga A. Mukhina, Valeriya I. Mikhaylova		552

Фолликулярный дискератоз Дарье

В.П. Адашкевич✉

УО «Витебский государственный медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

Аннотация

Фолликулярный дискератоз Дарье (синонимы – болезнь Дарье, болезнь Дарье–Уайта) – редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, которое относится к группе акантолитических дерматозов и характеризуется нарушением процессов ороговения с поражением кожи, ногтей, слизистых оболочек полости рта и гениталий. Болезнь Дарье вызывается мутацией в гене *ATP2A2*. Эта мутация изменяет работу насоса SERCA2 и приводит к нарушению гомеостаза кальция в кератиноцитах и снижению межклеточной адгезии. Заболевание проявляется в себорейных и интертригинозных областях коричневыми папулами с кератотической поверхностью, которые иногда сливаются в мацерированные бляшки. Типичные изменения ногтей включают красные и белые продольные полосы, заканчивающиеся V-образными выемками на свободном крае ногтевых пластин. Клиническими вариантами болезни Дарье являются буллезный, геморрагический, комедоновый и линейно-сегментарный типы, а также бородавчатый акрокератоз. Болезнь Дарье часто связана с нервно-психическими расстройствами. Обострение может вызываться суперинфекцией золотистого стафилококка или вирусом простого герпеса. Гистология при болезни Дарье характеризуется выраженным дискератозом. Для местной терапии применяются кератолитические средства, антисептическая обработка, местные кортикостероиды. Среди других методов лечения наиболее эффективны системные ретиноиды. Абляционные методы (дермабразия, CO₂-лазер, Er:YAG-лазер) эффективны на ограниченных участках.

Ключевые слова: фолликулярный дискератоз, болезнь Дарье, патогенез, клиника, диагностика, терапия

Для цитирования: Адашкевич В.П. Фолликулярный дискератоз Дарье. Consilium Medicum. 2022;24(8):497–503. DOI:10.26442/20751753.2022.8.201830

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Darier's follicular dyskeratosis

Uladzimir P. Adaskevich✉

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic Belarus

Abstract

Darier's follicular dyskeratosis (synonym: Darier's disease, Darier–White's disease) is a rare genetic disease with an autosomal dominant type of inheritance, which belongs to the group of acantholytic dermatoses and is characterized by a violation of keratinization processes with lesions of the skin, nails, mucous membranes of the oral cavity and genitals. Darier's disease is caused by a mutation in the *ATP2A2* gene. This disrupts the operation of the SERCA2 pump and leads to a violation of calcium homeostasis in keratinocytes and a decrease in intercellular adhesion. Darier's disease is manifested by brownish papules in seborrheic and intertriginous areas with a keratotic surface, which can merge into macerated plaques. Typical nail changes in Darier's disease include red and white longitudinal stripes ending in V-shaped notches on the free edge of the nail plates. Warty acrokeratosis, as well as bullous, hemorrhagic, comedonic and linear-segmental types are clinical variants of Darier's disease. Darier's disease is often associated with neuropsychiatric disorders. Exacerbation may be caused by superinfection with *Staphylococcus aureus* or by herpes simplex virus. Histology in Darier's disease is characterized by pronounced dyskeratosis. For local therapy, keratolytic agents are important, as well as antiseptic treatment to avoid superinfection. In addition, local corticosteroids are used. Among the systemic methods of treatment, the systemic retinoids are the most effective. Ablative methods of treatment (dermabrasion, CO₂ laser, Er:YAG laser) are effective in limited areas.

Keywords: follicular dyskeratosis, Darier's disease, pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy

For citation: Adaskevich UP. Darier's follicular dyskeratosis. Consilium Medicum. 2022;24(8):497–503. DOI:10.26442/20751753.2022.8.201830

Фолликулярный дискератоз Дарье – ФДД (синонимы – болезнь Дарье, фолликулярный вегетирующий дискератоз, болезнь Дарье–Уайта) – редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, относящееся к группе акантолитических дерматозов, которое характеризуется нарушением процессов ороговения и протекает с поражением кожи, ногтей, слизистых оболочек полости рта и гениталий [1].

Первые литературные упоминания о данном заболевании датируются 1889 г. и принадлежат французскому дерматологу Ferdinand-Jean Darier и профессору кафедры дерматологии Гарвардского университета James C. White, которые независимо друг от друга описали свои наблюдения случаев фолликулярного дискератоза [1, 2].

Эпидемиология

Частота встречаемости ФДД составляет от 1:100 тыс. (Дания) до 1:30 тыс. (Шотландия), расовых и гендерных различий не наблюдается. Начало заболевания в большин-

стве случаев (70%) приходится на возраст 6–20 лет с пиком в период полового созревания (11–15 лет), однако пациенты наблюдались уже в возрасте 4 и даже в 70 лет [2].

Патогенез

ФДД наследуется по аутосомно-доминантному типу с полным проникновением и вариабельной экспрессией. Спонтанные мутации зарегистрированы у 68% обследованных пациентов [3]. Заболевание вызывается патогенными мутациями в гене *ATP2A2*, на сегодняшний день зарегистрировано более 350 различных мутаций [4, 5]. Ген кодирует изоформу 2 кальциевой АТФазы саркоплазматического и эндоплазматического ретикула (SERCA2). Фермент транспортирует кальций через мембрану этих структур в просвет эндоплазматического ретикула, тем самым поддерживая низкие уровни цитозольного кальция [6]. Экспериментальные исследования показали, что блокирование насосов SERCA с помощью тапсигаргина нарушает развитие и функцию десмосом и плотных контактов [7]. При этом

Информация об авторе / Information about the author

✉ Адашкевич Владимир Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии и косметологии УО ВГМУ.
E-mail: vitebsk.derma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2680-8599

✉ Uladzimir P. Adaskevich – D. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Medical University. E-mail: vitebsk.derma@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-2680-8599

Рис. 1. Классическая форма болезни Дарье.**Рис. 2. Веррукозные высыпания в межъягодичной области.**

нарушается адгезия соседних супрабазальных кератиноцитов, гистологически характеризуемая как акантолиз, что приводит к аноикису (запрограммированная гибель клеток, подтип апоптоза), который вызывает дискератозы [6].

Характер поражения и клинические проявления болезни у разных людей сильно отличаются. За исключением ассоциированных нейropsychиатрических расстройств [8], по-видимому, отсутствует корреляция между генотипом и фенотипом, тем более что клиническая тяжесть может сильно варьировать даже в пределах семьи, имеющей одну и ту же мутацию [5].

Клиника

Типичными областями поражения кожи при классической форме ФДД являются «себорейные зоны»: лицо (лоб, носогубные складки), волосистая часть головы, ушные раковины и околоушные области, шея, грудь, спина (рис. 1). Также нередко наблюдаются высыпания в крупных складках (подмышечные области, паховые складки, области под молочными железами у женщин). Высыпания представляют собой множественные плотные гиперкератотические папулы бледно-розового, бежевого или желтовато-коричневого цвета с «сальным» блеском, 2–4 мм в диаметре, имеющие тенденцию к дальнейшему слиянию в бляшки, гипертрофии (папилломатозу). Хотя это заболевание называют фолликулярным дискератозом, на самом деле поражается и межфолликулярная кожа. На туловище папулы могут сливаться в большие очаги, а в интертригинозных областях – в мацерированные гипертрофические вегетации (рис. 2). Пациенты страдают от зуда, жжения и боли. При поражении интертригинозных участков от тела часто исходит неприятный, затхлый запах, который может привести к социальной изоляции.

При вовлечении в процесс ладоней и подошв могут наблюдаться множественные уплотненные папулы или точечные вдавления (рис. 3).

Поражение ногтей может характеризоваться гипотрофией (повышенной хрупкостью), образованием белых и розовых продольных полос, продольных трещин с V-образным дефектом свободного края ногтя. Чередование красных и белых продольных полос, часто с V-образной выемкой на свободном крае ногтя, является наиболее патогномичным признаком поражения ногтей при ФДД. Аналогичные изменения на руках могут встречаться и на ногах, хотя и реже.

Вовлечение слизистых оболочек полости рта и гениталий наблюдается у 20–40% пациентов с ФДД, оно представляет собой розовые, реже коричневатые твердые папулы с белесоватым налетом и вдавлением в центре, 1–2 мм в диаметре, которые могут располагаться по типу булыжной мостовой или в форме сетки, а также сливаться в бляшки

Рис. 3. Множественные папулы в области подошвы.**Рис. 4. Сливные папулы в паховой области у пациента с болезнью Дарье.**

(рис. 4). На языке возможна неравномерная гиперплазия сосочков.

Различают классическую (с поражением типичных областей или генерализованную), линейную (сегментарную) и локализованную формы заболевания (рис. 5). В зависимости от характера высыпаний выделяют типичную (в виде папул), бородавчатую, везикуло-буллезную, комедоновую и другие (более редкие) формы ФДД. Линейная/сегментарная болезнь Дарье следует по линиям Блашко (рис. 6) и представляет собой генетический мозаицизм. Обычно это сегментарный мозаицизм 1-го типа (гетерозиготность для постзиготической мутации *de novo*), но также сообщалось о случаях сегментарного мозаицизма 2-го типа (гомозиготность или гемизиготность внутри сегмента с гетерозиготностью в остальной части тела) [9–13]. Послед-

Рис. 5. Генерализованная форма фолликулярного дискератоза.**Рис. 6. Сегментарный вариант болезни Дарье по линиям Блашко.**

ний характеризуется необычно тяжелыми проявлениями в пораженном сегменте, которые накладываются на общий диффузный фенотип. Молекулярно-генетические доказательства представлены для обоих вариантов мозаицизма [11, 12]. При буллезной форме заболевания везикулы и волдыри часто возникают из-за потоотделения и лихорадки, при гистологическом исследовании обнаруживаются внутриэпидермальные трещины [14]. Геморрагическая форма отличается поверхностными кровоизлияниями в акральных областях, вызванными механическим воздействием [15]. Очень редко возникает вариант болезни Дарье с выступающими комедонами, всегда поражающими лицо, но иногда и другие области. Типичные кератотические папулы и другие клинические признаки генодерматоза в этих случаях не всегда присутствуют [16].

Таблица 1. Клиническая картина болезни Дарье

Клинические признаки	Проявления
Кожа и слизистые оболочки	Жирные, гиперкератотические коричнево-желтые папулы
	Вдавления на ладонях, подошвах
	Геморрагические пятна
	Кератоз акральных областей
	Хрупкость ногтей
	V-образный дефект на свободном крае ногтя
	Восприимчивость к простому герпесу, гнойным (золотистый стафилококк) и дерматофитным инфекциям
	Хрупкость кожи с болезненными эрозиями
	Белые папулы в пищеводе, вульве и прямой кишке
Проявления на слизистой полости рта	Лейкодермические пятна
	Булыжный вид слизистой оболочки
	Белые папулы с центральным вдавлением на твердом небе
	Крупные узловые и бородавчатые бляшки на десне, слизистой оболочке полости рта и языке
	Камни в слюнных протоках
	Перидуктальный фиброз
	Сиалденит
	Неприятный запах
	Ощущение жжения
Офтальмологические проявления	Папиллярная небная гиперплазия
	Периферические помутнения роговицы
	Точечный дефект эпителия роговицы
	Субэпителиальная инфильтрация роговицы
	Изъязвления роговицы
	Светобоязнь
	Формирование паннуса
	Кератоз конъюнктивы
	Кровоподтеки и субконъюнктивальные кровоизлияния
	Отслойка сетчатки
	Пигментный ретинит
	Базально-клеточная карцинома
	Катаракта
Другие поражения	Эписклерит
	Психоневрологические расстройства (эпилепсия и аффективные расстройства)
	Нарушения мочеполовой системы (поликистоз почек, гипоплазия гонад, агенез почек и яичек)
	Гинекомастия
	Анемия Фанкони
	Злокачественное новообразование внутренних органов

Особой формой заболевания считается бородавчатый акрокератоз (болезнь Хопфа). В этом случае с грудного возраста в области тыльных поверхностей кистей и стоп, локтей, коленей и предплечий появляются бородавчатые гиперкератотические папулы телесного цвета. Нередко наблюдаются изменения ногтей, такие же, как при болезни Дарье. Акантолитический гиперкератоз в гистологической картине и частая ассоциация с болезнью Дарье указывают на то, что речь идет о ранней форме проявления одного и того же заболевания.

Сообщалось о случаях ассоциации болезни Дарье с психоневрологическими нарушениями (эпилепсия, шизофрения, биполярное расстройство) [17], поражением глаз (изменения роговицы) [18] и слюнных желез (обструкция протоков) [19].

Психоневрологические заболевания чаще встречаются у пациентов с ФДД, чем в общей популяции [20, 21]; очевидно,

Рис. 7. Фолликулярный дискератоз, осложненный герпетической экземой Капоши.



существует связь с мутациями «потери функции» [22]. Данные шведского национального реестра показали, что риск умственной отсталости увеличивается в 6 раз, риск биполярного расстройства – в 4,3 раза, а риск шизофрении – в 2,3 раза у пациентов с болезнью Дарье [23, 24]. Из 100 пострадавших в Великобритании у 50% развилось психическое расстройство в течение жизни, у 30% развилась тяжелая депрессия, 31% сообщили о суицидальных мыслях, у 4% было биполярное расстройство и у 3% – эпилепсия [8, 20, 25–29].

Течение болезни в большинстве случаев носит непрерывный прогрессирующий характер с периодами обострения и неполной ремиссии. Жаркий и влажный климат, повышенное потоотделение, воздействие прямых солнечных лучей, механическая травма кожных покровов, прием препаратов лития могут приводить к обострению заболевания. В некоторых случаях обострение симптомов наблюдается в предменструальный период. Описано обострение болезни Дарье после вакцинации от COVID-19 [30]. Главным возможным осложнением болезни Дарье является присоединение вторичной бактериальной, вирусной или грибковой инфекции, возникающее как следствие нарушения естественного барьера кожных покровов. Одно из серьезных осложнений – суперинфекция вирусом простого герпеса, которая может стать опасной для жизни и проявляться по типу герпетической экземы Капоши (рис. 7). В нашей практике у одной пациентки с фолликулярным дискератозом наблюдалась крустовая чесотка (рис. 8). Суперинфекции могут привести к резкому ухудшению клинического статуса; их необходимо выявлять на ранней стадии и лечить системными препаратами. Клинические манифестации фолликулярного дискератоза представлены в табл. 1.

Хотя сообщалось о других осложнениях, связанных с опухолевыми поражениями, такими как плоскоклеточная карцинома, злокачественные меланомы и эпидермоидные кисты, связь между онкогенезом и ФДД остается неясной.

Рис. 8. Крустовая чесотка у пациентки с болезнью Дарье.



Диагностика и дифференциальный диагноз

Диагноз ФДД устанавливается на основании жалоб пациента, семейного анамнеза, характерной клинической картины заболевания, данных гистологического исследования (биопсии кожи). Для патоморфологической картины ФДД характерно наличие изменений в шиповатом и зернистом слое эпидермиса: дискератоз («округлые тельца», «клетки-зерна»), акантолиз с образованием лакун, а также гиперкератоз, акантоз, папилломатоз. Если клинические и гистологические данные однозначны, молекулярно-генетическая диагностика не требуется.

Гистология. В биопсии кожи выявляется акантолитический дискератоз и «круглые тельца» (крупные кератиноциты с темным ядром, окруженным светлым ободком). Акантолиз (потеря эпидермальных спаек) и дискератоз (патологическое преждевременное ороговение) являются двумя основными признаками ФДД [2]. Акантолиз часто приводит к образованию характерных надбазальных щелей (лакун). Нижележащие дермальные сосочки, покрытые одним слоем эпителия (базальный слой), выступают в эти щели и образуют ворсинчатые структуры. Большая кератиновая пробка, часто с очаговым паракератозом, покрывает каждый очаг поражения. Также часто встречается гиперкератоз. Присутствуют два типа дискератотических клеток: корпусные и зернистые. Корпусные стержни располагаются преимущественно в шиповатом и зернистом слоях. Корпусные ронды характеризуются неправильным

Таблица 2. Дифференциальная диагностика ФДД и болезни Хейли–Хейли (Гужеро–Хейли–Хейли)

Признаки	ФДД	Болезнь Хейли–Хейли
Генетические данные	Ген <i>ATP2A2</i> обнаружен на хромосоме 12q23–24	Ген <i>ATP2C1</i> расположен на хромосоме 3q21–24
Провоцирующие факторы	УФ-облучение, инфекции простого герпеса	Жара, потливость, УФ-излучение, вторичные инфекции
Начало	В основном в возрасте 10–20 лет	Подростковый возраст
Клинические особенности	Жирные гиперкератотические папулы и/или бородавчатые бляшки, ладонно-подошвенные в себорейных областях; ладонно-подошвенные вдавления и характерные аномалии ногтей	Группы мелких вялых везикул, сначала с прозрачным содержимым, мутнеющих на нормальной или эритематозной коже
Типичная локализация	Себорейные участки туловища, лица, ладонно-подошвенные вдавления и характерные аномалии ногтей	Шея, подмышечные впадины, паховая область, интертригинозные участки
Слизистые оболочки	Да	В ротовой полости нет
Ногти	Продольные выступы, красные и белые линии и V-образные выемки	Реже
Зуд	Может возникнуть	Реже
Гистопатология	Преобладает дискератоз	Доминирование акантолиза

эксцентричным, а иногда и пикнотическим ядром, четким перинуклеарным ореолом и яркой эозинофильной цитоплазмой. Зерна большей частью располагаются в роговом слое и состоят из овальных клеток с удлиненными сигаровидными ядрами и обильными кератогиалиновыми гранулами. Диагностические гистологические изменения часто носят очаговый характер, что требует тщательного поиска.

Дифференциальный диагноз ФДД включает себорейный дерматит, болезнь Гровера, доброкачественную семейную пузырчатку Гужеро–Хейли–Хейли, листовидную пузырчатку. Дифференциация болезни Хейли–Хейли от ФДД может быть клинически сложной задачей, поскольку последняя может проявлять аналогичные симптомы в интертригинозных областях (табл. 2).

Терапия

Лечение ФДД включает системную терапию с использованием ретиноидов (изотретиноин, ацитретин), местное лечение (топические кортикостероиды, ретиноиды, комбинированные кремы и мази, местные антисептики, эмоленды, солнцезащитные средства) и использование хирургических/косметологических методов (лазеротерапия, дермабразия) [2].

Фундаментальная проблема местного лечения заключается в том, что для получения устойчивых результатов требуется длительное использование лекарственных средств, но в действительности их применение на большие участки поражения ограничено вследствие повышенной абсорбции, а некоторые местные препараты могут вызвать раздражение [2].

Лечение кератолитическими и антисептическими препаратами местного действия в сочетании с временным применением противовоспалительных веществ во многих случаях позволяет добиться относительно незаметных изменений на коже. Местные ретиноиды, такие как изотретиноин, также подходят в случаях локализованных поражений и легких симптомов, но могут вызвать раздражение. Местный изотретиноин (13-дис-ретиноевая кислота) упоминается как средство для лечения болезни Дарье с различными эффектами у пациентов, начиная от отсутствия ответа до полной ремиссии пораженной кожи. Другие топические ретиноиды (адапален, тазаротен) вызывали значительное улучшение или клиническую ремиссию с отсутствием побочных эффектов и рецидивов в течение 24 мес, однако это были только единичные сообщения [31].

Рекомендуются местные кортикостероиды класса II–III, препараты класса IV также можно кратковременно применять. На чувствительные участки кожи (лицо, гениталии, подмышечные впадины) предпочтительны местные ингибиторы кальциневрина, такие как такролимус или пимекролимус. Ингибиторы кальциневрина связывают кальци-

неврин, уменьшают пролиферацию Т-клеток, тем самым ингибируя воспаление, связанное с симптомами фолликулярного дискератоза. Имеются также отдельные сообщения о местном применении следующих средств: аналоги витамина D₃ (кальципотриол и такальцитол); 5-Фторурацил, диклофенак гель 3%, фузидиновая кислота, гентамицин [2, 31]. Витамин D₃ способствует дифференцировке и ингибирует пролиферацию эпидермальных кератиноцитов, что делает его потенциальным терапевтическим средством при болезни Дарье. Механизм действия химиотерапевтического средства 5-Фторурацил заключается в ингибировании синтеза ДНК, что снижает гиперпролиферацию, наблюдаемую при фолликулярном дискератозе. Механизм применения геля диклофенака натрия для лечения ФДД заключается в ингибировании циклооксигеназы-2, что приводит к усилению продукции белка SERCA2.

Существует лишь очень ограниченное количество эффективных системных методов лечения. Наибольшее число доказательств доступно для системных ретиноидов, в частности ацитретина. Начальная рекомендуемая доза составляет 0,2–0,3 мг/кг массы тела; при необходимости ее можно постепенно увеличивать до тех пор, пока не будет достигнута индивидуально эффективная доза, которая может сильно варьировать. Низкие дозы 10–15 мг в день также считаются эффективными. Неконтролируемое испытание изотретиноина (первоначально 0,5 мг/кг массы тела в день, впоследствии доза корректировки в зависимости от эффективности и переносимости) у 104 пациентов показало улучшение кожных проявлений в 95% случаев [32]. К сожалению, прием ацитретина и изотретиноина часто прекращается, несмотря на хорошие результаты, из-за обязательного мониторинга лабораторных показателей и различных побочных эффектов. К ним всегда относятся обезвоживание кожи и слизистых оболочек, а также типичные побочные эффекты ретиноидов, такие как выпадение волос, головная боль, желудочно-кишечные заболевания, миалгия, паронихия, изменение ферментов печени и дислипидемия. В зависимости от суточной и совокупной дозировки рекомендуется рентгенологический мониторинг позвоночника и стоп [33]. Для пациенток репродуктивного возраста изотретиноин, а также алитретиноин [34] имеют преимущество по сравнению с ацитретином, так как их биологический период полувыведения значительно короче, что требует строгой контрацепции только на период приема и 1 мес после отмены. Алитретиноин также предлагает лучший профиль побочных эффектов с дозировкой от 10 до 30 мг в день.

В тяжелых случаях лечение пероральными кортикостероидами в течение ограниченного периода времени (преднизолон первоначально 0,5 мг/кг массы тела, постепенно снижается в течение нескольких недель) может привести

к временному улучшению. Всегда необходимо заранее исключить суперинфекцию. Также описывается успешное лечение доксициклином (100 мг в день) с использованием его дополнительного противовоспалительного эффекта [35]. Имеется также несколько сообщений о случаях применения циклоспорина (3 мг/кг массы тела в день) [36].

Помимо местного лечения для менее обширных поражений, таких как линейная форма ФДД, также можно применять абляционную терапию с помощью дермabrasии, CO₂-лазера или Er:YAG-лазера [37–40]. Считается, что лазеры оказывают свое действие, разрушая поверхностный слой кожи (вплоть до сосочкового слоя дермы) и эккринные железы, которые играют роль в обострении ФДД. В отдельных случаях была эффективной местная фотодинамическая терапия, иногда в сочетании с ацитретином [41, 42]. Фотодинамическая терапия использует ультрафиолетовое (УФ)-излучение, чтобы вызвать образование активных форм кислорода и последующий апоптоз пораженной кожи.

Как крайний вариант в случаях гипертрофических и вегетирующих поражений в интертригинозных зонах проводят обширное иссечение пораженных участков с последующим вторичным заживлением или пересадкой кожи [43]. Хирургическое иссечение использовалось для лечения ФДД в нескольких сообщениях о клинических случаях с исходами от значительного клинического улучшения до полной ремиссии [31].

Прогноз

Течение заболевания хроническое, однако степень его интенсивности варьируема. Хотя тяжесть ФДД со временем изменяется, болезнь Дарье является рецидивирующим, торпидным заболеванием. В одном исследовании 1/3 больных отмечали улучшение состояния с возрастом; однако еще у 1/3 пациентов с возрастом отмечалось ухудшение заболевания. У пациентов с фолликулярным дискератозом отмечается зуд, а иногда и боль в пораженных участках кожи. Психосоциальные последствия внешнего вида и запаха поражений также ухудшают качество жизни пациента. Серьезным осложнением ФДД является повышенная восприимчивость к кожным бактериальным и вирусным инфекциям, в частности вирусу простого герпеса, вирусу папилломы человека. Первоначальный ошибочный диагноз фолликулярного дискератоза может привести к недостаточному лечению таких инфекций и даже к летальному исходу [2, 31]. Однако у пациентов с ФДД ожидаемая продолжительность жизни такая же, как и у населения в целом.

Заключение

ФДД – это тип наследственного кератинизирующего заболевания, которое проявляется по аутосомно-доминантному наследованию. Заболевание вызывается мутациями *ATP2A2*, который кодирует кальциевый насос эндоплазматического ретикулума, АТФазу типа 2 сарко/эндоплазматического ретикулума (*SERCA2*). Болезнь Дарье часто развивается в детстве, сохраняется в подростковом возрасте и проявляется высыпаниями в виде папул, преимущественно в себорейных областях, таких как лицо, грудь и спина. ФДД может сопровождаться внекожными поражениями, включая психиатрические симптомы. Гистология при болезни Дарье характеризуется выраженным дискератозом. В настоящее время не существует утвержденных методов лечения ФДД, наиболее эффективны системные ретиноиды.

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

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Burge SM, Wilkinson JD. Darier-White disease: A review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:40-50.
2. Rogner DF, Lammer J, Zink A, Hamm H. Darier and Hailey-Hailey disease: update 2021. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(10):1478-502. DOI:10.1111/ddg.14619_g
3. Green EK, Gordon-Smith K, Burge SM, et al. Novel ATP2A2 mutations in a large sample of individuals with Darier disease. *J Dermatol*. 2013;40(4):259-66.
4. Miyauchi Y, Daiho T, Yamasaki K, et al. Comprehensive analysis of expression and function of 51 sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase mutants associated with Darier disease. *J Biol Chem*. 2006;281(32):22882-95.
5. Nellen RG, Steijlen PM, van Steensel MA, et al. Mendelian disorders of cornification caused by defects in intracellular calcium pumps: mutation update and database for variants in ATP2A2 and ATP2C1 associated with Darier Disease and Hailey-Hailey Disease. *Hum Mutat*. 2017;38(4):343-56.
6. Dhitavat J, Fairclough RJ, Hovnanian A, et al. Calcium pumps and keratinocytes: lessons from Darier's disease and Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol*. 2004;150(5):821-8.
7. Savignac M, Simon M, Edir A, et al. SERCA2 dysfunction in Darier disease causes endoplasmic reticulum stress and impaired cell-to-cell adhesion strength: rescue by Miglu stat. *J Invest Dermatol*. 2014;134(7):1961-70.
8. Gordon-Smith K, Green E, Grozeva D, et al. Genotype-phenotype correlations in Darier disease: A focus on the neuropsychiatric phenotype. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2018;177(8):717-26.
9. Happle R, Itin PH, Brun AM. Type 2 segmental Darier disease. *Eur J Dermatol*. 1999;9(6):449-51.
10. Itin PH, Buchner SA, Happle R. Segmental manifestation of Darier disease. What is the genetic background in type 1 and type 2 mosaic phenotypes? *Dermatology*. 2000;200(3):254-7.
11. Antonov D, Wiegand C, Schliemann S, et al. Segmentaler Morbus Darier mit ungewöhnlich spätem Beginn. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(11):1365-7.
12. Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge S, et al. Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier's disease. *J Invest Dermatol*. 2000;115(6):1144-7.
13. Folster-Holst R, Nellen RG, Jensen JM, et al. Molecular genetic support for the rule of dichotomy in type 2 segmental Darier disease. *Br J Dermatol*. 2012;166(2):464-6.
14. Hori Y, Tsuru N, Niimura M. Morbus Bullous Darier's disease. *Arch Dermatol*. 1982;118(4):278-9.
15. Flores-Terry MA, Garcia-Arpa M, Llamas-Velasco M, et al. Acral hemorrhagic Darier disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(7):e49-e.
16. Llamas-Velasco M, Kempf W, Cavellier-Balloy B, et al. Comedonal Darier's disease: six additional cases and a review of this entity. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(12):1501-6.
17. Cederlöf M, Bergen SE, Långström N, et al. The association between Darier disease, bipolar disorder, and schizophrenia revisited: a population-based family study. *Bipolar Disord*. 2015;17(3):340-4.
18. Blackman HJ, Rodrigues MM, Peck GL. Corneal epithelial lesions in keratosis follicularis (Darier's disease). *Ophthalmology*. 1980;87:931-43.
19. Rand R, Baden HP. Commentary: Darier-White Disease. *Arch Dermatol*. 1983;119(1):81-3.
20. Ehrh U, Brieger P. Comorbidity of keratosis follicularis (Darier's Disease) and bipolar affective disorder: an indication for valproate instead of lithium. *Gen Hosp Psychiatry*. 2000;22(2):128-9.
21. Leong IUS, Stuckey A, Ahanian T, et al. Novel mutations in Darier disease and association to self-reported disease severity. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186356.
22. Jacobsen NJ, Lyons I, Hoogendoorn B, et al. ATP2A2 mutations in Darier's disease and their relationship to neuropsychiatric phenotypes. *Hum Mol Genet*. 1999;8(9):1631-6.
23. Cederlöf M, Bergen SE, Langström N, et al. The association between Darier disease, bipolar disorder, and schizophrenia revisited: a population-based family study. *Bipolar Disord*. 2015;17(3):340-4.
24. Cederlöf M, Karlsson R, Larsson H, et al. Intellectual disability and cognitive ability in Darier disease: Swedish nation-wide study. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):155-8.
25. Craddock N, Owen M, Burge S, et al. Familial cosegregation of major affective disorder and Darier's disease (keratosis follicularis). *Br J Psychiatry*. 1994;164(3):355-8.
26. Getzler NA, Flint A. Keratosis follicularis. A study of one family. *Arch Dermatol*. 1966;93(5):545-9.
27. Denicoff KD, Lehman ZA, Rubinow DR, et al. Suicidal ideation in Darier's disease. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22(2 Pt. 1):196-8.
28. Gordon-Smith K, Jones LA, Burge SM, et al. The neuropsychiatric phenotype in Darier disease. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):515-22.
29. Curman P, Bern J, Sand L, et al. Patients with Darier disease exhibit cognitive impairment while patients with Hailey-Hailey disease do not: an experimental, matched case-control Study. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(6):adv00476.

30. Elbæk MV, Vinding GR, Jemec GBE. Darier's disease flare following COVID-19 vaccine. *Case Rep Dermatol.* 2021;13(2):432-6. DOI:10.1159/000517256
31. Hanna N, Lam M, Fleming P, Lynde C. Therapeutic options for the treatment of Darier's disease: a comprehensive review of the literature. *J Cutan Med Surg.* 2021;12034754211058405. DOI:10.1177/12034754211058405
32. Dicken CH, Bauer EA, Hazen PG, et al. Isotretinoin treatment of Darier's disease. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6(4 Pt. 2 Suppl.):721-6.
33. van Dooren-Greebe RJ, van de Kerkhof PC, Steijlen PM, et al. [Acitretin therapy in keratinization disorders. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1990;134(41):1995-2000 (in Dutch)].
34. Zamiri M, Munro CS. Successful treatment with oral isotretinoin in women of childbearing potential with Darier's disease. *Br J Dermatol.* 2013;169(3):709-10.
35. Pettit C, Ullman CA, Spohn G, et al. A case of segmental Darier disease treated with doxycycline monotherapy. *Dermatol Online J.* 2018;24(3).
36. Martini P, Peonia G, Benedetti A, et al. Darier-White syndrome and cyclosporin. *Dermatology.* 1995;190(2):174-5.
37. Beier C, Kaufmann R. Efficacy of erbium: YAG laser ablation in Darier disease and Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol.* 1999;135(4):423-7.
38. Tsiogka A, Stuckler C, Prodinger C, et al. Condyloma-like Darier's disease of the inguinal region: resolution after surgical excision and CO2 laser ablation. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(11):1180-4.
39. Schmitt L, Roos S, Raulin C, et al. Segmental Darier disease: treatment with pulsed dye laser. *Hautarzt.* 2009;60(12):995-8 (in German).
40. Raszewska-Famielec M, Dudra-Jastrzebska M, Borzecki A, et al. Darier-White disease treated with fractional CO2 laser in two cases. *Dermatol Ther.* 2015;28(4):254-7.
41. Avery HL, Hughes BR, Coley C, et al. Clinical improvement in Darier's disease with photodynamic therapy. *Australas J Dermatol.* 2010;51(1):32-5.
42. Exadaktylou D, Kurwa HA, Calonje E, et al. Treatment of Darier's disease with photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2003;149(3):606-10.
43. Wheeland RG, Gilmore WA. The surgical treatment of hypertrophic Darier's disease. *J Dermatol Surg Oncol.* 1985;11(4):420-3.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Зуд у пациентов онкологического профиля как полиэтиологический симптом

А.В. Миченко^{✉1,2}, А.Н. Львов^{1,2}, Л.С. Круглова¹, Д.В. Романов^{3,4}, Е.А. Кузьма¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

²Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Аннотация

Зуд является одним из субъективных ощущений, значительно снижающих качество жизни пациентов. У больных со злокачественными новообразованиями зуд может быть обусловлен рядом универсальных либо специфических для пациентов онкологического профиля патофизиологических факторов. В настоящей статье рассматриваются расстройства, вызывающие зуд у онкологических пациентов: собственно рост новообразования, общие патофизиологические изменения, ассоциированные с рядом злокачественных новообразований, паранеоплазия, противоопухолевая терапия, сопутствующие дерматозы, системные заболевания, психосоматические расстройства. Представлены известные либо предполагаемые механизмы развития зуда при каждом из упомянутых провоцирующих зуд факторов, описаны применяемые методы коррекции зуда в зависимости от причины, его вызвавшей. В завершение статьи представлены универсальные методы коррекции зуда, применимые у пациентов онкологического профиля независимо от пруритогенного фактора, особое внимание уделено коррекции ксероза как универсальной причины зуда у онкологических пациентов.

Ключевые слова: зуд, злокачественные опухоли, паранеоплазия, зуд у онкологических пациентов, ксероз

Для цитирования: Миченко А.В., Львов А.Н., Круглова Л.С., Романов Д.В., Кузьма Е.А. Зуд у пациентов онкологического профиля как полиэтиологический симптом. Consilium Medicum. 2022;24(8):504–510. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201810

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Pruritus in cancer patients as a polyetiological symptom

Anna V. Michenko^{✉1,2}, Andrey N. Lvov^{1,2}, Larisa S. Kruglova¹, Dmitry V. Romanov^{3,4}, Ekaterina A. Kuzma¹

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Pruritus is one of the subjective sensations that significantly reduces the quality of life of patients. In patients with malignancies, itch can be caused by different universal or specific pathophysiological factors. This article discusses disorders that cause pruritus in cancer patients: the tumor growth on its own; pathophysiological changes associated with a number of malignancies, paraneoplastic itch, anticancer therapy, concomitant dermatoses, systemic diseases, psychosomatic disorders. Known or proposed mechanisms of the development of pruritus are presented for each of the mentioned provoking factors, and methods of treatment are described, according to the etiological factor. At the end of the article, universal methods for the correction of itching are presented, applicable in cancer patients, regardless of the pruritogenic factor. Special attention is paid to the correction of xerosis as a universal cause of itching in oncological patients.

Keywords: pruritus, malignant tumors, paraneoplasia, pruritus in cancer patients, xerosis

For citation: Michenko AV, Lvov AN, Kruglova LS, Romanov DV, Kuzma EA. Pruritus in cancer patients as a polyetiological symptom. Consilium Medicum. 2022;24(8):504–510. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201810

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Миченко Анна Валентиновна** – канд. мед. наук, доц. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА, врач-дерматовенеролог МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова. E-mail: amichenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2985-5729

Львов Андрей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отдела аспирантуры и ординатуры, проф. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА, гл. науч. сотр. МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова. ORCID: 0000-0002-3875-4030

Круглова Лариса Сергеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: kruglovals@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5044-5265

Романов Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. отд. по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ НЦПЗ. E-mail: newt777@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1822-8973

Кузьма Екатерина Андреевна – врач-ординатор каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: miss.fedulina1998@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8079-8002

✉ **Anna V. Michenko** – Cand. Sci. (Med.), Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University. E-mail: amichenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2985-5729

Andrey N. Lvov – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University. ORCID: 0000-0002-3875-4030

Larisa S. Kruglova – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation. E-mail: kruglovals@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5044-5265

Dmitry V. Romanov – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Mental Health Research Center. E-mail: newt777@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1822-8973

Ekaterina A. Kuzma – Medical Resident, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation. E-mail: miss.fedulina1998@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8079-8002

Среди всех субъективных ощущений, сопровождающих те или иные высыпания на коже у пациентов, в том числе онкологического профиля, наиболее часто встречающимся и значительно снижающим качество жизни является зуд – неприятное ощущение, вызывающее желание почесаться. Примечательно, что частота развития зуда у некоторых онкологических пациентов сопоставима с таковой у пациентов с часто встречающимися дерматозами (табл. 1). Однако традиционно в фокусе внимания онколога и самого пациента находится лечение основного заболевания, тогда как коррекция зуда как симптома, существенно не влияющего на выбор основного лечения, отходит на второй план и осуществляется в рамках назначения поддерживающей терапии, направлена на профилактику и коррекцию осложнений. В то же время развитие интенсивного зуда способно оказывать сильное негативное влияние на качество жизни больных, усугубляя тяжесть соматического заболевания, снижать комплаентность при выполнении назначений в рамках основной терапии, влиять на психоэмоциональное состояние пациентов и тем самым повышать риск неблагоприятного исхода.

Многообразие причин зуда и его дифференциальная диагностика у онкологических пациентов заслуживают отдельного обсуждения, поскольку этот феномен может носить независимый характер и не иметь связи с опухолью либо может служить первым признаком злокачественного процесса, быть следствием непосредственно роста опухоли или проводимой терапии (табл. 2).

Патофизиология зуда

Восприятие ощущения зуда обеспечивается участием двух типов С-волокон, представленных в коже и слизистых оболочках. Первый тип представлен группой нечувствительных к механическим раздражителям, но чувствительных к гистамину афферентных С-волокон, получивших название пруритцепторов. Второй тип С-волокон – полимодальный, отличается нечувствительностью к гистамину [15]. Ощущение зуда передается по С-волокам в задние рога спинного мозга и в кору головного мозга (ГМ) по спиноталамическому тракту [16]. Активация определенных областей в центральной нервной системе вызывает ощущение зуда и, как следствие, – расчесы. По механизму прямого аксонального рефлекса окончания чувствительных нервов в свою очередь высвобождают нейропептиды, усиливающие ощущение зуда за счет высвобождения медиаторов зуда (кининов, простагландинов, цитокинов) из тучных, иммунных, эпителиальных и эндотелиальных клеток [16, 17].

Зуд, ассоциированный с ЗНО

Что касается зуда, обусловленного собственно ростом опухоли, он характерен как для доброкачественных, так и для злокачественных новообразований кожи (ЗНО), поскольку растущее образование раздражает расположенные в коже упомянутые выше рецепторы (полимодальные С-волокна), воспринимающие и передающие в ГМ ощущение зуда. Это немиелинизированные С-волокна, раздражение которых при росте новообразования, доброкачественного либо злокачественного, может вызывать соответствующие ощущения. Исследование симптомов зуда и боли у 478 пациентов с немеланомным раком кожи, верифицированным при патоморфологическом исследовании, показало, что распространенность зуда при плоскоклеточном раке и базально-клеточном раке составляет 43 и 33% соответственно [6] (рис. 1). Активный рост доброкачественных новообразований также может сопровождаться зудом, что описано, например, при врожденных меланоцитарных невусах [18], линейном веррукузном воспалительном эпидермальном невусе [19], эруптивных дерматофибромах [20], себорейном кератозе, включая паранеопластический синдром Лезера–Трела [21], при котором зуд сопровождает появление множественных себорейных кератом в 52% случаев.

Развитие зуда на фоне существующей злокачественной опухоли наиболее характерно для ряда гематологических злокачественных заболеваний (см. табл. 1). Например, при истинной полицитемии в 5–69% случаев регистрируется зуд, у этих пациентов обычно зуд провоцируется контактом с водой любой температуры [22]. При болезни Ходжкина до 30% пациентов сообщают о зуде [23]. У пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами частота встречаемости зуда может достигать 88% [24].

Механизм развития зуда на фоне Т-клеточной лимфомы кожи изучен не до конца, однако предполагается, что

Таблица 1. Частота развития зуда при различных заболеваниях

Нозология	Частота развития зуда, %	Ссылка
<i>При часто встречающихся дерматозах</i>		
Псориаз	87	[1]
АтД	87–100	[2]
Акне	70	[3]
<i>При ЗНО</i>		
Базальноклеточный рак	33	[4]
Плоскоклеточный рак	43	[4]
Т-клеточная лимфома	80	[5]

Таблица 2. Спектр этиологических факторов зуда у онкологических пациентов

Причина зуда	Клинические особенности	Ссылка
Рост новообразования кожи	Клинически отмечается периодический локальный зуд, как правило, умеренный, сопровождающий рост новообразования кожи	[6]
Ассоциация с ЗНО	Среди всех ЗНО зуд наиболее характерен для пациентов с гематологическими опухолями	[7]
Паранеопластический характер	Хронический зуд более 6 нед. Ассоциированные опухоли: лимфомы, хроническая лимфоцитарная лейкопения, множественная миелома, солидные опухоли (рак легких, рак желудка, рак гортани, рак шейки матки – зуд вульвы, рак сигмовидной и прямой кишки – перианальный зуд)	[8]
Проведение противоопухолевой терапии	Зуд имеет, как правило, распространенный характер и часто сопровождается ксерозом кожи. В части случаев ассоциирован с сыпью	[9]
Дерматозы у онкологических пациентов, сопровождающиеся зудом	• ксероз (вследствие кахексии, химиотерапии) • инфекционные дерматозы • паранеопластические дерматозы: – эритродермия – транзиторный акантолитический дерматоз – генерализованная кольцевидная гранулема – паранеопластический акрокератоз – дерматомиозит и др.	[10]
Наличие системного заболевания	Первичное хроническое заболевание (почек, печени, диабет, заболевания щитовидной железы, железодефицитная анемия) или вторичное поражение внутренних органов вследствие опухолевого распространения	[11, 12]
Наличие психосоматических расстройств	Психический дистресс, тревожные, депрессивные и диссоциативные расстройства характерны для пациентов онкологического профиля	[13, 14]

ключевую роль в формировании зуда у этой группы пациентов играет воспаление кожи, сопровождающееся секрецией пруритогенных интерлейкинов (например, ИЛ-2, 6) [25]. При грибовидном микозе формирование зуда может быть обусловлено секрецией гистамина тучными клетками [26]. Определенную патогенетическую роль может выполнять также серотонин, о чем свидетельствуют описания обострения грибовидного микоза вскоре после начала приема флуоксетина, селективного ингибитора обратного захвата серотонина [27], а также стимуляции пролиферации трансформировавшихся лимфоцитов в экспериментах *in vitro* [28]. В ряду терапевтических опций, направленных на снижение зуда при гематологических злокачественных опухолях, упоминаются высокопотентные наружные глюкокортикостероидные препараты (ГКС), применяемые на ранних стадиях заболевания, в том числе в сочетании с влажно-высыхающими повязками [29, 30], наружные и системные антигистаминные препараты, системные ГКС в дозе 10–30 мг/сут [24].

Специфические опухоли иногда связаны с локальным зудом, например зуд мошонки при раке предстательной железы, зуд в ноздрах при опухолях ГМ, которые инфильтрируют дно IV желудочка, зуд вульвы при раке шейки матки и перианальный зуд при раке сигмовидной и прямой кишки [12].

Зуд также может быть косвенным следствием диссеминации ЗНО с поражением внутренних органов. Наиболее часто зуд появляется при инвазии опухолей в печень или почки. При холестазах формирование зуда связывают с повышением тонуса опиоидергической системы [11], некоторый вклад также приписывается накоплению солей желчных кислот, собственно желчных кислот, билирубина и других компонентов желчи [12].

В качестве методов терапии предлагается применять препараты урсодезоксихолевой кислоты, секвестранты желчи, такие как холестирамин, и оперативное лечение. Определенное уменьшение зуда отмечалось на фоне применения сертралина и рифампицина [12]. Антагонисты опиоидов для уменьшения зуда применяются редко, так как в первую очередь их применяют для обезболивания, хотя ряд исследований подтверждает, что налоксон, налтрексон и налмефен эффективно уменьшают зуд [31].

В редких случаях инвазия опухоли в почку или обструкция мочеточника могут вызвать почечную недостаточность, сопровождающуюся уремическим зудом. Среди концепций патогенеза уремического зуда обсуждаются 2 версии: накопление пруритогенных метаболитов [32] или развитие провоспалительного статуса на фоне дисбаланса цитокинов TH1 [12]. Также описан опыт использования наружной терапии, нейролептиков в низких дозах, фототерапии, такролимуса, талидомида, антагонистов μ -опиоидов и агонистов κ -опиоидов, однако успех перечисленных методов лечения оказался переменным [12].

Зуд на фоне противоопухолевой терапии

Нередко зуд у онкологических пациентов сопровождается лекарственную противоопухолевую терапию (табл. 3). Механизмы развития зуда при этом также могут быть разными. Наиболее универсальным объяснением служит тот факт, что противоопухолевая терапия направлена на подавление процессов пролиферации, дифференциации и миграции клеток. Поэтому в результате нарушения процессов пролиферации и дифференциации клеток отмечаются нежелательные явления со стороны активно пролиферирующих органов и тканей, таких как волосяные фолликулы, эпителий кожного покрова и слизистых оболочек. В эпидермисе в результате подавления процессов дифференциации нарушаются процессы синтеза гидролипидной мантии эпидермиса, что приводит к сухости кожного покрова и, как следствие, – к зуду. Ксероз кожи может

Рис. 1. Очаг на коже живота, существующий около 8 лет, сопровождающийся периодическим зудом, в последние месяцы – периодическим мокнутием (а). При дерматоскопии тонкие короткие четкие ветвящиеся сосуды, множественные точечные эрозии на бело-розовом фоне. При гистологическом исследовании верифицирована базальноклеточная карцинома.

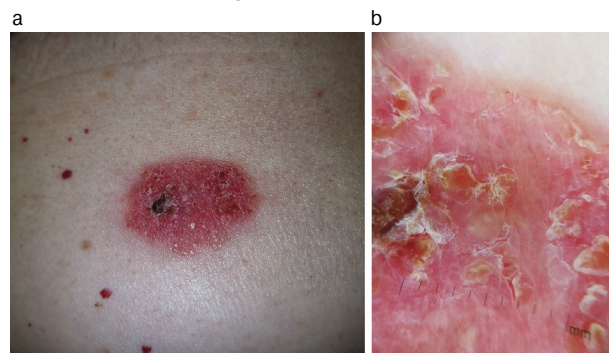


Рис. 2. Пятнисто-папулезная сыпь на фоне таргетной терапии braf+mek ингибиторами, сопровождающаяся интенсивным зудом.

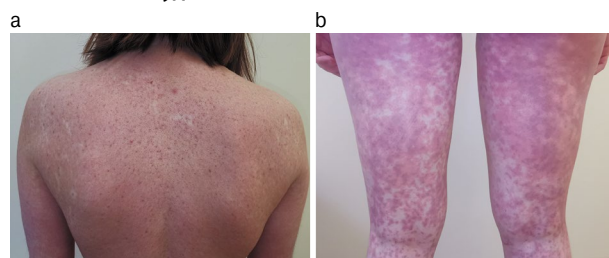


Рис. 3. Пациент с зудом и стигмами хронического заболевания печени на фоне терминальной печеночной недостаточности: определяется желтушность кожного покрова, паукообразные гемангиомы и телеангиэктазии.



усугубляться при развитии кахексии, на фоне проведения лучевой терапии.

С другой стороны, противоопухолевые препараты могут индуцировать защитные иммунные реакции, что сопровождается секрецией цитокинов, вызывающих зуд. Такое представление об иммунном механизме развития зуда у онкологических пациентов объясняет эффективность, например, препаратов, направленных на снижение уровня иммуноглобулина E [33].

Кроме того, зуд у онкологических пациентов может сопровождать специфические высыпания, являющиеся результатом дерматологической токсичности таргетных противоопухолевых препаратов или иммуноотропных

Таблица 3. Противоопухолевые препараты, вызывающие зуд

Группа препаратов	Название препаратов (частота развития зуда, %, при наличии данных)
1. Алкилирующие агенты	Тиотепа (1–10), мехлорэтамин, мелфалан (1–10), хлорамбуцил, темозоломид (8)
2. Антиметаболиты	Метотрексат (1–5), капецитабин, гемцитабин (13), 6-меркаптопурин, кладрибин (6)
3. Агенты, взаимодействующие с топоизомеразой	Иринотекан, доксорубин, даунорубин, дактиномицин
4. Рецептор эпидермального фактора роста/киназа анапластической лимфомы/ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов	Эрлотиниб (13), цетуксимаб (10), панитумумаб (57)
5. Ингибиторы мультитикиназы малых молекул тирозинкиназы	Иматиниб (6–10), дазатиниб (11), нилотиниб (17), сорафениб (19), пазопаниб (3)
6. Антимикротрубочковые агенты	Паклитаксел (<1), эстрамустин (2), доцетаксел, винкристин, винорелбин
7. Гистон деацетилаза, ингибиторы протеасом, ретиноиды и деметилирующие агенты	Вориностат (10), транс-ретиноевая кислота (10–40), бексаротен
8. Разные агенты	L-аспарагиназа (<1), блеомицин (>5), прокарбазин (<1), леналидомид (42), вемурафениб (6), талидомид
9. Биологическая терапия	ИФН-α-2a (13), ИФН-α-2b, ИЛ-2 (48), ритуксимаб (10), ибритумумаб (9), ипилимумаб (24), пертузумаб (6), тозитуумаб, алемтузумаб
10. Эндокринные препараты	Анастрозол (2–5), летрозол (2), экземестан (2–5), лейпролид (<5), бикалутамид (2–5), эстрадиол, октреотид (1–4), медроксипрогестерона ацетат (1–10), флюоксиместерон
11. Средства для лечения гематологических реакций	Дарбепэтин (8), филграстим (1–5), сарграмостим, низкомолекулярный гепарин (<1), варфарин (<1)

препаратов (ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, интерферонов – ИФН). Появление сыпи наиболее характерно для больных, получающих терапию ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста, при которой поражение кожи наблюдается практически у каждого пациента. При этом сухость кожи способствует возникновению микротрещин в эпидермисе, медленнее эпителизирующихся на фоне лекарственного подавления процессов пролиферации и дифференциации, что способствует развитию паронихий, усугублению специфических акнеподобных высыпаний и присоединению вторичной инфекции. Однако и другие противоопухолевые препараты нередко вызывают поражение кожи и ее придатков в рамках явлений кожной токсичности (рис. 2). Терапия подбирается с учетом степени тяжести и в соответствии с имеющимися рекомендациями и базируется на наружном и системном применении ГКС, антигистаминных препаратов, антибиотиков и других средств, в соответствии с клинической картиной и вариантом дерматологической токсичности.

Зудящие дерматозы у онкологических пациентов

Еще одной важной причиной зуда у онкологических пациентов может служить развитие дерматозов, первичных либо ассоциированных со злокачественной опухолью. Например, ассоциация со злокачественной опухолью характерна для герпетического дерматита Дюринга, сопровождающегося сильным зудом и двукратным повышением риска развития лимфомы и повышением риска развития лейкемии [34]. Дерматомиозит также может сопровождаться сильным зудом, и этот дерматоз связан с широким спектром солидных опухолей [35]. Также ассоциация со злокачественной опухолью и зудом характерна для эритродермии, транзитного акантолитического дерматоза, генерализованной кольцевидной гранулемы, паранеопластического акрокератоза и дерматомиозита. Стоит подчеркнуть, что зуд инфекционной этиологии также характерен для пациентов с ЗНО, особенно при наличии иммуносупрессии или в период госпитализации.

Зуд вследствие хронических соматических заболеваний

Помимо перечисленных причин зуда пациент с ЗНО может иметь ранее возникшее хроническое заболевание, сопровождающееся зудом. Среди системных заболеваний, ассоциированных с зудом, следует упомянуть хроническое заболевание почек, хроническое заболевание печени

(рис. 3), диабет, заболевания щитовидной железы и железодефицитную анемию. Поэтому для правильной диагностики причины зуда требуется всестороннее клиническое и, по показаниям, лабораторное и инструментальное обследование. При выявлении хронического заболевания в качестве причины зуда соответствующая терапия является залогом успешной коррекции этого неприятного субъективного симптома.

Зуд, ассоциированный с психическими и психосоматическими расстройствами

Также доказано, что на зуд могут влиять такие психические расстройства, как тревога и депрессия [36], состояния, которые особенно распространены у пациентов с ЗНО. Распространенность депрессивных и тревожных расстройств у пациентов с онкологическими заболеваниями составляет 23,4 и 19,9% соответственно. При этом депрессивная симптоматика более характерна для стационарных пациентов (37,1%), чем для амбулаторных (14,5%); $p < 0,001$. Тревожная симптоматика обнаруживает аналогичную тенденцию и чаще наблюдается у стационарных больных ($p < 0,001$) [13]. При этом отмечается двусторонняя связь между зудом и психическим расстройством: например, не только зуд способствует развитию тревоги, но и сама тревога также потенцирует зуд, создавая замкнутый патологический цикл «зуд–тревога». По-видимому, формирование замкнутого цикла «зуд–тревога» характерно не только для гистаминэргического зуда, но и для зуда других типов (дерматологического, системного, зуда на здоровой коже) и происходит на уровне ГМ [36]. Также на примере пациентов с дерматозами показано, что зуд способен вызывать депрессивное настроение [37]. При подозрении на психогенный или психосоматический характер зуда требуется консультация смежного специалиста для проведения психотерапии либо, по показаниям, – психофармакотерапии.

Принципы терапии зуда у онкологических пациентов

Терапевтическая тактика включает применение двух групп методик: универсальные (табл. 4) и индивидуальные (с учетом выявленных у конкретного пациента этиологических прuritогенных факторов) методы профилактики и коррекции зуда. Универсальные методы профилактики и коррекции зуда могут быть рекомендованы каждому пациенту с зудом кожи на этапе первичного визита и в период обследования и установления этиологически значимых прuritогенных факторов.

Таблица 4. Универсальные методы профилактики и коррекции зуда у онкологических пациентов

	Нелекарственные методы профилактики и коррекции зуда
Общие	1. Ношение закрытой одежды 2. Избегать перегревания и повышения потливости 3. Ногти держать коротко остриженными и чистыми (подпиливать уголки, придавая округлую форму)
Психологические	1. Переключаться на другие занятия 2. Занимать руки другими предметами 3. Расчесывать другие предметы 4. Практиковать техники расслабления (прослушивание любимых записей, чтение, прогрессивное мышечное расслабление по Якобсону) 5. Отреагирование путем физической активности
Дерматологические	1. Исключение факторов, провоцирующих ксероз: • замена мыла на крем-гель или масло для душа • соблюдение режима мытья (не более 15 мин, в негорячей воде, после мытья нанесение увлажняющего/смягчающего средства) 2. Применение альтернативных реакций на зуд: вместо расчесывания кожи – потирание, пощипывание, поглаживание, давление на область зудящих участков 3. Нанесение охлажденных наружных средств (увлажняющего/смягчающего средства либо, в случае назначения дерматологом, – лекарственного наружного средства) 4. Постоянное и реактивное в ответ на зуд использование увлажняющих и смягчающих средств 5. Примочки (например, с крепким чаем) 6. Местное охлаждение (с применением холодагентов) 7. Прием антигистаминных препаратов

При выборе наружных средств для коррекции ксероза у онкологических пациентов целесообразно применять эмоленды и средства ухода за кожей, подтвердившие в исследованиях эффективность и безопасность при применении у пациентов с дерматологическими заболеваниями. Поскольку любая противоопухолевая терапия направлена на подавление процессов пролиферации и дифференциации, реализация фармакологического эффекта противоопухолевых препаратов на уровне кожи часто приводит к нарушению формирования барьерных структур кожи. Поэтому из всех средств лечебной дерматологической косметики для онкологических пациентов наиболее оптимально подходящими являются средства, применяемые при сухой атопичной коже, поскольку при атопическом дерматите (АтД) ключевым патогенетическим звеном является генетически обусловленный дефект барьерных структур кожи. Соответственно, средства лечебной косметики для сухой и атопичной кожи содержат компоненты, восстанавливающие гидролипидную мантию, направленные на коррекцию микробиома кожи, и нередко включают дополнительные противозудные компоненты.

Одним из таких средств является LIPIKAR BAUME AP+M (La Roche-Posay), относящийся к последнему поколению эмоленов – эмоленды-плюс. Кроме увлажняющих, липидовосстанавливающих, смягчающих компонентов в состав LIPIKAR AP+M входят ингредиенты, позволяющие восстановить микробиом кожи, а также оказывающие успокаивающее и противозудное действия. Эти компоненты важны для пациентов с ЗНО, у которых нарушены барьерные функции кожи в результате основного заболевания или воздействия лекарственных препаратов. Как правило, нарушение эпидермального барьера сопровождается сухостью кожи и зудом, что является основной жалобой пациента. Поэтому профилактика появления зуда и своевременная коррекция кожных проявлений побочных эффектов, вызывающих зуд, является важной задачей для врача-онколога. LIPIKAR BAUME AP+M содержит экстракты масел натурального происхождения (масло карите 20%, масло канолы 2%), а также глицерин для моментального смягчения, увлажнения и восстановления гидролипидного барьера кожи. Также LIPIKAR BAUME AP+M уменьшает зуд благодаря входящему в состав ниацинамиду и термальной воде LA ROCHE-POSAY. Ниацинамид (витамин PP, витамин B₃) является водорастворимым низкомолекулярным веществом, принимающим участие в ряде ключевых процессов гомеостаза кожи. Одной из его важных особенностей является антигистаминное действие, клинически выражающееся в

снижении локальной воспалительной реакции кожи и снижении интенсивности зуда. Другая его особенность – участие в регулировании оксидативного стресса организма за счет связывания свободных радикалов. Стоит отметить еще одно свойство ниацинамида, обуславливающее его противовоспалительное и, соответственно, противозудное действие, через механизм ингибирования 3,5-цАМФ-фосфодиэстеразы. Термальная вода LA ROCHE-POSAY содержит в своем составе природно высокую концентрацию селена – мощного антиоксиданта. Также селен участвует в синтезе α-кератина – одного из основных белков кожи, волос и ногтей.

LIPIKAR BAUME AP+M подтвердил свою противозудную эффективность в клинических исследованиях. Так, в одном наблюдательном исследовании (при участии 51 пациента в возрасте от 3 лет до 61 года с АтД средней и тяжелой степени, которые наносили LIPIKAR BAUME AP+M 1 раз в день вечером и очищали кожу липидовосстанавливающим очищающим кремом-гелем LIPIKAR SYNDET AP+ 2 раза в день) установлено, что после использования обоих средств в течение 14 дней интенсивность зуда уменьшилась на 41%, а его длительность – на 38% [38].

В другое рандомизированное открытое контролируемое многоцентровое исследование включили 71 пациентку с раком молочной железы, получающую химиотерапию (антрациклин или таксан + трастузумаб). Пациенток разделили на 2 группы, участницы 1-й группы использовали стандартную схему ухода за кожей, во 2-й группе пациентки наносили на кожу LIPIKAR BAUME AP+M дважды в день в течение 12 нед. Эффективность средств оценивали по интенсивности зуда, ксероза и раздражения. Результаты исследования показали, что уже через 6 нед пациентки 2-й группы, которые использовали LIPIKAR BAUME AP+M, отметили достоверное снижение интенсивности зуда, уменьшение ксероза и раздражения кожи, в отличие от 1-й группы, которая использовала альтернативное увлажняющее средство. Таким образом, LIPIKAR BAUME AP+M укрепляет защитные функции кожи и улучшает качество жизни пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение [39].

Таким образом, зуд в онкологической практике может быть полиэтиологическим симптомом. В зависимости от характера опухолевого процесса и с учетом клинических особенностей пациента может потребоваться разностороннее клиническое, лабораторное и инструментальное обследование пациента, а подходы к терапии включают универсальные и специфические противозудные методы лечения.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Клинические и дерматоскопические фотографии, представленные в статье, публикуются с письменного согласия пациентов.

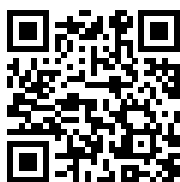
Ethics approval. Clinical and dermatoscopic photographs presented in the article are published with the written consent of the patients.

Литература/References

- Dickson P, Swain G, Peek JJ, Smith SD. Itching for answers: Prevalence and severity of pruritus in psoriasis. *Australas J Dermatol*. 2018;59(3):206-9. DOI:10.1111/ajd.12747
- Pavlis J, Yosipovitch G. Management of Itch in Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):319-32. DOI:10.1007/s40257-017-0335-4
- Lim YL, Chan YH, Yosipovitch G, Greaves MW. Pruritus is a common and significant symptom of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(11):1332-6. DOI:10.1111/j.1468-3083.2008.02828.x
- Rowe B, Yosipovitch G. Malignancy-associated pruritus. *Eur J Pain*. 2016;20(1):19-23. DOI:10.1002/ejp.760
- Ahern K, Gilmore ES, Poligone B. Pruritus in cutaneous T-cell lymphoma: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):760-8. DOI:10.1016/j.jaad.2011.12.021
- Mills KC, Kwatra SG, Feneran AN, et al. Itch and pain in nonmelanoma skin cancer: pain as an important feature of cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2012;148(12):1422-3. DOI:10.1001/archdermatol.2012.3104
- Chiang HC, Huang V, Cornelius LA. Cancer and itch. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(2):107-12. DOI:10.1016/j.sder.2011.05.003
- Lacouture ME (ed.). *Dermatologic Principles and Practice in Oncology*. 2014.
- Миченко А.В., Круглова Л.С., Шатохина Е.А., и др. Дерматологическая токсичность ингибиторов EGFR: патогенетическое обоснование и алгоритм коррекции акнеподобной сыпи. *Онкогематология*. 2021;16(4):50-8 [Michenko AV, Kruglova LS, Shatkhina EA, et al. Dermatologicheskaya toksichnost' ingibitorov EGFR: patogeneticheskoe obosnovanie i algoritm korrektsii aknepodobnoi sypi. *Onkogematologii*. 2021;16(4):50-8 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2021-16-4-50-58
- Yosipovitch G. Chronic pruritus: A paraneoplastic sign. *Dermatol Ther*. 2010;23:590-6.
- Jones EA, Bergasa NV. Why do cholestatic patients itch? *Gut*. 1996;38:644-5.
- Wang H, Yosipovitch G. New insights into the pathophysiology and treatment of chronic itch in patients with end-stage renal disease, chronic liver disease, and lymphoma. *Int J Dermatol*. 2010;49:1-11.
- Naser AY, Hameed AN, Mustafa N, et al. Depression and Anxiety in Patients With Cancer: A Cross-Sectional Study. *Front Psychol*. 2021;12:585534. DOI:10.3389/fpsyg.2021.585534
- Smith HR. Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment (Review). *Oncol Lett*. 2015;9(4):1509-14. DOI:10.3892/ol.2015.2944
- Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, et al. Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. *J Neurophysiol*. 2003;89:2441-8.
- Steinhoff M, Bienenstock J, Schmelz M, et al. Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. *J Invest Dermatol*. 2006;126:1705-18.
- Parker F. Structure and function of skin. In: Goldma L, Bennett JC (ed.). *Cecil Textbook of Medicine*. 21st ed. Philadelphia: Saunders, 2000; p. 2266.
- Mir A, Agim NG, Kane AA, et al. Giant Congenital Melanocytic Nevus Treated With Trametinib. *Pediatrics*. 2019;143(3):e20182469. DOI:10.1542/peds.2018-2469
- Yuan T, Lu XH, Tang B Mr, et al. Differences in clinical characteristics and lesion proteomics between inflammatory linear verrucous epidermal nevus and local verrucous epidermal nevus. *J Proteomics*. 2022;260:104554. DOI:10.1016/j.jpro.2022.104554
- Veraldi S, Bocor M, Gianotti R, Gasparini G. Multiple eruptive dermatofibromas localized exclusively to the buttock. *Int J Dermatol*. 1991;30(7):507-8. DOI:10.1111/j.1365-4362.1991.tb04875.x
- Husain Z, Ho JK, Hantash BM. Sign and pseudo-sign of Leser-Trélat: case reports and a review of the literature. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(5):e79-87. PMID: 23652964.
- Saini KS, Patnaik MM, Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(9):828-34. DOI:10.1111/j.1365-2362.2010.02334.x
- Villafraña JJ, Siles MG, Casanova M, et al. Paraneoplastic pruritus presenting with Hodgkin's lymphoma: a case report. *J Med Case Rep*. 2014;8:300. DOI:10.1186/1752-1947-8-300
- Meyer N, Paul C, Misery L. Pruritus in Cutaneous T-cell Lymphomas: Frequent, Often Severe and Difficult to Treat. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:12-7. DOI:10.2340/00015555-0789
- Dummer R, Heald PW, Nestle FO, et al. Sezary syndrome T-cells clones display T-helper2 cytokines and express the accessory factor-1 (interferon gamma receptor beta-chain). *Blood*. 1996;88:1383-9.
- Yamamoto T, Katayama I, Nishioka N. Role of mast cell and stem cell factor in hyperpigmented mycosis fungoides. *Blood*. 1997;90:1338-40.
- Vermeer MH, Willemze R. Is Mycosis Fungoides exacerbated by fluoxetine? *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:635-6.
- Brandes LJ, La Bella FS, Warrington FC. Increased therapeutic index of antineoplastic drugs in combination with intracellular histamine antagonist. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83:1329-36.
- Yosipovitch G, Szolozar C, Hui XY, Maibach H. High-potency topical corticosteroid rapidly decrease histamine-induced itch but not thermal sensation and pain in human beings. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:118-20.
- Bingham LG, Noble JW, Davis MD. Wet dressing used with topical corticosteroids for pruritic dermatoses: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:792-800.
- Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, et al. Antipruritic treatment with systemic mu-opioid receptor antagonists: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;63:680-8.
- Lidstone V, Thorns A. Pruritus in cancer patients. *Cancer Treat Rev*. 2001;27:305-12.
- Barrios DM, Phillips GS, Geisler AN, et al. IgE blockade with omalizumab reduces pruritus related to immune checkpoint inhibitors and anti-HER2 therapies. *Ann Oncol*. 2021;32(6):736-45.
- Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. 2002;123:1428-35.
- Pacheco M, Ferreira H, Silva C, et al. Antinuclear Antibody (ANA) and Anti-Mi-2-Alpha Positive Dermatomyositis Hinting a Cancer Diagnosis. *Cureus*. 2022;14(2):e21844. DOI:10.7759/cureus.21844
- Sanders KM, Akiyama T. The vicious cycle of itch and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;87:17-26.
- Reich A, Trybucka K, Tracinska A, et al. Acne Itch: Do Acne Patients Suffer From Itching? *Acta Derm Venereol*. 2008;88(1):38-42.
- Seité S, Moyal D. Using an emollient lotion to improve objective and subjective symptoms in atopic patients. 24th World Congress of dermatology. Abstract book. Milan, 2022.
- Wohlrab J, Bangemann N, Kleine-Tebbe A, et al. Barrier protective use of skin care to prevent chemotherapy-induced cutaneous symptoms and to maintain quality of life in patients with breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2014;6:115-22. DOI:10.2147/BCTT.S61699

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Синдром Парри–Ромберга: клинический случай редкого заболевания

Ю.Н. Перламутров¹, С.Б. Волкова², К.Б. Ольховская¹, Т.А. Годзенко^{✉2}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Статья посвящена редкому заболеванию – синдрому Парри–Ромберга. Изложены современные представления о предрасполагающих факторах, патогенезе и особенностях клинической картины. Представлены диагностические критерии, дифференциальная диагностика, современные методики лечения. Описан клинический случай данного заболевания.

Ключевые слова: синдром лица Парри–Ромберга, диагностика, лечение

Для цитирования: Перламутров Ю.Н., Волкова С.Б., Ольховская К.Б., Годзенко Т.А. Синдром Парри–Ромберга: клинический случай редкого заболевания. Consilium Medicum. 2022;24(8):511–515. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201831

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Syndrom Parry–Romberg: clinical case of a rare disease

Yuri N. Perlamutrov¹, Svetlana B. Volkova², Kira B. Olhovskaya¹, Tatiana A. Godzenko^{✉2}

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Abstract

The article is devoted to Parry–Romberg syndrome, one of the rare diseases. Here we declare contemporary views on predisposing factors, pathogenesis and character of clinical performance. We describe the methods of differential diagnostics, the criteria of diagnostics as well as contemporary treatment methods. We also describe a case history of the disease.

Keywords: syndrom Parry–Romberg, diagnostics, treatment

For citation: Perlamutrov YuN, Volkova SB, Olhovskaya KB, Godzenko TA. Syndrom Parry–Romberg: clinical case of a rare disease. Consilium Medicum. 2022;24(8):511–515. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201831

Прогрессирующая гемиатрофия лица (*hemiatrophia faciei progrediens*; синоним: болезнь Парри–Ромберга) является редким приобретенным нейрокожным заболеванием неясной этиологии, характеризующимся медленно прогрессирующей атрофией кожи и подкожных структур половины лица, приводящим к выраженной асимметрии и грубым эстетическим дефектам. В редких случаях поражаются обе стороны лица или шея, плечевой пояс, рука, как правило, на той же стороне тела, что и атрофия лица (в 5% случаев). Впервые это состояние было описано британским врачом С.Н. Parry в 1825 г., повторно – немецким неврологом М.Н. Romberg в 1846 г. Термин «прогрессирующая гемиатрофия лица» введен немецким неврологом А. Eulenburg в 1871 г. [1].

Синдром Парри–Ромберга причисляют к «редким заболеваниям», и, по данным Национальной организации редких заболеваний (NORD), в настоящий момент около 1 млн людей во всем мире поражены этим недугом [2]. Чаше заболевание развивается у женщин, чем у мужчин (3:0,2), как правило, возникает в детском и юношеском возрасте и очень редко – у лиц старше 30 лет. Характеризуется медленным прогрессированием в течение 2–20 лет с формированием основных клинических проявлений, пока не наступает стабилизация. Описаны единичные случаи острого течения заболевания, когда гемиатрофия развилась в течение 1 мес. Считается, что более быстрое прогрессирование заболевания встречается в случае дебюта патологического процесса в раннем детском возрасте [3, 4]. Далее атрофия перестает

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Годзенко Татьяна Анатольевна** – врач-дерматовенеролог ГБУЗ МНПЦДК. E-mail: tanja1304@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2677-2706

Перламутров Юрий Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач России. E-mail: doctorsolovyov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4837-8489

Волкова Светлана Борисовна – канд. мед. наук, зав. филиалом ГБУЗ МНПЦДК. E-mail: vsbcenter@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4005-7971

Ольховская Кира Брониславовна – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: olhovskaya_kira@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4920-5288

✉ **Tatiana A. Godzenko** – dermatovenereologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: tanja1304@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2677-2706

Yuri N. Perlamutrov – D. Sci (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: doctorsolovyov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4837-8489

Svetlana B. Volkova – Cand. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: vsbcenter@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4005-7971

Kira B. Olhovskaya – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: olhovskaya_kira@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4920-5288

прогрессировать, но может возобновиться в более позднем возрасте, однако это происходит редко. Чаще поражается левая сторона [3]. Большинство случаев данного синдрома считается спорадическим, но описаны и семейные типы, предположительно с аутосомно-рецессивным вариантом наследования с неполной пенетрацией патологического гена [4, 5]. Ряд авторов считают прогрессирующую гемиатрофию лица вариантом линейной склеродермии, но в отличие от системной склеродермии процесс никогда не сопровождается другими проявлениями коллагеноза [6, 7]. Общее самочувствие пациентов, страдающих синдромом Парри–Ромберга, остается удовлетворительным – прогноз для жизни благоприятный, в то же время прогноз для выздоровления – неблагоприятный.

Прогрессирующая гемиатрофия лица Парри–Ромберга может выступать самостоятельным дерматозом или являться симптомом других заболеваний, таких как сирингомиелия, опухоли VII пары черепно-мозговых нервов и шейно-симпатического узла, поздним проявлением боррелиоза, что требует междисциплинарного подхода к диагностике и лечению данного состояния [5].

Этиология и патогенез данного заболевания не выяснены. Дебюту часто предшествуют черепно-мозговые травмы, инфекционные заболевания (дифтерия, рожа, эхинококкоз), острое нарушение мозгового кровообращения, экстракция зуба, повреждение шейных симпатических ганглиев, ятрогенные манипуляции, в частности проведение спирто-новокаиновых блокад у больных с невралгией тройничного нерва [2, 3]. В большинстве случаев причину выявить не удается и пациенты указывают на удовлетворительное состояние здоровья в период перед манифестацией заболевания. Считается, что в основе патогенеза гемиатрофии лежит триггерное воздействие вышеуказанных факторов на супrasegmentарные церебральные вегетативные центры нервной системы, расположенные преимущественно в области гипоталамуса и ствола головного мозга, при наличии их функциональной (возможно, генетически обусловленной) недостаточности. Так как эти отделы центральной нервной системы оказывают регулирующее воздействие на многочисленные вегетативные функции организма, нарушение их работы приводит к расстройству регуляции трофических процессов в области иннервации соответствующего ганглия и, как следствие, развитию локальных атрофических изменений кожи, подкожной клетчатки, мышечной ткани. Нарушение трофики может затрагивать и костные структуры, если заболевание возникло в детстве до окончания развития костной ткани.

Клинические проявления синдрома Парри–Ромберга могут варьировать в широких пределах: от легких, едва заметных изменений, не привлекающих внимание пациента и не мотивирующих его обратиться к врачу, до выраженной асимметрии, при которой одна сторона лица будет «затонувшей», «впалой», что значительно ухудшает качество жизни больного, повышает уровень тревоги и депрессии. Поэтому определить истинную частоту данного синдрома в общей популяции сложно, особенно в начальный период заболевания. Степень выраженности клинической картины соответствует органическим повреждениям. Начальные изменения лица обычно развиваются локально в области иннервации одной или нескольких ветвей тройничного нерва, чаще в скуловой области и нижней челюсти. Поскольку процесс прогрессирует, изменения захватывают кожу лба, орбиты, щеки или всей половины лица, в редких случаях (примерно у каждого 5-го пациента) – шеи, плеча и даже туловища. У части пациентов на границе атрофических изменений со здоровой неповрежденной кожей может образовываться характерная четкая линия, проходящая вертикально, но не переходящая срединную линию. Нередко атрофии предшествует гипер- или гипопигментация кожи в виде очагов неправильной формы

вблизи глаза, на щеке, лбу или нижней челюсти [2, 3, 5]. Иногда до развития пигментации наблюдаются явления тригеминальной невралгии. Возможны депигментация (поседение) волос волосистой части головы и/или явления очаговой алопеции на пораженной стороне, в том числе выпадение ресниц и бровей. У некоторых пациентов выпадение волос часто бывает самым ранним признаком этого заболевания. С течением времени в пораженных участках кожи развивается уплотнение (индурация). Необходимо отметить, что клинически индурация кожи при гемиатрофии Парри–Ромберга выражена в меньшей степени или даже может полностью отсутствовать по сравнению с более выраженной индурацией в очагах бляшечной или линейной склеродермии, что является важным дифференциальным признаком [2, 6]. Также при гемиатрофии никогда не наблюдается наличие воспалительной эритемы [8, 9]. Затем уплотнение в очагах поражения на лице разрешается с формированием атрофии – кожа истончается, становится морщинистой, сухой, напоминает пергаментную бумагу, характерна повышенная ранимость, просвечивают подкожные капилляры, уменьшается пото- и салоотделение [4]. Обычно пораженная кожа не спаяна с подлежащими тканями, но в отдельных случаях, наоборот, может быть туго натянута. Позже в патологический процесс вовлекаются подкожно-жировая клетчатка и мышцы лица, а также кости лицевого скелета. Все это приводит к грубейшей деформации лица в виде значительной асимметрии: больная сторона выглядит менее здоровой, амимична, уменьшен размер костей, истончены мягкие ткани, кожа сморщена, испещрена бороздами, отмечаются сужение глазной щели и западение глазного яблока, на пораженной стороне также можно выявить уменьшение ушной раковины (ухо выглядит оттопыренным из-за потери поддерживающих тканей) [3]. В некоторых случаях отмечается атрофия мышц носа или одной половины языка, что приводит к асимметрии носа или рта в направлении пораженной стороны. Уменьшение костей верхней и нижней челюсти может приводить к неправильному расположению или даже выпадению зубов на пораженной стороне, нарушению прикуса, самопроизвольному перелому или саморазрушению челюсти и непроизвольному спазму (тризму) жевательной мускулатуры [1]. Одна сторона верхней губы может иметь необычайно скрученный рельефный внешний вид, в результате чего некоторые зубы могут быть обнажены. Обычно двигательная функция пораженных мышц нарушается мало, объективных расстройств тактильной и болевой чувствительности нет [4]. Нередко отмечается атрофия гомолатеральной голосовой связки, половины гортани [3]. Около 45% больных с синдромом Парри–Ромберга предрасположены к неспецифическим неврологическим реакциям: эпилептические реакции по типу джексоновских припадков на стороне, контралатеральной поврежденной стороне лица (встречается в 61% случаев всей неврологической симптоматики), парестезии и болевые синдромы различной локализации (односторонние головные боли, орофациальные боли и невралгия тройничного нерва), часто резистентные к проводимой терапии [4]. Поражение глаз и периорбитальной области возникает до 35% случаев и представляет собой энтофтальм (западение глазного яблока), обусловленный атрофией ретробульбарной клетчатки, увеит, нейроретинит и синдром Бернара–Горнера, свидетельствующий о расстройстве симпатической иннервации глазного яблока и проявляющийся опущением верхнего века, сужением глазной щели, ощущением сухости в глазу [3, 10]. Необходимо отметить, что у каждого конкретного больного может наблюдаться разная частота встречаемости вышеописанных симптомов данного заболевания.

Диагностика прогрессирующей гемиатрофии лица основана на клинической картине заболевания и данных инструментальных методов исследования. Для ис-

ключения вторичного характера гемиатрофии пациенту целесообразно проводить комплексное обследование: электроэнцефалографию, которая поможет выявить повышенную эпилептическую активность, магнитно-резонансную томографию головного мозга для исключения опухолей, участков атрофии или гидроцефалии, компьютерную томографию с контрастированием для обнаружения новообразований шейно-симпатического узла, дуплексное сканирование или ультразвуковую доплерографию сосудов головы, капилляроскопию ногтевого ложа для оценки кровенаполнения [1, 2, 5]. Гистологическое исследование кожи и мышц покажет тотальную атрофию, васкулопатию [10]. В общем анализе крови, как правило, отклонения не выявляются, гормоны гипофиза в пределах референсных значений, антинуклеарные антитела, анти-Scl-70, антитела к ДНК, антицентромерные антитела не обнаруживаются. Также всем пациентам показано серологическое обследование на боррелиоз, ВИЧ-инфекцию, сифилис [6].

Дифференциальную диагностику синдрома Парри-Ромберга необходимо проводить с очаговой и линейной склеродермией, липоатрофией (например, обусловленной ВИЧ-инфекцией), глубокой атрофией от внутриочагового введения кортикостероидов, физиологической асимметрией лица или кривошеей, синдромом Гольденхара, синингомелией, идиопатической атрофодермией Пазини-Пьерини, опухолями VII пары черепных нервов и шейно-симпатического узла и поздними проявлениями боррелиоза [1].

На сегодняшний день эффективного специфического патогенетического лечения гемиатрофии лица Парри-Ромберга не разработано [11]. Стандартного алгоритма ведения таких пациентов не существует. Проводится только комплексная симптоматическая терапия, в основе которой лежат непрерывная терапия вазоактивными и метаболическими веществами, назначение антигипоксантов, нейтропротекторов, ноотропов, протеолитических препаратов (пенициллина, лидазы, витаминов группы В, D, E, Мексидола, Цитофлавина, Кортексина, Церебролизина, Актовегина, пентоксифиллина, дротаверина в различных комбинациях) [5]. В случае развития эпилептических приступов необходим подбор антиконвульсантов. Для купирования болевого синдрома назначается антиневралгическое лечение (карбамазепин, дротаверин). Лечение этого заболевания также включает средства из групп кортикостероидов, антималярийных препаратов и цитостатиков (метотрексат, циклофосфамид и азатиоприн) [10]. Используются методы физиотерапевтического лечения: оксигенобаротерапия, электро- и фонофорез с вазоактивными препаратами, гидрокортизоном, лечебная физкультура, массаж, ПУВА-терапия [8]. Но эффект от вышеперечисленного лечения оценить сложно. Клиницисты обычно применяют консервативное лечение вплоть до окончания активной фазы прогрессирования гемиатрофии, до этого хирургическое лечение не рекомендуется, так как структуры черепа и лица полностью не сформированы. И не ранее чем через год после стихания патологического процесса можно прибегнуть к реконструктивному лечению [12].

Для устранения косметической деформации применяются различные методики оперативного лечения. Это прежде всего пластические операции с использованием кожного ревааскуляризованного лоскута, который может быть взят из различных областей тела больного (из паховой области, области живота, лопатки) [12]. Также можно проводить аутотрансплантацию жировой ткани (липофилинг щеки) [13]. При легкой гемиатрофии возможно введение имплантов из различных биodeградирующих материалов, такие как полиакриламидные гели, гели на основе гиалуроновой кислоты. Но по истечении некоторого времени кожные трансплантаты, «чистый жир» или гель лиизируются, подвергаются частичной атрофии и рубцеванию, что тре-

бует повторных хирургических коррекций [10, 11]. Наиболее перспективной на сегодняшний день представляется методика, в основе которой лежит не только аутотрансплантация жировой ткани, но и обогащение последней клетками стромально-васкулярной фракции, описанная К. Yoshimura и соавт. (2008 г.) [14]. По данной методике уже были прооперированы единичные больные с гемиатрофией и в России [11]. В основе этой манипуляции лежат липосакция жировой ткани больного (с живота, бедер или спины) и разделение ее на две части. Первую часть центрифугируют и отделяют липоаспирационную жидкость, которая и необходима для замещения дефекта мягких тканей лица. Из 2-й же порции путем ферментативной коллагеназой выделяют клетки стромально-васкулярной фракции. После чего непосредственно перед трансплантацией выделенные клетки смешивают с 1-й порцией жировой ткани и инъекционным способом под общей анестезией трансплантируют в дефект мягких тканей лица [15, 16]. Эффект от такого лечения стабилен, в отдаленной перспективе лизис трансплантированной жировой ткани не наблюдался.

Редкая встречаемость данного заболевания, многообразие клинических проявлений, длительность течения и трудная дифференциальная диагностика диктуют необходимость описания случая из нашей клинической практики.

Описание клинического случая

Мы представляем пациентку К., 28 лет, которая была направлена на кафедру кожных и венерических болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Пациентка предъявляла жалобы на изменение формы лица справа. Считает себя больной в течение 1 года, когда среди полного здоровья отметила появление очага гиперпигментации неправильной формы на коже в области нижней челюсти справа. К врачам не обращалась, не лечилась. С чем-либо связать начало заболевания затрудняется. Постепенно пациентка стала отмечать появление «западения» в области очага, которое медленно линейно распространялось до правого угла рта.

Из анамнеза известно, что больная неоднократно проходила лечение у неврологов с диагнозом «неврит лицевого нерва». Наследственность не отягощена.

При осмотре: состояние больной удовлетворительное. Менингеальных знаков нет. Тонус мышц конечностей в норме, сила достаточная, визуально атрофий мышц конечностей нет.

St. localis: процесс на лице носит асимметричный характер, локализуется на правой половине лица в области дуги нижней челюсти. Представлен очагом атрофии неправильной формы длиной 3,5 см и шириной до 1 см, имеет вытянутые очертания и западения (до 4 мм) в центральной части по типу линейного рубца с явлениями гиперпигментации по периферии в верхней части. Подкожная жировая клетчатка и подлежащие мимические мышцы вовлечены в патологический процесс и истончены, что привело к асимметрии нижней части лица справа. Кожа в очаге поражения натянута, сухая, спаяна с подлежащими тканями. Отмечается деформация красной каймы губ справа в виде сужения по сравнению со здоровой половиной. Функция мимических мышц не нарушена, расстройства чувствительности не наблюдается (рис. 1, 2).

При обследовании в общем анализе крови, мочи, биохимическом анализе отклонений не выявлено, острофазные показатели (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок), электролиты крови в пределах нормы. Была обследована у неврологов: дуплексное сканирование сосудов головы, электроэнцефалография и магнитно-резонансная томография головного мозга патологии не выявили. Антитела к *Borrelia burgdorferi* и к ВИЧ-инфекции не определяются.

На основании анамнеза, характерной клинической картины и данных лабораторных и инструментальных

Рис. 1. Асимметричное поражение кожи лица.



Рис. 2. Синдром Парри-Ромберга у пациентки К.



методов исследований диагностирована болезнь Парри-Ромберга (см. рис. 1, 2).

Пациентке рекомендовано следующее лечение: преднизолон в дозе 30 мг в таблетированной форме в сочетании с циклоспорином в дозе 2,5 мг/кг/сут в 2 приема сроком на 4 мес под контролем анализов крови и мочи. Лечение перенесла удовлетворительно, нежелательных явлений не было. Дальнейшего прогрессирования заболевания (наблюдение в течение 1,5 года) не отмечалось. Рекомендовано динамическое наблюдение с назначением повторных курсов консервативной терапии при признаках ухудшения клинической картины.

Заключение

Гемиатрофия лица Парри-Ромберга является редким дерматозом, характеризующимся медленным хроническим течением, приводящим к развитию выраженной деформации одной половины лица. Необходимо помнить, что данная патология может и протекать как самостоятельное идиопатическое заболевание, и быть одним из проявлений (синдромом) других нозологий (синдромом сирингомиелии, системной склеродермии), требующих специфического лечения. Поэтому начальным этапом диагностики является исключение вторичного характера гемиатрофии, в связи с чем пациенты нуждаются в комплексном дообследовании у врачей различных специальностей. На стадии прогрессирования заболевание требует динамической консервативной терапии, после стойкой стабилизации процесса можно прибегнуть к реконструктивному лечению. Гемиатрофия лица Парри-Ромберга в настоящее время является малоизученным заболеванием и не имеет эффективной общепринятой тактики ведения больных.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публи-

кации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

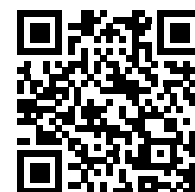
Литература/References

- Исамутдинова Г.А., Корнилова Л.Е., Соков Е.Л., и др. Описание клинического случая пациента с гемиатрофией лица справа. Материалы VI Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум», 2014 [Isamutdinova GA, Kornilova LE, Sokov EL, et al. Opisaniye klinicheskogo sluchaia patsienta s gemiatrofiei litsa sprava. Materialy VI Mezhdunarodnoi studencheskoi nauchnoi konferentsii «Studencheskii nauchnyi forum», 2014 (in Russian)].
- Лобзин С.В., Разнатовский К.И., Кула И.И. Болезнь Парри-Ромберга. Атипичная форма. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2012;4(3):108-11 [Lobzin SV, Raznatovskii KI, Kula II. Bolezn' Parri-Romberga. Atipichnaia forma. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2012;4(3):108-11 (in Russian)].
- Иволгина И.В. Синдром Парри-Ромберга. Клинический случай. Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. 2016;21(2):566-9 [Ivolgina IV. Sindrom Parri-Romberga. Klinicheskii sluchai. Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya Estestvennye i tekhnicheskie nauki. 2016;21(2):566-9 (in Russian)]. DOI:10.20310/1810-0198-2016-21-2-566-569
- Цыганкова Е.П., Плешков П.В. Прогрессирующая гемиатрофия лица (болезнь Парри-Ромберга). Вестник Смоленской медицинской академии. 2002;4 [Tsygankova EP, Pleshkov PV. Progressiruiushchaya gemiatrofiya litsa (bolezn' Parri-Romberga). Vestnik Smolenskoi meditsinskoi akademii. 2002;4 (in Russian)].

5. Кузина З.А., Фомина-Чертоусова Н.А., Слатина Я.В., Ковалева И.П. Синдром гемитрофии лица Парри-Ромберга как междисциплинарная проблема (дерматологические, неврологические, косметологические вопросы). *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2012;4:22-7 [Kuzina ZA, Fomina-Chertousova NA, Slatina IaV, Kovaleva IP. Sindrom gemiatrofii litsa Parri-Romberga kak mezhdistsiplinarnaya problema (dermatologicheskie, nevrologicheskie, kosmetologicheskie voprosy). *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii*. 2012;4:22-7 (in Russian)].
6. Шостак Н.А., Дворников А.С., Клименко А.А., и др. Локализованная (очаговая) склеродермия в общей медицинской практике. *Лечебное дело*. 2015;4:45-53 [Shostak NA, Dvornikov AS, Klimenko AA, et al. Lokalizovannaya (ochagovaya) sklerodermiya v obshchei meditsinskoj praktike. *Lechebnoe delo*. 2015;4:45-53 (in Russian)].
7. Богмат Л.Ф., Никонова В.В. Ювенильная очаговая склеродермия: клиника, диагностика, современные подходы к терапии (обзор литературы и собственные наблюдения). *Здоровье ребенка*. 2019;14(4):270-7 [Bogmat LF, Nikonova VV. Juvenile localized scleroderma: clinical picture, diagnosis, therapeutic update (literature review and own observations). *Zdorov'e rebenka*. 2019;14(4):270-7 (in Russian)]. DOI:10.22141/2224-0551.14.4.2019.174042
8. Кубанова А.А., Акимов В.Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней. М.: МИА, 2009 [Kubanova AA, Akimov VG. *Differentsial'naya diagnostika i lechenie kozhnykh boleznei*. Moscow: MIA, 2009 (in Russian)].
9. Акимов В.Г. Сто трудных случаев в практике дерматолога. М., 2011 [Akimov VG. *Sto trudnykh sluchaev v praktike dermatologa*. Moscow, 2011 (in Russian)].
10. Войтенков В.Б., Команцев В.Н., Екушева Е.В., и др. Синдром Парри-Ромберга: клинический случай. *Нервно-мышечные болезни*. 2019;1:75-82 [Voitenkov VB, Komantsev VN, Ekusheva EV, et al. Clinical case of Parry-Romberg syndrome. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2019;9(1):75-82 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-8721-2019-9-1-75-82
11. Масгутов Р.Ф., Ризванов А.А., Салафутдинов И.И., и др. Коррекция дефекта мягких тканей лица с применением аутогенной жировой ткани, обогащенной клетками стромально-васкулярной фракции. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2012;6(3):177-9 [Masgutov RF, Rizvanov AA, Salafutdinov II, et al. Korrektsiya defekta miagkikh tkanei litsa s primeneniem autogennoi zhirovoy tkani, obogashchennoi kletkami stromal'no-vaskuliarnoi fraktsii. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2012;6(3):177-9 (in Russian)].
12. Ortega VG, Sastoque D. New and Successful Technique for the Management of Parry-Romberg Syndrome's Soft Tissue Atrophy. *J Craniofac Surg*. 2015;26(6):e507-10. DOI:10.1097/SCS.0000000000002023
13. Benchamkha Y, Ettalbi S, Droussi H, et al. Lipostructure pour restauration morphologique dans le syndrome de Parry-Romberg : à propos de 12 cas cliniques. *Ann Chir Plast Esthétique*. 2012;57(3):273-80. DOI:10.1016/j.anplas.2010.12.003
14. Yoshimura K, Sato K, Aoi N, et al. Cell-assisted lipotransfer for facial lipotrophy: efficacy of clinical use of adipose-derived stem cells. *Dermatol Surg*. 2008;34(9):1178-85. DOI:10.1111/j.1524-4725.2008.34256
15. Vaienti L, Soresina M, Menozzi A. Parascapular free flap and fat grafts: Combined surgical methods in morphological restoration of hemifacial progressive atrophy. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116(3):699-711. DOI:10.1097/01.prs.0000177449.12366.48
16. Maletic J, Tsirka V, Ioannides P, et al. Parry-Romberg Syndrome Associated with Localized Scleroderma. *Case Reports in Neurology*. 2010;26(6):507-10. DOI:10.1097/SCS.0000000000002023

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Проблема зуда волосистой части головы

К.В. Каткова¹, К.Т. Плиева¹, Е.В. Денисова^{1,2}, О.В. Жукова^{1,3}, И.М. Корсунская^{✉1,2}

¹ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Зуд волосистой части головы беспокоит многих людей. Причинами зуда могут быть системные, психогенные, неврологические и дерматологические заболевания. Среди последних наиболее часто зудом кожи головы сопровождаются себорейный дерматит и псориаз. Патогенез этих нозологий сильно отличается, но в обоих случаях могут наблюдаться изменения микробиоты кожи, поддерживающие воспалительный процесс, а также присутствует шелушение и ряд других клинических проявлений. Помимо адекватной терапии важную роль играет выбор средства ухода. При заболеваниях волосистой части головы в задачи специалиста входит подбор шампуня и других средств, способных дополнить основную терапию. К таким средствам предъявляется ряд требований: они должны способствовать нормализации микробиоты и pH, снятию воспаления, устранению неприятных симптомов, в том числе и зуда. Одним из таких средств является шампунь LE SANTI, демонстрирующий хорошую клиническую эффективность при ряде дерматологических заболеваний.

Ключевые слова: зуд, кожа головы, псориаз, себорейный дерматит, средства ухода

Для цитирования: Каткова К.В., Плиева К.Т., Денисова Е.В., Жукова О.В., Корсунская И.М. Проблема зуда волосистой части головы. Consilium Medicum. 2022;24(8):516–519. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201809

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Itchy scalp

Ksenia V. Katkova¹, Kristina T. Plieva¹, Elena V. Denisova^{1,2}, Olga V. Zhukova^{1,3}, Irina M. Korsunskaya^{✉1,2}

¹Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia;

²Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Moscow, Russia;

³People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Itchy scalp troubles many people. The causes of itching can be systemic, psychogenic, neurological, and dermatological diseases. The most common dermatological diseases associated with scalp itching are seborrheic dermatitis and psoriasis. The pathogenesis of these diseases is very different, but in both cases, skin microbiota changes may present, supporting the inflammation. Also, in both conditions, flaking and other similar clinical presentations occur. In addition to adequate therapy, the choice of care product is important. For a patient with scalp disease, the specialist should recommend shampoo and other products that can complement the basic therapy. Such products should have some features: they should help to normalize the microbiota and pH, relieve inflammation, and eliminate unpleasant symptoms, including itching. One such product is LE SANTI shampoo, which shows good clinical efficacy for several dermatological diseases.

Keywords: itching, scalp, psoriasis, seborrheic dermatitis, care products

For citation: Katkova KV, Plieva KT, Denisova EV, Zhukova OV, Korsunskaya IM. Itchy scalp. Consilium Medicum. 2022;24(8):516–519. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201809

Хотя зуд кожи головы (ЗКГ) считается частым явлением, опубликованных данных о его распространенности недостаточно [1]. В исследовании, проведенном на количественно репрезентативной выборке населения Франции, о ЗКГ сообщалось у 25% населения [2]. Среди пациентов с

генерализованным идиопатическим зудом у 13% было выявлено поражение волосистой части головы (ВЧГ) [3].

ЗКГ может быть вызван различными состояниями, включая дерматологические, системные, неврологические и психогенные заболевания. Среди пациентов с психогенным

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Корсунская Ирина Марковна** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. научно-прикладных методов исследования ГБУЗ МНПЦДК, зав. лаб. физико-химических и генетических проблем дерматологии ФГБУН ЦТП ФХФ РАН. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Каткова Ксения Васильевна – врач-дерматолог ГБУЗ МНПЦДК. ORCID: 0000-0002-2683-1035

Плиева Кристина Таировна – врач-дерматолог ГБУЗ МНПЦДК. ORCID: 0000-0001-9351-1034

Денисова Елена Валерьевна – канд. мед. наук, зам. зав. филиала по медицинской части ГБУЗ МНПЦДК, ст. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ РАН. ORCID: 0000-0002-4887-284X

Жукова Ольга Валентиновна – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ МНПЦДК, зав. каф. кожных и венерических болезней ФГАУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-5723-6573

✉ **Irina M. Korsunskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318u

Ksenia V. Katkova – dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0002-2683-1035

Kristina T. Plieva – dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0001-9351-1034

Elena V. Denisova – Cand. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology. ORCID: 0000-0002-4887-284X

Olga V. Zhukova – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0001-5723-6573

зудом чаще всего поражаются кожа головы и лицо [4]. ЗКГ можно классифицировать в зависимости от потенциально-го основного заболевания.

ЗКГ, связанный с наличием интерфолликулярных и перифолликулярных чешуек и/или эритемы, может быть вызван следующими причинами: себорейный дерматит, псориаз кожи головы, контактный дерматит, красный плоский лишай, дерматомиозит и ксероз, вторичный по отношению к atopическому дерматиту (АтД) или старению кожи. Другими, менее распространенными причинами заболеваний кожи головы, которые могут проявляться зудом кожи и гиперкератозом, являются красный волосистой ли-шай, дискоидная красная волчанка и лангергансоклеточ-ный гистиоцитоз [5–7]. Трихоскопия, прямой забор проб и посев являются полезными инструментами для диагнос-тики. Гистопатология также может помочь подтвердить диагноз в сомнительных случаях.

Себорейный дерматит, которым страдают примерно 16% взрослого населения, является одной из наиболее частых причин ЗКГ. Во французском исследовании 50% пациентов жаловались на ЗКГ. Другие распространенные симптомы включали ощущения покалывания, стеснения, боли и жже-ния [8]. Зуд при себорейном дерматите обычно исчезает или уменьшается после мытья головы. Диагноз себорейно-го дерматита может быть клиническим, когда ЗКГ связан с шелушением на себорейных частях тела, таких как сред-няя часть лица, верхняя часть груди и спина. Однако его необходимо отличать от псориаза и контактного дермати-та. При трихоскопии себорейный дерматит и контактный дерматит проявляются древовидными сосудами, тогда как псориаз проявляется красными точками при малом увели-чении и скрученными капиллярными петлями при боль-шом увеличении [9].

По некоторым данным, при псориазе от зуда страдает 67–97% пациентов [10–15]. В частности, о ЗКГ сообщалось у 80% пациентов с псориазом, и существует поло-жительная корреляция между тяжестью поражений при псориазе кожи головы и тяжестью зуда [9]. Возможными механизмами, объясняющими зуд при псориазе ВЧГ, яв-ляются гипериннервация, нейрогенное воспаление, дис-баланс нейропептидов, аномальное функционирование периферической опиоидной системы, высвобождение цитокинов и сосудистые аномалии [16, 17]. Что касает-ся качества жизни, то зуд рассматривается больными как важнейший фактор, нарушающий трудоспособность, не-гативно влияющий на концентрацию внимания у 52,5% пациентов [12, 18]. Характеристики зуда при псориазе ВЧГ вариабельны: большинство пациентов ссылаются на пре-рывистый зуд, а наиболее важными усугубляющими фак-торами являются стресс и температура [17].

Контактный дерматит – еще одна распространенная причина ЗКГ. Клинически может проявляться зудом, эритемой и шелушением. Контактный дерматит часто осложняет другие заболевания кожи головы, так как на-рушенный кожный барьер предрасполагает к сенсibili-зации. В исследовании 1320 немецких пациентов наибо-лее распространенными сенсibilизаторами у пациентов с контактным дерматитом кожи головы были краски для волос (п-фенилендиамин, толуол-2,5-диамин, п-амино-фенол, 3-аминофенол, п-аминоазобензол и пирогаллол) и кокаmidопропилбетаин, который является обычным ком-понентом в шампунях [19]. Другие распространенные ал-лергены кожи головы, вызывающие контактный дерматит кожи головы, включают отдушки и консерванты, которые являются типичными ингредиентами шампуней, конди-онеров и средств для укладки волос. У пациентов с подо-зрением на контактный дерматит также важно спросить о типе используемой щетки для волос, поскольку причиной проблемы может быть контактный дерматит, связанный с никелем, резиной или пластиком [19].

Рис. 1. Пациентка У. до лечения.**Рис. 2. Пациентка У. после лечения.**

Кожа головы поражается и у 49,7% больных АтД [20], а ЗКГ является одним из второстепенных диагностических критериев по J. Hanifin и соавт. [21]. Клинически АтД может проявляться эритемой и ксерозом, а диагноз может быть подтвержден гистопатологией.

Кроме того, зуд наблюдается и при чувствительной коже. Чувствительная кожа характеризуется субъективными жалобами на дискомфорт без предсказуемых классических видимых признаков раздражения и без иммунологического ответа [22, 23]. Обнаружено, что 36% из 400 субъектов в 2 больницах заявили, что у них чувствительная кожа головы [24]. Дальнейшие эпидемиологические исследования показали, что 44 и 32% субъектов заявили о чувствительной коже головы [25]. Зуд затрагивает около 60% людей с чувствительной кожей головы [25]. Кроме того, выпадение волос было в значительной степени связано с чувствительностью кожи головы [2].

Скальп имеет сложную нейроанатомию с обилием сенсорных нервных окончаний в сально-волосистой единице. ЗКГ – это распространенная жалоба, этиологически она может иметь разные причины, а именно дерматологические, нейропатические, системные и психогенные. При анализе цепей взаимодействия нервных окончаний скальпа видно, что их анатомическая и физиологическая роль в зуде имеет первостепенное значение. Понимание уникальных особенностей цепи зуда в коже головы является ключом к разработке эффективных методов лечения.

В любых случаях при наличии жалоб на ЗКГ и шелушение важно подобрать для пациента средства ухода, которые бы обладали следующими свойствами:

- снижали интенсивность зуда;
- оказывали отшелушивающий эффект;
- уменьшали воспалительную реакцию;
- нормализовали микробиоту кожи.

К таким средствам можно отнести шампунь для восстановления чувствительной и сухой кожи головы линейки LE SANTI.

В состав средства входят молочная и лимонная кислоты, ксилит, сорбитол, пантенол, масло авокадо и персика, биотический комплекс (фракции *Lactobacillus plantarum* и пребиотики). Данные компоненты оказывают успокаивающее и увлажняющее действия, а биотический комплекс

способствует нормализации микрофлоры кожи и обеспечивает противовоспалительный эффект за счет влияния на уровень провоспалительных цитокинов. Входящие в состав шампуня LE SANTI альфа-гидроксикислоты (молочная и лимонная) отвечают за кератолитическое действие, а также нормализуют pH кожи, который нарушается при изменении состава микробиоты и воспалительном процессе. Кроме этого кислоты способны увеличить скорость обновления клеток. Лимонная кислота также индуцирует пролиферацию коллагена, тем самым улучшая общее состояние кожи [26]. Особый интерес в составе средства представляет ксилит, который ускоряет высвобождение липидов, тем самым улучшая ламеллярную структуру и повышая барьерную функцию кожи [27]. Помимо прочего в шампуне LE SANTI используются мягкие ПАВ на основе кокосового и пальмового масел, которые обладают хорошими очищающими свойствами, но не оказывают агрессивного воздействия на поврежденную и раздраженную кожу.

В качестве примера эффективности шампуня приводим историю болезни пациентки У., 25 лет, с жалобами на зудящие высыпания на коже ВЧГ. Ранее отмечалось шелушение на ВЧГ, которое особенно не беспокоило. Данное обострение связывает с перенесенным COVID-19. Объективно на фоне яркой гиперемии и инфильтрации крупнопластинчатое шелушение желтоватого цвета (рис. 1). На основании клинической картины выставлен диагноз «псориаз ВЧГ». Пациентке назначена дезинтоксикационная терапия, местно рекомендовано ежедневное использование шампуня LE SANTI. Через неделю при повторном посещении остается неяркая гиперемия, легкое шелушение, инфильтрация полностью разрешилась (рис. 2). Жалоб на зуд нет. Пациентке рекомендовано продолжить использование шампуня 2–3 раза в неделю до полного исчезновения клинических проявлений. В дальнейшем в качестве профилактики обострений возможно использование шампуня 1–2 раза в неделю.

ЗКГ продолжает оставаться основным неприятным симптомом для дерматологических пациентов. Не всегда есть возможность сразу установить верный диагноз и начать основное лечение. Однако до установления диагноза возможен подбор адекватного средства ухода для облегчения состояния пациента. В случаях, когда диагностика не вызывает трудностей, рационально подобранное средство ухода дополняет основную терапию и позволяет ускорить достижение значимых клинических результатов.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Weisshaar E, Dalgard F. Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity. *Acta Derm Venereol.* 2009;89:339-50.
2. Misery L, Sibaud V, Ambronati M, et al. Sensitive scalp: does this condition exist? An epidemiological study. *Contact Dermatitis.* 2008;58:234-8.
3. T-J Goon A, Yosipovitch G, Chan YH, Goh CL. Clinical characteristics of generalized idiopathic pruritus in patients from a tertiary referral center in Singapore. *Int J Dermatol.* 2007;46:1023-6.
4. Ferm I, Sterner M, Wallengren J. Somatic and psychiatric comorbidity in patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:395-400.
5. Lerebours-Nadal L, Beck-Sague CM, Parker D, et al. Severe, disfiguring, pityriasis rubra pilaris in a woman in the Dominican Republic: histopathologic diagnosis and response to antiretroviral therapy. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2016;15:11-4.
6. Pakula AS, Paller AS. Langerhans cell histiocytosis and dermatophytosis. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:340-3.
7. Moghadam-Kia S, Franks AG. Autoimmune disease and hair loss. *Dermatol Clin.* 2013;31:75-91.
8. Misery L, Rahhali N, Duhamel A, Taieb C. Epidemiology of dandruff, scalp pruritus and associated symptoms. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:80-1.
9. Tosti A. Dermoscopy of the Hair and Nails. 2 ed. Boca Raton: CRC Press, 2015.
10. Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, et al. Pruritus in psoriasis. A prospective study of some psychiatric and dermatologic correlates. *Arch Dermatol.* 1988;124:1052-7.
11. Szepletowski JC, Reich A, Wiśnicka B. Itching in patients suffering from psoriasis. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2002;10:221-6.
12. Reich A, Hrehorów E, Szepletowski JC. Pruritus is an important factor negatively influencing the well-being of psoriatic patients. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:257-63.
13. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, et al. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol.* 2000;143:969-73.
14. Bilac C, Emertcan AT, Bilac DB, et al. The relationship between symptoms and patient characteristics among psoriasis patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75:551.
15. Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Lotti T. Itch in psoriasis: epidemiology, clinical aspects and treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2009;2:9-13.
16. Carstens E, Akiyama T. Itch: Mechanisms and Treatment. Boca Raton: CRC Press Book, 2014.
17. Kim T-W, Shim W-H, Kim J-M, et al. Clinical characteristics of pruritus in patients with scalp psoriasis and their relation with intraepidermal nerve fiber density. *Ann Dermatol.* 2014;26:727-32.
18. Hrehorów E, Salomon J, Matusiak L, et al. Patients with psoriasis feel stigmatized. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:67-72.
19. Hillen U, Grabbe S, Uter W. Patch test results in patients with scalp dermatitis: analysis of data of the Information Network of Departments of Dermatology. *Contact Dermatitis.* 2007;56:87-93.
20. Shi M, Zhang H, Chen X, et al. Clinical features of atopic dermatitis in a hospital-based setting in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1206-12.
21. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Derm Venereol.* 1980;92(Suppl.):44-7.
22. Farage MA. Perceptions of sensitive skin: changes in perceived severity and associations with environmental causes. *Contact Dermatitis.* 2008;59:226-32.
23. Muizzuddin N, Marenus KD, Maes DH. Factors defining sensitive skin and its treatment. *Am J Contact Dermat.* 1998;9:170-5.
24. Saint-Martory C, Roguedas-Contios AM, Sibaud V, et al. Sensitive skin is not limited to the face. *Br J Dermatol.* 2008;158:130-3.
25. Misery L, Rahhali N, Ambronati M, et al. Evaluation of sensitive scalp severity and symptomatology by using a new score. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(11):1295-8. DOI:10.1111/j.1468-3083.2010.03968.x
26. Tang SC, Yang JH. Dual Effects of Alpha-Hydroxy Acids on the Skin. *Molecules.* 2018;23(4):863. DOI:10.3390/molecules23040863
27. Salli K, Lehtinen MJ, Tiihonen K, Ouweland AC. Xylitol's Health Benefits beyond Dental Health: A Comprehensive Review. *Nutrients.* 2019;11(8):1813. DOI:10.3390/nu11081813

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.08.2022**Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2022**

OMNIDOCTOR.RU

Тотальная алопеция и сосудистая мальформация: случайная ассоциация или прогностический фактор?

И.Ю. Голоусенко✉, А.М. Соловьев, Ф.А. Соловьев

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Гнездная алопеция (ГА) является хроническим рецидивирующим аутоиммунным заболеванием, приводящим к ухудшению качества жизни, а капиллярная мальформация (КМ) является пороком развития сосудов и встречается у 1/3 больных ГА.

Цель. Выявить связь одной из форм ГА с КМ в затылочной области.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 18 больных тотальной алопецией (ТА), 5 мужчин и 13 женщин. Возраст колебался от 26 до 58 лет, длительность заболевания составляла от 1 до 29 лет. Для определения связи между КМ и ТА использовали отношение шансов с соответствующими 95% доверительными интервалами.

Результаты. Исследование показало встречаемость КМ у пациентов с ТА в 94,4%. Корреляция КМ и ТА оказалась статистически достоверной в сравнении с контрольной группой.

Заключение. Результаты свидетельствуют о наличии достоверной связи КМ и ТА, что позволяет сделать заключение об ассоциации КМ именно с тяжелыми формами алопеции. Кроме того, КМ может быть ценным маркером и прогностическим фактором, указывающим на развитие более тяжелых форм и течения ГА.

Ключевые слова: тотальная алопеция, сосудистая мальформация, прогностический фактор

Для цитирования: Голоусенко И.Ю., Соловьев А.М., Соловьев Ф.А. Тотальная алопеция и сосудистая мальформация: случайная ассоциация или прогностический фактор? Consilium Medicum. 2022;24(8):520–522. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201540

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Total alopecia and vascular malformation: a random association or a prognostic factor?

Igor Yu. Golousenko✉, Anton M. Solovyov, Fedor A. Solovev

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Background. Alopecia areata (AA) is a chronic recurrent autoimmune disease that leads to a deterioration in the quality of life. And capillary malformation (CM) occurs in 1/3 of AA patients.

Aim. To identify the connection of one of the forms of AA with CM in the occipital region.

Materials and methods. 18 patients with total alopecia (TA), 5 men and 13 women were under observation. The age ranged from 26 to 58 years, the duration of the disease ranged from 1 to 29 years. To determine the relationship between CM and TA, the odds ratio was used with the corresponding 95% confidence intervals.

Results. The study showed the occurrence of CM in patients with TA in 94.4%. The correlation of CM and TA turned out to be statistically significant in comparison with the control group.

Conclusion. The results indicate that there is a reliable relationship between CM and TA, which allows us to conclude that CM is associated with severe forms of alopecia. In addition, CM can be a valuable marker and prognostic factor indicating the development of more severe forms and course of AA.

Keywords: total alopecia, vascular malformation, prognostic factor

For citation: Golousenko IYu, Solovyov AM, Solovev FA. Total alopecia and vascular malformation: a random association or a prognostic factor? Consilium Medicum. 2022;24(8):520–522. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201540

Введение

Гнездная алопеция (ГА) – это хроническое рецидивирующее аутоиммунное заболевание, опосредованное Т-клетками, характеризующееся потерей волос без формирования рубцов, поражающее детей и взрослых всех возрастов, рас и полов. Частота в популяции достигает 1:1000. В развитии заболевания имеют значение также генетические факторы и экзогенные триггеры. Это доказывается нередкой связью ГА с атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, астмой, витилиго, тиреоидитом Хасимото [1, 2].

Доказательством аутоиммунной природы заболевания является демонстрация на животных моделях роли интерлейкинов (ИЛ)-2, 15, 12, 23, которые инициируют CD8+ Т-клетки для атаки волосных фолликулов. Также в этом процессе участвуют тучные и NK-клетки [3].

ГА нарушает психологическое здоровье, что выражается в ухудшении самооценки, учащении частоты тревожных и депрессивных расстройств, возникновении проблем со взаимоотношениями в социуме, ухудшении качества жизни [4, 5].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Голоусенко Игорь Юрьевич** – д-р мед. наук, проф. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: igor_golousenko5@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1222-0356

Соловьев Антон Михайлович – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: doctorsolovyov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3113-8929

Соловьев Федор Антонович – студент 6-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-2551-437X

✉ **Igor Yu. Golousenko** – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: igor_golousenko5@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1222-0356

Anton M. Solovyov – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: doctorsolovyov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3113-8929

Fedor A. Solovev – Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-2551-437X

Клинические проявления ГА разнообразны: от небольших, округлых, размером от миллиметров до десятков сантиметров очагов до полной потери волос на волосистой части головы (ВЧГ), туловище. Также в патологический процесс могут вовлекаться брови (суперцилиарная форма), ресницы (цилиарная форма), область бороды (тип барбэ) [6].

К одной из типичных клинических форм ГА относится тотальная алопеция (ТА), которая проявляется полной потерей волос в области свода черепа. Замечено, что более ранний возраст на момент первого эпизода заболевания соответствует повышенному риску развития ТА в течение жизни [7].

Капиллярная мальформация – КМ (синонимы: окципитальная гемангиома, затылочный пламенеющий невус, гигантский голубой невус) является пороком развития сосудов, возникает у 25–40% новорожденных, относится к аутосомно-доминантному типу наследования и локализуется преимущественно в области затылка или задней поверхности шеи. Представляет собой бледно-розовые пятна неправильной формы, размеры которых варьируют от миллиметров до десятков сантиметров [8].

Цель исследования – выявление связи ТА и КМ в затылочной области.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 18 больных ТА: мужчин – 5 (27,8%), женщин – 13 (72,2%). Возраст колебался от 26 до 58 лет (средний возраст $35,3 \pm 8,32$ года), длительность заболевания составляла от 1 до 29 лет (в среднем $16,13 \pm 9,39$ года). Контрольную группу составили 90 пациентов со сходным распределением по полу и возрасту, обратившихся к дерматовенерологу по иным причинам, чем выпадение волос.

Сравнение групп по полу и возрасту осуществлялось по критериям Стьюдента. Для определения связи между КМ и ТА использовали отношение шансов с соответствующими 95% доверительными интервалами. Результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Клиническое наблюдение №1

Больная П., 1990 г.р. (31 год), обратилась с диагнозом ТА. **Анамнез заболевания.** В возрасте 7 лет появился небольшой очаг облысения, тогда же был поставлен диагноз ГА. До 2010 г. наблюдалось волнообразное течение – периодически появляющиеся очаги облысения чередовались с периодами отрастания волос. С 2010 по 2016 г. отмечалась полная ремиссия. С 2016 г. вновь появились очаги облысения, и к 2017 г. произошло полное выпадение волос на ВЧГ, лице и теле, т.е. развилась универсальная алопеция, которая длилась с 2017 по март 2019 г. (более 2 лет). Затем появилась волос на теле, брови и ресницы, кроме ВЧГ.

В анамнезе с 1998 г. – atopический дерматит, в настоящее время – ремиссия, с этого же года – аутоиммунный тиреоидит.

Получала лечение: внутривенные инъекции Дипроспана по 1 мл 1 раз 2 нед, метилпреднизолон по 8 мг/сут. Клинического эффекта от лечения не достигнуто.

На коже затылочной области и шеи имеется КМ (рис. 1).

Клиническое наблюдение №2

Пациентка С., 1993 г.р. (28 лет), обратилась с диагнозом ТА. **Анамнез заболевания.** Жалобы на выпадение волос с 7-летнего возраста. Заболевание началось с маленького очага, далее процесс прогрессировал до 2004 г. С 2004 до декабря 2010 г. наблюдалось полное восстановление волосного покрова. С декабря 2010 г. вновь стали появляться и затем самостоятельно зарастать очаги облысения. С июня 2018 г. началось активное выпадение волос, и к январю 2019 г. ГА стала тотальной.

Рис. 1. КМ в окципитальной области у пациентки П.

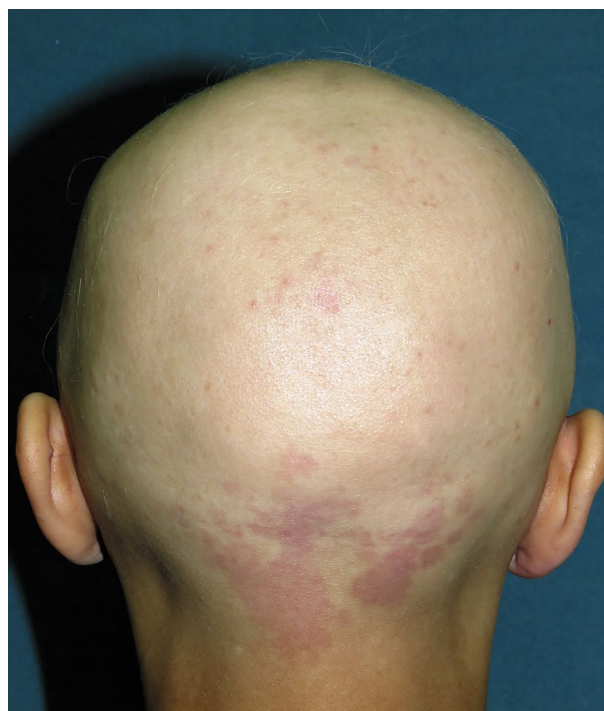


Рис. 2. КМ в окципитальной области у пациентки С.



Получала лечение: Дипроспан внутримышечно и внутривенно по 1 мл, УФВ-терапию 3 раза в неделю в течение 1 мес, местно раствор 2% миноксидила. Клинического эффекта от лечения не достигнуто.

На коже затылочной области и задней поверхности шеи четко визуализируются очаги КМ (рис. 2).

Результаты и обсуждение

У 17 из 18 больных имелись высыпания в области затылка в виде пятен бледно-розового цвета, с неровными очертаниями, часто напоминающими «языки пламени», размерами от 0,5 до 10 см. При надавливании пятна исчезали. Таким образом, у 17 (94,4%) пациентов диагностирована

капиллярная гемангиома. В контрольной группе КМ встречалась у 9 (10%) человек. Различие между группами было статистически достоверным (отношение шансов – 2,01, 95% доверительный интервал 1,39–2,71; $p=0,011$).

Хотя КМ и ГА как самостоятельные заболевания известны давно, взаимосвязь между ними впервые описана в 1988 г., и продемонстрировано наличие КМ у 31,2% больных ГА, а в контрольной группе – у 4,5%. Авторы обратили внимание, что среди больных ТА и универсальной алопецией (УА) распространенность КМ была гораздо выше (58,5%), чем в среднем по группе [9]. В дальнейшем обнаружили достоверно сильную связь между тяжелыми формами алопеции и наличием КМ: 95,8% – при УА, 86,7% – при ТА против 8,3% – при легких формах ГА и 15,6% – в популяции новорожденных [10].

Позднее определено более частое выявление КМ у пациентов с ГА (17,6%), чем в контрольной группе (9,3%). Авторы отметили корреляцию более тяжелого течения ГА и наличия КМ ($p<0,001$) [11].

Наше исследование показало высокую встречаемость КМ у пациентов с ТА – 94,4%. Корреляция КМ и ТА оказалась статистически достоверной в сравнении с контрольной группой. Учитывая тяжелый характер алопеции у всех больных (тотальная форма), а также другие факторы, показывающие тяжесть заболевания, – раннее начало в детском или подростковом возрасте, длительность течения (в среднем 16 лет), неэффективность стандартного лечения, можно сделать заключение об ассоциации КМ именно с тяжелыми формами алопеции.

Заключение

Результаты нашего наблюдения свидетельствуют о наличии достоверной связи КМ и ТА. КМ может быть ценным маркером и прогностическим фактором, который указывает на развитие более тяжелых форм и течения ГА.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все ав-

торы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

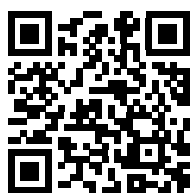
Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Hordinsky MK. Overview of alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2013;16(1):S13-5.
2. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1515-25.
3. Bertolini M, Zilio F, Rossi A, et al. Abnormal interactions between perifollicular mast cells and CD8+ T-cells may contribute to the pathogenesis of alopecia areata. *PLoS One.* 2014;9(5):e94260.
4. Sellami R, Masmoudi J, Ouaili U, et al. The relationship between alopecia areata and alexithymia, anxiety and depression: a case-control study. *Indian J Dermatol.* 2014;59(4):421.
5. Rencz F, Gulacsi L, Pentek M, et al. Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(3):561-71.
6. Kassira S, Korta DZ, Chapman LW, et al. Review of treatment for alopecia totalis and alopecia universalis. *Int J Dermatol.* 2017;56(8):801-10.
7. Villasante Fricke AC, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:397-403.
8. Richter GT, Friedman AB. Hemangiomas and vascular malformations: current theory and management. *Int J Pediatr.* 2012;2012:645-78.
9. Hatzis J, Kostakis P, Tosca A, et al. Nuchal nevus flammeus as a skin marker of prognosis in alopecia areata. *Dermatologica.* 1988;177(3):149-51.
10. Camacho F, Navas J. Nuchal nevus flammeus in alopecia areata. *Dermatology.* 1992;184:158.
11. Akhyani M, Farnaghi F, Seirafi H, et al. The association between nuchal nevus flammeus and alopecia areata: a case-control study. *Dermatology.* 2005;211(4):334-7.

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2022



OMNIDOCOR.RU

Дерматофибросаркома выбухающая в дерматологической практике. Клинический случай

М.А. Катина^{✉1}, О.В. Лесничая¹, Н.В. Рязанова²

¹УО «Витебский государственный медицинский университет», Витебск, Беларусь;

²УЗ «Витебский областной клинический центр дерматовенерологии и косметологии», Витебск, Беларусь

Аннотация

Дерматофибросаркома выбухающая (Dermatofibrosarcoma protuberans – DFSP) представляет собой мезенхимальную неоплазию фиброгистиоцитарного происхождения средней степени злокачественности. Патогенез DFSP включает хромосомную транслокацию, которая приводит к образованию белка слияния, способствуя росту опухоли за счет повышенной выработки фактора роста тромбоцитов (PDGF). Клинически начинается с бессимптомной фиброзной папулы или плотной бляшки, которая постепенно, в течение нескольких лет, становится многоузловой и асимметрично выпуклой с приобретением фиолетового или красно-бурого оттенка. Стандартом диагностики является гистологическое исследование с выявлением слабо ограниченного инфильтрата с муаровым рисунком в дерме, состоящего из переплетающихся мonomорфных веретенообразных клеток с диффузным окрашиванием CD34+ при иммуногистохимическом исследовании. Полное хирургическое иссечение считается «золотым стандартом» лечения. Наблюдаемая пациентка 35 лет с первичным диагнозом бляшечной склеродермии наблюдалась у дерматолога с элементом в виде плотной бляшки в правой подключичной области, при повторном осмотре через год отмечены незначительный рост очага и появление асимметричных мелких плотных узлов, расположенных по его периферии. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований выставлен диагноз DFSP, пациентка направлена к онкологу для полного удаления опухоли.

Ключевые слова: дерматофибросаркома выбухающая, DFSP, CD34+, гистологическое исследование, веретенообразные клетки

Для цитирования: Катина М.А., Лесничая О.В., Рязанова Н.В. Дерматофибросаркома выбухающая в дерматологической практике. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(8):523–528. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201721

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Dermatofibrosarcoma protuberans in dermatological practice. Case report

Maryia A. Katina^{✉1}, Olesya V. Lesnichaya¹, Natalya V. Ryazanova²

¹Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus;

²Vitebsk Regional Clinical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Vitebsk, Belarus

Abstract

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is a mesenchymal neoplasm of fibrohistiocytic origin of moderate malignancy. The pathogenesis of DFSP involves chromosomal translocation, which leads to the formation of a fusion protein that promotes tumor growth due to increased production of platelet growth factor (PDGF). Clinically, it begins with an asymptomatic fibrous papule or firm plaques, which gradually over the course of several years become enlarged with the formation of asymmetrical multi-nodular structure of purple or red-brown color. The standards of diagnosis is a histological examination with the detection of a poor limited infiltrate in dermis of a storiform architecture consisting of monomorphic spindle cells and diffuse CD34+ staining during immunohistochemistry. Complete surgical excision is considered the gold standard of treatment. Clinical case: female patient, 35 years old with a lesion in the form of a dense plaque in right subclavian area was examined by a dermatologist. The primary diagnosis was made as "morphoea". In a year a slight growth of the lesion and the appearance of small firm nodules asymmetrically along the periphery were noted. According to the results of histological and immunohistochemistry studies the diagnosis of DFSP was made, the patient was referred to an oncologist for complete tumor removal.

Key words: dermatofibrosarcoma protuberans, DFSP, CD34+, histology, spindle cells

For citation: Katina MA, Lesnichaya OV, Ryazanova NV. Dermatofibrosarcoma protuberans in dermatological practice. Case report. Consilium Medicum. 2022;24(8):523–528. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201721

Дерматофибросаркома выбухающая (Dermatofibrosarcoma protuberans – DFSP) представляет собой мезенхимальную неоплазию фиброгистиоцитарного происхождения средней степени злокачественности. Составляет 0,1% всех злокачественных неоплазм, 1–6% – всех сарком мягких тканей и 18% – всех кожных сарком [1–3]. Название опухоли было дано Е. Хоффманом в 1925 г. DFSP регистрируется преимущественно в возрасте 30–40 лет, чаще у женщин и

темнокожих. Редко встречается у детей: в литературе описано менее 200 случаев [3]. Несмотря на схожесть терминов, дерматофибросаркома выбухающая не имеет отношения к дерматофибrome.

DFSP характеризуется медленным ростом, местной инвазией и высоким риском рецидива после удаления (в 25% случаев риск рецидива через 5 лет), но низким риском метастазирования (5%, из них 1% – в регионарные

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Катина Мария Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. дерматовенерологии и косметологии УО ВГМУ. E-mail: vitebsk-derma@mail.ru

Лесничая Олеся Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. патологической анатомии и судебной медицины с курсом ФПК УО ВГМУ. E-mail: 5114528@rambler.ru

Рязанова Наталья Владимировна – зав. отд-нием дневного пребывания УЗ ВОКЦДК. E-mail: vokvd@vitebsk.by

[✉]**Maryia A. Katina** – Cand. Sci. (Med.), Vitebsk State Medical University. E-mail: vitebsk-derma@mail.ru

Olesya V. Lesnichaya – Cand. Sci. (Med.), Vitebsk State Medical University. E-mail: 5114528@rambler.ru

Natalya V. Ryazanova – Head of Day Care Department, Vitebsk Regional Clinical Center of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: vokvd@vitebsk.by

лимфатические узлы и 4% – удаленное метастазирование). Факторами риска местного рецидивирования являются неадекватная первичная резекция, возраст старше 50 лет, трансформация обычного варианта DFSP в фибросаркоматозный вариант (14–52%). Сообщается о случаях быстрого роста опухоли во время беременности. Метастазы регистрируются преимущественно в случаях многократных местных рецидивов опухоли, риск развития удаленного метастазирования повышается при фибросаркоматозном варианте опухоли (8–29%) [1, 4, 5].

Цитогенетические и молекулярные исследования показали, что более чем в 90% случаев DFSP характеризуется наличием транслокации, включающей области хромосом 17 и 22, t(17;22), и дополнительных кольцевых хромосом, состоящих из чередующихся последовательностей 17(17q22) и 22(22q12). Формирование t(17;22) приводит к слиянию генов коллагена I α -типа (COL1A1) и субъединицы β гена фактора роста тромбоцитов (PDGFB), что ведет к повышенной экспрессии COL1A1-PDGFB. Впоследствии происходит непрерывная активация рецептора PDGFB тирозинкиназы, что запускает пролиферацию опухолевых клеток DFSP [1, 2–4, 6, 7].

Предполагаемым фактором риска развития DFSP является травма кожи в пораженном месте, включая рубец, вакцинацию, ожоги, татуировку, укусы насекомых [1, 7].

Начальной стадией дерматофибросаркомы является формирование бессимптомной фиброзной папулы или плотной бляшки цвета нормальной кожи или слегка пигментированной, которая постепенно, в течение нескольких лет, становится многоузловой и асимметрично выпуклой с приобретением фиолетового или красно-бурого оттенка. Иногда первичный элемент представлен атрофической бляшкой фиолетового цвета, напоминающей склеродермию или рубец. Во время роста опухоли могут отмечаться изъязвление, кровоточивость и болезненность. Без лечения и при рецидивах DFSP может локально проникать глубже в фасцию, реже в мышечную и костную ткань, иногда метастазировать в другие органы на поздних стадиях [1, 4, 8]. Типичными местами локализации являются туловище (42–49%), верхние конечности (37%), голова и шея (13–16%) [1, 7–9]. Существует предположение, что акральная локализация чаще встречается у детей, чем у взрослых [3]. Вследствие медленного роста время от появления первых клинических признаков DFSP до постановки диагноза при длительном сохранении стадии бляшки может составлять месяцы и годы [7].

Основа диагностики DFSP состоит в патогистологической оценке пораженного участка кожи с использованием инцизионной или эксцизионной биопсии с последующим иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием.

Патогистологические признаки. DFSP представлена плотным инфильтратом в дерме и/или подкожно-жировой клетчатке (ПЖК) с нечеткими границами. В редких случаях он ограничен только дермой. На стадии бляшки выявляются неравномерно распределенные вытянутые веретеновидные клетки в верхней части дермы без вовлечения зоны Гренца [8]. В стадии образования узлов появляется типичная гистологическая картина: муаровый рисунок инфильтрата, представленный вихреобразным расположением тонких мноморфных веретеновидных клеток с невыраженной атипией и скудным или умеренным количеством цитоплазмы. Ядра мноморфные, овальной или вытянутой формы. Митозы присутствуют, но нет выраженной митотической активности, патологические митозы встречается редко. Количество митотически делящихся клеток не превышает 5 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении. Инфильтрация опухолевыми клетками подкожно-жировой клетчатки придает ей типичный «ячеистый» вид из-за скоплений и линейных прослоек адипоцитов среди опухолевых клеток, которые ориентированы параллельно эпидермису («нити жемчуга», «кружевной вид»). Некрозы не типичны. Эпидермальная гиперплазия встречается редко [1, 2, 4, 7, 8, 10].

ИГХ-исследование. DFSP демонстрирует выраженную равномерную диффузную положительную экспрессию CD34. Экспрессия фактора XIIIa, SMA, Desmin, S100, Melan A и кератинов отрицательная [1, 4, 7, 8, 11].

Экспрессия CD34 не является уникальной для DFSP. Другие опухоли, включая веретеновидно-клеточную липому, фибромы, фибромиксомы и саркому Капоши, также экспрессируют CD34 [4].

Существуют и особые гистологические варианты DFSP. Среди них выделяют: фибросаркоматозный, пигментированный, миксоидный, гигантоклеточный, зернисто-клеточный, склеротический и гигантоклеточную фибробластому [4, 7, 8, 12].

В **фибросаркоматозном варианте** DFSP присутствуют очаги фасцикулярного и елочного расположения атипичных клеток с везикулярными ядрами. Для этого варианта характерна более высокая митотическая активность, чем в типичной DFSP, и часто наблюдается отсутствие или снижение экспрессии CD34. Трансформация в фибросаркоматозный вариант ассоциируется с повышенным метастатическим потенциалом (чаще всего в легкие), а также с более интенсивным локальным деструктивным ростом. Данный вариант встречается примерно в 1/5 всех случаев DFSP. Очень редко DFSP может трансформироваться в плеоморфную саркому.

Пигментная дерматофибросаркома (опухоль Беднара) характеризуется наличием дендритных меланоцитов и небольшими отложениями меланина в пределах типичной опухоли. CD34+, SMA-, Desmin-, S100+.

Миксоидная дерматофибросаркома. Данный вариант встречается редко, при нем типичные гистологические признаки выявляются только очагово из-за выраженной миксоидной дегенерации опухоли. Клинически проявляется желеобразной консистенцией элементов. Миксоидный компонент может встречаться и в других вариантах опухоли. CD34+, SMA-, Desmin-, S100-.

Гигантоклеточная дерматофибросаркома (редкий вариант). Веретеновидные клетки сочетаются с плеоморфными и многоядерными гигантскими клетками, CD34+.

Гигантоклеточная фибробластома. Встречается преимущественно у детей. Гистологически определяются параллельные пучки извитых мноморфных веретеновидных клеток, грубый коллаген, выраженный склероз и псевдоваскулярные пространства с плеоморфными гигантскими клетками, окружающими их и расположенными диффузно. Генетическая аномалия схожа с DFSP. CD34+.

Зернисто-клеточный вариант (встречается редко). В опухоли помимо веретеновидных клеток присутствуют клетки с эксцентричными ядрами, четкими ядрышками и большим количеством лизосомальных гранул. Характерна положительная экспрессия CD34 и фактора, ингибирующего натуральные клетки-киллеры 1C3.

Склеротический вариант (встречается редко). Опухоль из веретеновидных клеток более чем наполовину представлена коллагеновой стромой, бедной клеточным компонентом. CD34+.

Молекулярно-генетическое типирование может служить важным дополнительным диагностическим инструментом в диагностике дерматофибросаркомы выбухающей. Цитогенетически более 90% случаев DFSP имеют несбалансированную транслокацию t(17;22)(q22;q13) с формированием гена слияния COL1A1-PDGFB и высоким уровнем экспрессии субъединицы β фактора роста тромбоцитов. Фибросаркоматозная трансформация часто связана с увеличением количества копий гена слияния. Тестирование на транслокацию может быть выполнено с использованием флуоресцентной гибридизации in situ или полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией [4]. Молекулярно-генетическое подтверждение редко требуется в классических случаях DFSP. Однако оно необходимо при отсутствии типичных патогистологических признаков

Таблица 1. Диагностика DFSP

Биопсия (инцизионная/эксцизионная)	Слабо ограниченный инфильтрат в дерме с муаровым рисунком из тонких гиперхромных мономорфных веретеновидных клеток с нечеткой цитоплазмой и моноформными ядрами, слабой митотической активностью. Инфильтрация ПЖК опухолевыми клетками с характерным ячеистым видом
ИГХ-исследование	CD34+, фактор XIII-a-, SMA-, Desmin-, S100-, кератины-
Генетическое исследование [выявление хромосомной транслокации t(17;22)]	ОТ-ПЦР, FISH
Предоперационная МРТ	Для определения распространенности опухоли до операции
КТ грудной клетки	При высоком риске метастазирования или симптомах метастазирования
Примечание. FISH – флуоресцентная гибридизация in situ; ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией.	

Таблица 2. Классификация фибробластных, миофибробластных и фиброгистиоцитарных опухолей (ВОЗ, 2018) [4]

Обычная фиброзная гистиоцитома. Синоним: дерматофиброма Подварианты: а) аневризматическая (гемосидеротическая) фиброзная гистиоцитома; б) клеточная фиброзная гистиоцитома; в) атипичная (псевдосаркоматозная) фиброзная гистиоцитома	Дерматомиофиброма (синоним: бляшковидный дермальный фиброматоз)
Эпителиоидная фиброзная гистиоцитома	Плексиформная фиброгистиоцитарная опухоль
Дерматофибросаркома выбухающая	Бляшковидная CD34+ дермальная фиброма
Фибросаркоматозная дерматофибросаркома выбухающая	Фибромы
Гигантоклеточная фибробластома	Миофиброма/миофиброматоз
Поверхностный фиброматоз	Узловатый фасцит
Поверхностная акральная фибромиксома	Кожная миксома

DFSP или ее фибросаркоматозного варианта, а также для скрининга пациентов, нуждающихся в назначении имати-ниба мезалата (пероральный ингибитор тирозинкиназы, блокирующий PDGFR).

Предоперационная магнитно-резонансная томография (МРТ), хоть и не является обязательной, иногда выполняется для определения распространенности опухоли. В случае фибросаркоматозной дерматофибросаркомы выбухающей, а также при наличии симптомов, указывающих на метастазирование при обычной DFSP, рекомендуют проводить базовую и серийную компьютерную томографию (КТ) грудной клетки [12, 13] (табл. 1).

DFSP может быть ошибочно диагностирована у детей как сосудистая мальформация, келоид, дерматофиброма, рубец или эпидермальная киста.

Дифференциальная диагностика DFSP у взрослых включает спектр фиброзных опухолей согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2018 г. (табл. 2).

Главные отличия между клеточной дерматофибромой и DFSP заключаются в характере изменений эпидермиса, выраженности инфильтрации дермы и ПЖК, особенностях расположения опухолевых клеток и экспрессии маркеров (табл. 3). Хотя в 5% случаев клеточная дерматофиброма также экспрессирует CD34+, окрашивание очаговое или пятнистое в отличие от равномерной и интенсивной экспрессии данного маркера в случае дерматофибросаркомы выбухающей.

Дерматомиофиброма (DMF). Это новообразование встречается почти исключительно у женщин или детей мужского пола до полового созревания, локализуется в складках кожи, на шее. Клинически DMF представляет собой твердую бляшку на коже с неизменной поверхностью. Чаще одиночные поражения растут до определенного размера, но никогда не подвергаются злокачественной трансформации. DMF может клинически и патогистологически напоминать DFSP на стадии бляшки. Главными отличиями DMF от DFSP являются повышенное количество и фрагментация эластических волокон, CD34-, в 50% случаев – SMA+. Другими патогистологическими признаками DMF являются легкий акантоз в эпидермисе, нечетко очерченный инфильтрат из пучков веретеновидных опухолевых клеток, параллельных эпидермису, преимущественно в пределах дермы. Иногда возможно очаговое поражение поверхностных слоев ПЖК. Придатки кожи не вовлекают-

ся. Цитоплазма бледно-эозинофильная с мономорфными, слегка вытянутыми ядрами или везикулярная с маленькими ядрышками [4, 8, 7, 10].

Спектр дифференциальной диагностики DFSP включает также другие CD34+ опухоли.

Поверхностная CD34+ фибробластическая опухоль (SCPFT) встречается у пациентов среднего возраста в виде медленно растущей, обычно безболезненной бляшки, возникающей в поверхностных мягких тканях, преимущественно нижних конечностей, особенно в области бедра, реже – верхних конечностей, ягодиц, редко – вульвы. Размеры опухоли варьируют от 1,5 до 10 см, метастазирование и рецидивы новообразования после удаления обычно не наблюдаются. Патогистологически SCPFT локализуется в глубоких слоях дермы и поверхностной ПЖК в виде очерченных очагов, зачастую локально инфильтрирующих соседние ткани. SCPFT состоит из плавов или пучков веретеновидных и эпителиоидных клеток с обильной зернистой или стекловидной цитоплазмой. Часто наблюдается выраженный ядерный полиморфизм с причудливыми, гиперхромными ядрами, содержащими одно или несколько крупных ядрышек. Несмотря на ядерный полиморфизм, отмечается чрезвычайно низкая митотическая активность (<1 на 50 полей при большом увеличении), редко – некрозы. Могут отмечаться незначительная воспалительная инфильтрация и пенистые клетки. Иммуногистохимически SCPFT всегда диффузно экспрессирует CD34 и очагово, примерно в 2/3 случаев, – кератины (AE1/AE3). Реакция с другими маркерами, такими как Desmin, SMA и S100, негативная. Молекулярно-генетические нарушения не выявляются [7, 14–16].

Нейрофиброма от миксоидного варианта дерматофибросаркомы отличается отсутствием муарового рисунка, положительной экспрессией S100 и коллагена IV [4, 7, 8].

Солитарная фиброзная опухоль обычно встречается у пожилых людей на коже головы, шеи и конечностей. Опухоль безболезненная, растет и инфильтрирует окружающие ткани медленно, риск метастазирования низкий. Патогистологически выявляются хаотично расположенные округлые и короткие веретеновидные клетки с везикулярными ядрами и незначительной или отсутствующей цитологической атипией среди длинных, тонких и параллельных пучков коллагена. CD34+, CD99+, STAT6+, Vimentin+, Desmin-, S100- [1, 4, 7, 10].

Таблица 3. Дифференциальная диагностика DFSP

Нозология	Патогистология	CD34	SMA	S100	Другие
Дерматофибросаркома выбухающая	Не затрагивается эпидермис. Диффузная инфильтрация дермы с муаровым рисунком из завихрений мономорфных тонких веретеновидных клеток с низкой митотической активностью и небольшим количеством цитоплазмы, ядра которых имеют овоидную или вытянутую форму. Ячеистая инфильтрация ПЖК. Поражаются придатки кожи	Диффузно +	-	-	-
Клеточная дерматофиброма	Гиперплазия эпидермиса. Очаговая инфильтрация в дерме. Смешанный рисунок из пучков и муаров мономорфных клеток с бледной эозинофильной цитоплазмой; митозы преимущественно отсутствуют. Диффузная инфильтрация верхней части ПЖК	-	Очагово +	-	Кератин - Редко очагово Desmin+
Дерматомиофиброма	Легкий акантоз в эпидермисе. Инфильтрат без четких границ преимущественно в пределах дермы. Придатки кожи не поражаются. Цитоплазма бледно-эозинофильная с мономорфными, слегка вытянутыми или везикулярными маленькими ядрышками, ядрами. Повышенное количество и фрагментация эластических волокон	-	(50%)+/-	-	-
Поверхностная CD34+ фибробластная опухоль (SCPFT)	Очаговая инфильтрация в дерме из пучков или пучков веретеновидных и эпителиоидных клеток с обильной зернистой или стекловидной цитоплазмой. Ядерный полиморфизм	Диффузно +	-	-	Кератины очагово «+» в 2/3 случаев
Нейрофиброма	Рыхло и беспорядочно расположенная прослойка веретеновидных клеток со скудной бледной цитоплазмой и удлинёнными волнистыми ядрами среди миксоидно-коллагеновых волокон с вовлечением придатков кожи. Рассеянные тучные клетки	Диффузно +	-	+	Коллаген IV+ XIIIa- Sox10+ EMA+/-
Солитарная фиброзная опухоль	Четко очерченный инфильтрат из коротких и округлых веретеновидных, бесформенно расположенных клеток среди длинных, тонких и параллельных пучков коллагена	Диффузно +	-	-	CD99+, STAT6+, Vimentin+, Desmin-
Периневрома	Муаровая архитектура, опухоль с четкими границами, состоящая из коротких веретеновидных клеток	Диффузно +	-	-	EMA+ Claudin-1+
Бляшковидная CD34+дермальная фиброма	Полосовидный инфильтрат в верхних 2/3 сетчатого слоя дермы, сосочковый слой дермы и придатки кожи не вовлекаются, редко вовлекается ПЖК	Диффузно +	+/-	-	FXIIIa +/-

В случае неполного иссечения образования при диагностической биопсии DFSP существует риск ошибочной диагностики кожной периневромы (особенно если нет клинических данных), учитывая схожее строение этих новообразований (муаровый рисунок наблюдается в обеих опухолях) и положительную экспрессию CD34. Однако при периневроме выявляется хорошо очерченная, часто в форме колокола опухоль, состоящая из коротких, веретеновидных клеток, которые могут иметь эпителиоидную морфологию, всегда отмечается положительная экспрессия EMA и Claudin-1.

Бляшковидная CD34+ дермальная фиброма (медальноподобная дермальная дендротитарная гамартома – MDDH), доброкачественная неоплазия из CD34-позитивных дендритных клеток. Дифференциальная диагностика данных опухолей особенно затруднена на стадии бляшки DFSP. Патогистологически как MDDH, так и DFSP характеризуются муаровым рисунком с полосовидным инфильтратом из CD34+ веретеновидных клеток и редкими митозами. В то же время MDDH инфильтрирует 2/3 сетчатого слоя дермы, не вовлекая сосочковый слой, редко затрагивает ПЖК, не поражает придатки кожи, сосуды и нервы, возможна примесь тучных клеток. Поверхностные опухолевые клетки MDDH имеют вертикальную ориентацию по отношению к эпидермису, а более глубокие клетки – горизонтальную. ИГХ-исследование, за исключением случаев положительной реакции с фактором XIIIa и очагово с SMA, неинформативно при проведении дифференциальной диагностики между этими опухолями [7, 8, 17].

Лечение DFSP заключается в хирургическом удалении. Идеальным вариантом удаления небольшой опухоли с нечеткими границами, особенно в косметически значимых областях, является применение микрографической хирургии Мооса (MMS) – хирургической техники, обеспечивающей полный контроль гистопатологических границ во время операции с сохранением тканей. MMS предпочтительнее широкого локального иссечения, поскольку DFSP может иметь непредсказуемые субклинические границы. Если MMS недоступна, а также в случае крупной опухоли выполняется ее широкое локальное иссечение с захватом здоровой кожи на расстоянии 2–4 см от ее визуальных гра-

ниц [1, 2–4, 8, 11, 18]. Средняя частота рецидива DFSP после MMS варьирует в пределах 1,3–6%, после широкого иссечения с захватом здоровой кожи – 13–49%. Учитывая низкий риск рецидива, особенно при локализации DFSP на голове и шее, MMS считается методикой выбора [18–20].

При крупных поражениях проведение предоперационной МРТ необходимо для оценки площади поражения и планирования хирургического вмешательства [13]. Поскольку метастазирование опухоли в лимфатические узлы встречается крайне редко, регионарная лимфодиссекция не рекомендуется.

В случаях DFSP, которые не поддаются хирургическому лечению из-за крупных размеров опухоли, множественности поражения, метастазирования, рецидивов или риска косметических и/или функциональных нарушений, у взрослых пациентов применяется терапия иматиниба мезилатом [4, 6, 21, 22].

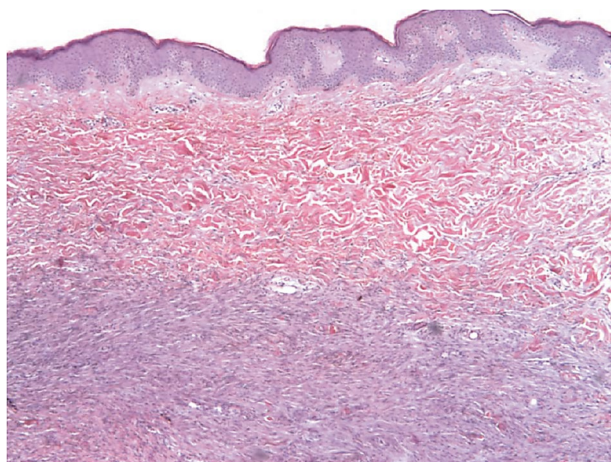
Иматиниба мезилат конкурентно ингибирует связывание аденозинтрифосфата с рецептором PDGFR β , тем самым замедляет активность тирозинкиназы, способствует апоптозу и ограничивает рост опухоли. Пациенты с наличием транслокации t(17;22) демонстрируют больший ответ на иматиниб по сравнению с пациентами без нее, и, следовательно, скрининг на эту транслокацию следует проводить до начала терапии. Побочные эффекты иматиниба мезилата включают диспепсические явления, отеки, усталость, анемию и сыпь. Продолжительность терапии варьирует: некоторые источники рекомендуют в среднем 6 мес терапии, но при необходимости курс лечения может быть продлен. Рекомендуется невысокая начальная доза иматиниба мезилата – 400 мг/сут в связи с меньшей частотой развития побочных эффектов. При отсутствии эффекта дозу повышают до 600–800 мг/сут. Несмотря на положительный эффект при терапии иматиниба мезилатом, данный препарат применяется лишь в качестве неоадьювантной терапии в предоперационном периоде с последующим полным удалением опухоли [3, 6, 21, 22].

В качестве альтернативы при неоперабельных или рецидивирующих опухолях может также применяться лучевая терапия, а адьювантное облучение может снизить риск развития местного рецидива (табл. 4).

Таблица 4. Подходы к лечению DFSP

Линия терапии	Подход
1-я	Микрографическая хирургия Мооса
2-я	Широкое локальное иссечение с отступом от краев опухоли от 2 до 4 см
3-я	Иматиниба мезилат: 600 мг/сут 6 мес
	Лучевая терапия

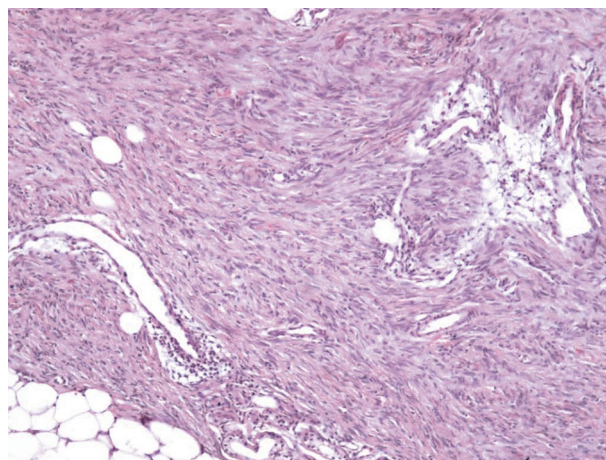
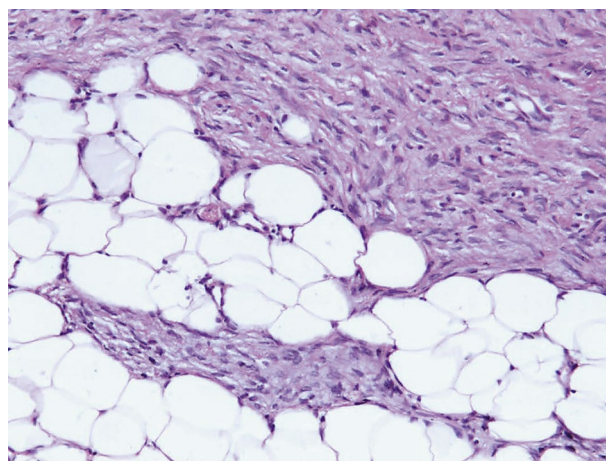
Рис. 1. Солитарный очаг в правой подключичной области.

Рис. 2. В средних и глубоких отделах дермы (без вовлечения поверхностных отделов) видны разрастания веретеновидных клеток, ориентированных параллельно эпидермису (окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$).

Вследствие риска развития местного рецидива DFSP пациенты нуждаются в тщательном клиническом наблюдении после завершения лечения. Риск рецидива наиболее высок в первые 3 года после лечения, поэтому пациентам следует обследовать каждые 3–6 мес в течение этого времени и по крайней мере ежегодно в дальнейшем.

Общий прогноз при DFSP благоприятный: 10-летняя выживаемость составляет 99,1%. Пациенты с метастазами живут в среднем около 2 лет после постановки диагноза. Высокий митотический индекс, негроидная раса, мужской пол и расположение опухоли на голове, шее являются факторами риска более высоких показателей смертности [1]. Другие осложнения связаны с послеоперационным рубцеванием и косметическим дефектом.

Клинический случай. Пациентка Д., 35 лет, обратилась к дерматологу с жалобами на появление одиночного безболезненного уплотнения в правой подключичной области, появившегося 2 года назад. От момента появления первых признаков за указанный промежуток времени отмечался медленный рост образования. На основании клинических данных первоначально установлен диагноз «бляшечная

Рис. 3. Разрастания веретеновидных клеток с овальными и извитыми ядрами в глубоких отделах дермы с переходом на ПЖК. Адипоциты в виде ячеек располагаются среди опухолевых клеток; последние окружают и сдавливают придатки кожи (потовые железы; окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$).Рис. 4. Больше увеличение дистального края опухоли (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$).

склеродермия» и рекомендовано наблюдение у дерматолога 2–3 раза в год. Через год после первичного обращения отмечен незначительный бессимптомный рост элемента с изменением его морфологических признаков. При осмотре: очаг неправильной формы с нечеткими границами 4×6 см, плотный на ощупь, красно-фиолетового цвета, с асимметричными выбухающими индуративными узловатыми образованиями по периферии (рис. 1). Общеклинические анализы в пределах нормы. Рекомендована биопсия пораженной кожи.

Данные патогистологического исследования. В биоптате кожи эпидермис не изменен. В средних и глубоких отделах дермы (без вовлечения поверхностных отделов), с переходом на ПЖК, имеются разрастания мономорфных веретеновидных клеток с овальными и извитыми ядрами и умеренным количеством цитоплазмы, которые ориентированы параллельно эпидермису. Местами клетки образуют завихрения. Митозы единичные. Границы опухоли нечеткие. Адипоциты проксимальных отделов ПЖК расположены в виде ячейки структуры среди опухолевых клеток (рис. 2–5). Данные ИГХ-исследования: диффузное окрашивание CD34++ (рис. 6), Desmin-, SMA-, S100-, CD68-, Melan A-, Ki-67 – 8%. Установлен диагноз: дерматофибросаркома выбухающая, классический вариант. Пациентка направлена к онкологу для удаления опухоли.

Рис. 5. Веретеновидные клетки опухоли с извитыми ядрами, мономорфные, с умеренным количеством цитоплазмы. Адипоциты в виде ячеек располагаются среди опухолевых клеток (окраска гематоксилином и эозином, ×400).

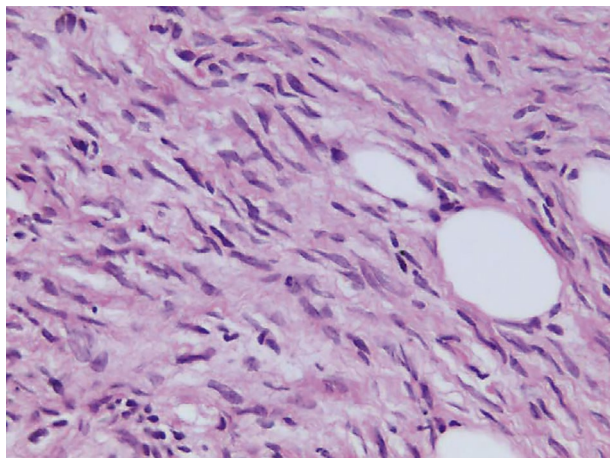
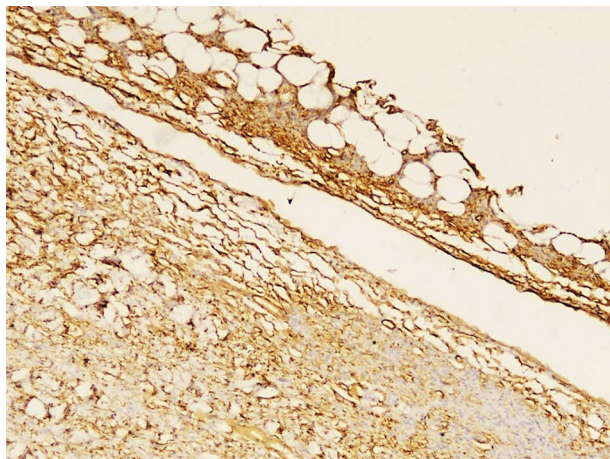


Рис. 6. ИГХ-реакция с антителами к CD34. Отмечается диффузная положительная реакция в клетках опухоли (×100).



Заключение

Клинический случай демонстрирует сложность постановки диагноза DFSP дерматологом при первичном обращении на стадии бляшки. Важными аспектами являются наблюдение за пациентом в динамике и фиксирование изменений в клинической картине. При солитарных индуративных элементах, напоминающих склеродермию, следует проводить дифференциальную диагностику с фиброгистиоцитарными опухолями, в том числе с дерматофибросаркомой выбухающей, а также другими CD34-позитивными опухолями, с обязательным взятием биопсии и дальнейшим ИГХ-исследованием.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of

the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Brooks J, Ramsey ML. Dermatofibrosarcoma Protuberans. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513305/>. Accessed: 08.08.2022.
- Hornick JL. Cutaneous soft tissue tumors: how do we make sense of fibrous and "fibrohistiocytic" tumors with confusing names and similar appearances? *Modern Pathology*. 2020;33:56-65. DOI:10.1038/s41379-019-0388-4
- Theosetal AJ. Pediatric dermatology. Elsevier Mosby, 2005.
- Hao X, Billings SD, Wu F, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: update on the diagnosis and treatment. *J Clin Med*. 2020;9(1752):22. DOI:10.3390/jcm9061752
- Abbott JJ, Oliveira AM, Nascimento AG. The prognostic significance of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(4):436-43. DOI:10.1097/0000478-200604000-00002
- Beaziz J, Battistella M, Delyon J, et al. Long-term outcome of neoadjuvant tyrosine kinase inhibitors followed by complete surgery in locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9):2224. DOI:10.3390/cancers13092224
- Calonje E, Brenn T, McKee PH. McKee's pathology of the skin. Elsevier Saunders, 2011.
- Patterson JW. Weedon's Skin Pathology. Elsevier Limited, 2016.
- Lyu A, Wang Q. Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinical analysis. *Oncol Lett*. 2018;16(2):1855-62. DOI:10.3892/ol.2018.8802
- Hugel H. Fibrohistiocytic skin tumors. *JDDG*. 2006;4(7):544-54. DOI:10.1111/j.1610-0387.2006.06021.x
- Dimitropoulos VA. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Ther*. 2008;21(6):428-32.
- Serra-Guillén C, Llombart B, Sanmartín O. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(9):762-77. DOI:10.1016/j.ad.2011.10.007
- Riggs K, McGuigan KL, Morrison WB, et al. Role of magnetic resonance imaging in perioperative assessment of dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Surg*. 2009;35(12):2036-41. DOI:10.1111/j.1524-4725.2009.01330.x
- Foot O, Hallin M, Bague S, et al. Superficial CD34-positive fibroblastic tumor. *Int J Surg Pathol*. 2020;28(8):879-81. DOI:10.1177/1066896920938133
- Mao Xu, Ying-Ying Sun, Ming-Liang D, et al. Superficial CD34-positive fibroblastic tumor: report of two cases and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020;13(1):38-43.
- Lao IW, Yu L, Wang J. Superficial CD34-positive fibroblastic tumour: a clinicopathological and immunohistochemical study of an additional series. *Histopathology*. 2017;70:394-401. DOI:10.1111/his.13088
- Mutgi KAJ, Chitgopekar P, Ciliberto H, Stone MS. Hypocellular plaque-like CD34-positive dermal fibroma (medallion-like dermal dendrocyte hamartoma) presenting as a skin-colored dermal nodule. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(1):e16-9. DOI:10.1111/pde.12726
- Galimberti G, Montañó AP, Kowalczyk A, et al. Outcomes in 11 patients with dermatofibrosarcoma protuberans treated with Mohs micrographic surgery. *Int J Dermatol*. 2011;51(1):89-93. DOI:10.1111/j.1365-4632.2010.04721.x
- Lee SH, Oh Y, Nam KA, et al. Mohs micrographic surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: comparison of frozen and paraffin techniques. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(12):2171-7. DOI:10.1111/jdv.15201
- Paradisi A, Abeni D, Rusciani A, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: Wide local excision vs. Mohs micrographic surgery. *Cancer Treatment Reviews*. 2008;34(8):728-36. DOI:10.1016/j.ctrv.2008.06.002
- McArthur GA, Demetri GD, Oosterom A, et al. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):866-73. DOI:10.1200/JCO.2005.07.088
- Navarrete-Dechent C, Mori S, Barker CA, et al. Imatinib Treatment for Locally Advanced or Metastatic Dermatofibrosarcoma Protuberans. *JAMA Dermatol*. 2019;155(3):361-9. DOI:10.1001/jamadermatol.2018.494

Статья поступила в редакцию /

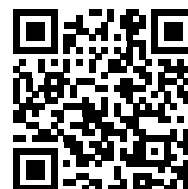
The article received:

29.01.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

27.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Определение ключевых прогностических факторов развития рецидива акне после терапии системным изотретиноином

Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская[✉], А.М. Соловьев, А.О. Ляпон

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

С 1980-х годов самым эффективным препаратом для лечения акне является системный изотретиноин (СИ). Применение СИ позволяет достигать стойкой клинической ремиссии или полного выздоровления у 80% больных акне вне зависимости от степени тяжести заболевания, однако у 20% могут наблюдаться рецидивы в ближайшие 1,5–2 года.

Цель. Установить факторы, определяющие вероятность рецидивов акне после курса терапии СИ.

Материалы и методы. После обследования 275 больных в исследовании приняли участие 84 пациента (50 женщин и 34 мужчины), которые ранее лечили акне с помощью СИ не менее 4 мес. У 54 констатированы рецидивы; группу сравнения составили 30 больных из 221 пациента, не имевших рецидивов после лечения. В рамках исследования проводили ретроспективный анализ амбулаторных карт, регистрировали данные анамнеза жизни и болезни, коморбидную гормональную патологию у женщин, антропометрические характеристики, а также учитывали наследственность по акне; тяжесть течения дерматоза анализировали при помощи шкалы глобальной оценки исследователя; проводили лабораторное обследование с целью исключения инсулинорезистентности.

Результаты. Развитие рецидивов после 1-го курса лечения акне с помощью СИ зарегистрировано у 19,63%, однако показания для повторного курса лечения констатированы у 12,00%. Анализ полученных данных позволил определить основные факторы, которые способствовали развитию рецидивов: тяжелая степень акне, высыпания на туловище, индекс массы тела более 25, гормональные отклонения у женщин, скарификация, мужской пол, суточная доза менее 0,5 мг/кг, наследственность по акне по обоим родителям, курсовая доза СИ < 120 мг/кг, инсулинорезистентность.

Заключение. Вопрос изучения факторов, которые могут быть причиной развития рецидивирования акне после окончания курса терапии, является крайне актуальной проблемой в связи с тем, что их учет на ранних этапах лечения больных позволит повысить процент пациентов с полной клинической ремиссией или выздоровлением.

Ключевые слова: акне, системный изотретиноин, Сотрет, факторы рецидивов

Для цитирования: Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Соловьев А.М., Ляпон А.О. Определение ключевых прогностических факторов развития рецидива акне после терапии системным изотретиноином. Consilium Medicum. 2022;24(8):529–533. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201753

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Determination of key prognostic factors for the development of acne recurrence after systemic isotretinoin therapy

Yuri N. Perlamutrov, Kira B. Olhovskaya[✉], Anton M. Solovyov, Alexandra O. Lyapon

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Since the 80s of the last century, the most effective drug for the treatment of acne is systemic isotretinoin (SI). The introduction of SI into practice makes it possible to achieve stable clinical remission or complete recovery in 80% of acne patients, regardless of the severity of the disease, however, 20% of patients may experience relapses in the next 1.5–2 years.

Aim. To establish the factors determining the likelihood of acne recurrence after a course of therapy using the systemic isotretinoin.

Materials and methods. After examining 275 patients, 84 patients (50 women and 34 men) who had previously been treated with SI for acne took part in the study, 54 of them had relapses for at least 4 months and the comparison group consisted of 30 patients out of 221 surveyed who did not have relapses after treatment. As part of the study, a retrospective analysis of outpatient records was carried out, data on the history of life and illness, comorbid hormonal pathology in women, anthropometric characteristics were recorded, and the presence of heredity for acne was also taken into account, the severity of acne was assessed using the Investigator's Global Assessment scale; laboratory examination was performed to exclude insulin resistance.

Results. The development of relapses after the first course of acne treatment using SI was registered in 19.63%, however, indications for a second course of treatment were stated in 12.00%. The analysis of the data obtained allowed us to determine the main factors that contributed to the development of relapses: severe acne severity, the presence of rashes on the trunk, body mass index more than 25, the presence of hormonal abnormalities in women, scarification, male sex, daily dose less than 0.5 mg/kg, the presence of heredity for acne in both parents, the course dose of SI < 120 mg/kg, insulin resistance.

Conclusion. The issue of studying the factors that can cause the development of acne recurrence after the end of the course of therapy is an extremely urgent problem, due to the fact that taking them into account at the early stages of treatment of patients will increase the percentage of patients with complete clinical remission or recovery.

Keywords: acne, systemic isotretinoin, Sotret, relapse factors

For citation: Perlamutrov YuN, Olhovskaya KB, Solovyov AM, Lyapon AO. Determination of key prognostic factors for the development of acne recurrence after systemic isotretinoin therapy. Consilium Medicum. 2022;24(8):529–533. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201753

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ольховская Кира Брониславовна – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: olhovskaya_kira@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4920-5288

[✉]Kira B. Olhovskaya – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: olhovskaya_kira@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4920-5288

Введение

Современные терапевтические аспекты ведения больных акне определены достоверными знаниями о ключевых звеньях патогенеза дерматоза. Генетические изменения и наследственная предрасположенность обуславливают формирование физиологических гормональных отклонений в подростковом возрасте, а также изменение гормонального статуса и повышение чувствительности рецепторов к андрогенам и их синтезу непосредственно в сальных железах, что может являться следствием метаболического дисбаланса. В результате гормональной активности повышается продукция кожного сала и изменяется его химический состав, усиливается синтез кератиноцитов в устьях волосяных фолликулов, активизируется микобактериальная биота кожи и сальных желез (*Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *Malassezia* spp.), что способствует развитию перифолликулярного воспаления [1, 2]. Достаточно глубокие знания основных механизмов развития акне послужили поводом для создания руководства по лечению данного заболевания в современных условиях.

В 2018 г. эксперты отразили свои рекомендации в опубликованном консенсусе. Из него следует, что ароматические ретиноиды для местного применения являются препаратами 1-й линии, и при необходимости их можно комбинировать с бензоилпероксидом; антибиотики не подходят для местного и системного использования в качестве монотерапии; системный изотретиноин (СИ) должен быть препаратом 1-й линии при тяжелом течении акне, и его прием необходимо продолжать до полного устранения заболевания, а курсовую дозу определяют с помощью дополнительных исследований; при достижении ремиссии требуется поддерживающая терапия топическими ретиноидами с бензоилпероксидом, а антибиотики не должны использоваться в качестве противорецидивных средств; беременным женщинам с акне и при поствоспалительной гиперпигментации рекомендовано применять крем или гель с азелаиновой кислотой; лазеры, импульсный свет и фотодинамическая терапия не могут использоваться в качестве средств лечения 1-й линии при папулопустулезных формах акне и при тяжелой степени тяжести заболевания; женщинам старше 25 лет рекомендованы наружные ретиноиды в комбинации с бензоилпероксидом или без него; потенциальный риск развития рубцов должен сводиться к минимуму благодаря раннему началу эффективной терапии [3, 4].

С 1980-х годов самым эффективным препаратом для лечения акне является СИ. В последние годы в значительной степени расширились показания для его использования, что обусловлено большим опытом его применения, высокой эффективностью и ожидаемыми, хорошо контролируемыми и в большинстве случаев транзиторными нежелательными явлениями. Внедрение в практику СИ позволяет достигать стойкой клинической ремиссии или полного выздоровления у 80% больных акне вне зависимости от степени тяжести заболевания, однако у 20% больных могут наблюдаться рецидивы в ближайшие 1,5–2 года [5, 6].

Цель исследования – установить факторы, определяющие вероятность рецидивов акне после курса терапии СИ.

Материалы и методы

Скрининговое обследование проведено 275 пациентам, которые ранее лечили акне с помощью СИ не менее 4 мес. У 54 (19,64%) из них констатирован рецидив акне в течение ближайших 2 лет после окончания терапии. В исследование включили 84 пациента (50 женщин и 34 мужчины) в возрасте старше 18 лет (средний возраст – 25,39±4,98 года). Группу сравнения составили 30 больных из 221 без рецидивов после лечения. В рамках исследования проводили ретроспективный анализ амбулаторных карт больных, которые обратились на кафедру после лечения. На момент исследования регистрировали данные анамнеза жизни и болезни, коморбидную гормональную патологию у женщин, антропометрические характеристики с определением индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывали по формуле вес (кг)/рост² (м). Учитывали также наличие наследственности по акне.

Помимо тестирования проводили клиническое обследование больных, во время которого оценивали степень тяжести акне по шкале Investigator's Global Assessment (IGA) – глобальной оценки исследователя: IGA 0 – чистая кожа; IGA 1 – почти чистая кожа (редкие невоспалительные элементы и не более 1 небольшого воспалительного элемента); IGA 2 – легкое течение акне (немного невоспалительных поражений и не более нескольких воспалительных элементов, только папулы/пустулы и без узлов или кист); IGA 3 – акне средней степени тяжести (преобладают много невоспалительных элементов и есть немного воспалительных папул и пустул, один узел или киста); IGA 4 – акне тяжелой степени тяжести (много комедонов, папул и пустул, до 5 узлов или кист); IGA 5 – очень тяжелое течение (преобладают папулы и пустулы, более 5 узлов и кист). Учитывали также следы от скарификации кожи и преимущественную локализацию высыпаний до лечения и во время рецидива.

Лабораторное обследование осуществляли, чтобы исключить инсулинорезистентность. Для этого проводили тест толерантности к глюкозе и рассчитывали индекс инсулинорезистентности Homeostasis model assessment of insulin resistance – HOMA-IR по следующей формуле: (глюкоза натощак × инсулин натощак) : 22,5. Нормальные показатели индекса HOMA-IR < 2,5.

Больных, вошедших в исследование, разделили на 3 анализируемые группы. В 1-ю включили 30 пациентов из 221, у которых в течение 2 лет после окончания терапии препаратом Сотрет не отмечено клинических признаков акне. Во 2 и 3-ю исследуемые группы отобраны больные с рецидивами акне, в том числе после окончания курса другими препаратами СИ. Во 2-ю вошли пациенты с признаками рецидива заболевания легкой и средней степени тяжести (IGA 2 или 3), которые не имели показаний для повторного курса системным ретиноидом (n=21). Группу 3 (n=33) составили пациенты с рецидивом акне средней и тяжелой степени тяжести (IGA 4), которым показан повторный курс СИ.

Перламутров Юрий Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач России. E-mail: y.perlamutrov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4837-8489

Соловьев Антон Михайлович – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней, зав. учебной частью ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: doctorsolovyov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3113-8929

Ляпон Александра Осиповна – канд. мед. наук, ассистент каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: aolkafedra@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7762-6410

Yuri N. Perlamutrov – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: y.perlamutrov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4837-8489

Anton M. Solovyov – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: doctorsolovyov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3113-8929

Alexandra O. Lyapon – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: aolkafedra@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7762-6410

Результаты

При сравнительном анализе демографических, антропометрических и клинических характеристик групп пациентов выявлен ряд особенностей (табл. 1).

Пациенты из 1-й группы, прошедшие курс лечения препаратом Сотрет, у которых через 2 года не отмечено рецидива заболевания, в среднем, но недостоверно были более старшего возраста, среди пациентов преобладали женщины, а у 60% отсутствовали указания на наследственность по акне. Показатель среднего возраста пациентов 2-й группы (рецидив акне легкой и средней степени тяжести) недостоверно выше, чем в 3-й, соотношение мужчин и женщин равное, преобладали больные с наследственностью по акне по мужской линии или по обоим родителям. Наименьшие показатели среднего возраста констатированы в 3-й группе, где преобладали мужчины и пациенты с наследственностью по обоим родителям, а также не было больных без указания на акне у ближайших родственников.

Проанализированы клинические особенности течения акне до начала лечения СИ и их антропометрические характеристики на момент настоящего обследования (табл. 2).

Сравнительный анализ показателей среднего возраста начала развития акне соответствовал данным среднего возраста пациентов: в 3-й группе зарегистрировано наиболее раннее начало заболевания. Тяжелую степень тяжести акне наблюдали во всех группах, но в 1-й у 40% пациентов диагностирована средняя степень тяжести при отсутствии таких больных в 3-й группе. Анализ данных иллюстрирует, что распространенность кожного процесса также может

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=21)	3-я группа (n=33)
Возраст (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	29,05 $\pm$ 7,72	26,11 $\pm$ 4,08	21,01 $\pm$ 3,14
Мужчины, абс. (%)	5 (16,67)	11 (52,38)	18 (54,55)
Женщины, абс. (%)	25 (83,33)	10 (47,62)	15 (45,45)
Наследственность по матери, абс. (%)	4 (13,33)	4 (19,05)	8 (24,24)
Наследственность по отцу, абс. (%)	5 (16,67)	7 (33,33)	9 (27,27)
Наследственность по обоим родителям, абс. (%)	3 (10,00)	8 (38,10)	16 (48,49)
Отсутствие данных по наследственности, абс. (%)	18 (60,00)	2 (9,52)	0

Таблица 2. Клинико-антропометрические характеристики пациентов

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=21)	3-я группа (n=33)
Возраст начала акне (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	16,34 $\pm$ 2,17	15,98 $\pm$ 3,05	13,11 $\pm$ 1,39
Средняя степень тяжести акне до лечения СИ, абс. (%)	12 (40,00)	4 (19,05)	0
Тяжелая степень тяжести акне до лечения СИ, абс. (%)	18 (60,00)	17 (80,95)	33 (100)
Акне на лице, абс. (%)	30 (100)	21 (100)	33 (100)
Акне на туловище, абс. (%)	16 (53,33)	18 (85,71)	31 (93,94)
Наличие гормональных отклонений у женщин, абс. (%)	4 (16,00)	7 (70,00)	12 (66,67)
Инсулинорезистентность, абс. (%)	5 (16,67)	4 (19,05)	15 (45,45)
ИМТ<25, абс. (%)	24 (80,00)	4 (19,05)	8 (24,24)
ИМТ $\geq$ 25, абс. (%)	6 (20,00)	17 (80,95)	25 (75,76)
Скарификация, абс. (%)	4 (13,33)	11 (52,38)	21 (63,64)
Поддерживающая наружная терапия после окончания лечения СИ, абс. (%)	28 (93,33)	15 (71,43)	4 (12,12)

определять результаты терапии СИ. Так, в 1-й группе только у 53,33% больных регистрировались элементы акне на туловище в сравнении с показателями во 2 и 3-й группах, где распространение процесса наблюдали у 85,71 и 93,94% пациентов соответственно. Важно отметить, что в группах пациентов с рецидивами акне после лечения СИ чаще отмечались гормональные отклонения у женщин и ИМТ>25. В 3-й группе у 45,45% больных констатирована инсулинорезистентность, а в первых двух этот показатель не достигал 20%.

Скарификации могут не только определять тяжесть течения акне и выраженность формирования постакне, но и, как показано в данном исследовании, являться одним из важнейших факторов рецидивирования дерматоза: в группе больных со стабильным результатом от применения СИ скарифицировали свои элементы во время лечения только 13,33% больных. В группах с рецидивами акне продолжали травмировать кожу в зоне высыпаний и без них 52,38 и 63,64% пациентов соответственно.

Как скарификация, так и влияние дальнейшей поддерживающей терапии не анализировались ранее ни в одном исследовании. Терапия с помощью топических препаратов для лечения акне (преимущественно адапалена или азелаиновой кислоты) после окончания приема СИ зарегистрирована в подавляющем большинстве случаев в 1 и 2-й группах и крайне редко (12,12%) – у больных 3-й группы.

Наиболее важный показатель, определяющий результативность проводимой терапии, – это соблюдение режима приема лекарственного препарата. При назначении СИ достаточно часто врачи рекомендуют схемы и режимы, которые не прописаны в инструкциях или клинических рекомендациях. Аналогичные данные мы получили при ретроспективном анализе карт пациентов (табл. 3).

Данные, представленные в табл. 3, свидетельствуют, что в 1-й группе реже практиковался режим приема СИ в низкой суточной дозе, и в 93,33% случаев пациенты достигали курсовой дозы 120–150 мг/кг при разделении дозы препарата на 2 раза в сутки и более. Во 2 и в 3-й группах низкие суточные дозы использовали 33,33 и 57,58% пациентов соответственно и практически в 1/2 случаев не достигалась минимальная курсовая доза 120 мг/кг. Интересно отметить, что во 2-ю группу вошли больные, которые реже всего разделяли прием СИ на 2 раза и больше, что, возможно, стало основной причиной рецидива акне, но им не требовалась повторная терапия системными ретиноидами.

Обсуждение

История применения ретиноидов при лечении акне начинается с того, что G. Stüttgen в 1962 г. установил эффективность третиноина при местном и системном лечении многих дерматозов, в том числе и при акне. В 1969 г. A. Kligman подтвердил высокую эффективность и попытался объяснить механизм действия третиноина при лечении угрей. В 1974 г. на конгрессе по ретиноидам группа экспертов официально сообщила о серьезных перспективах применения ретиноидов при лечении акне, ихтиоза, псориаза, красного плоского лишая, актинического кератоза и некоторых видов рака кожи, что послужило поводом для начала активного внедрения ароматических ретиноидов в клиническую практику и синтеза их генераций [7].

СИ является изомером третиноина, который синтезирован в 1971 г. и одобрен к применению с 1982 г. В настоящее время создано и зарегистрировано более 50 воспроизводимых аналогов препарата, что отражает не только повышенный коммерческий интерес компаний, производящих генерические формы изотретиноина, но и высокую востребованность данного лекарственного средства у потребителей. За 40 лет опыта применения СИ в клинической практике отработаны режимы его использования, а также систематизированы необходимые мероприятия

Таблица 3. Практикуемые режимы дозирования СИ

Показатель	1-я группа (n=30), абс. (%)	2-я группа (n=21), абс. (%)	3-я группа (n=33), абс. (%)
Суточная доза СИ<0,5 мг/кг	5 (16,67)	7 (33,33)	19 (57,58)
Суточная доза СИ 0,5–1,0 мг/кг	24 (80,00)	14 (66,67)	14 (42,42)
Суточная доза СИ>1,0 мг/кг	1 (3,33)	0	0
Курсовая доза менее 120 мг/кг	2 (6,67)	11 (52,38)	16 (48,48)
Курсовая доза 120–150 мг	28 (93,33)	10 (47,62)	17 (51,52)
Курсовая доза более 150 мг	0	0	0
Разделение суточной дозы СИ на 2 приема и больше	29 (96,67)	18 (85,71)	11 (33,33)

для предупреждения развития большинства нежелательных явлений.

Данные многочисленных исследований позволили официально расширить показания к применению СИ и облегчить лабораторный мониторинг больных во время курса лечения. Однако до сих пор в научной литературе и с больших трибун ведутся споры об оптимальных суточных и курсовых дозах препарата, преследуя цель, с одной стороны, снизить вероятность развития нежелательных явлений, а с другой – достичь стойкой клинической ремиссии или выздоровления у большинства пациентов [8, 9].

Несомненно, что СИ является лекарственным препаратом, имеющим самый высокий профиль клинической эффективности при лечении больных акне, который достигает 80% [10]. В данном исследовании проведен комплекс мероприятий, включивший регистрацию данных анамнеза и жизни, клиническое, лабораторное и антропометрическое обследование, а также тестирование больных акне, которые проходили терапию СИ не менее 4 мес. Учитывались рецидивы заболевания, которые возникли в течение 24 мес после окончания терапии.

Выбор анализируемого лекарственного средства продиктован большим опытом его применения на кафедре, доказанной биологической и клинической эквивалентностью (сопоставимыми данными по его эффективности и безопасности) с оригинальным препаратом и преимущественным выбором пациентов в связи с экономической доступностью Сотрета, что является крайне важным аспектом при длительных курсах терапии и повышает приверженность лечению [11, 12].

При обследовании 275 пациентов развитие рецидивов после 1-го курса лечения акне с помощью СИ зарегистрировано у 19,63%, однако показания для повторного курса констатированы только у 12,00% больных.

Анализ полученных данных позволил определить основные факторы, способствующие развитию рецидивов, которые перечислены ниже по мере убывания коэффициента встречаемости.

Частота встречаемости фактора более 75%:

- тяжелая степень тяжести акне;
- высыпания на туловище;
- ИМТ>25.

Частота встречаемости фактора от 50 до 74%:

- гормональные отклонения у женщин;
- скарификация;
- мужской пол;
- суточная доза менее 0,5 мг/кг.

Частота встречаемости фактора от 30 до 49%:

- наследственность по акне по обоим родителям;
- курсовая доза СИ<120 мг/кг;
- инсулинорезистентность.

Проанализированы факторы, которые наиболее часто регистрировались в группе пациентов без рецидивов акне: женский пол, суточная доза СИ 0,5–1,0 мг/кг, курсовая доза – 120–150 мг/кг, разделение суточной дозы СИ на 2 приема и больше, поддерживающая терапия топическими препаратами после окончания лечения.

Результаты данного исследования могут быть крайне полезны практикующим врачам-дерматовенерологам, позволяя заранее прогнозировать результативность терапии СИ, если будут приняты во внимание тяжесть течения заболевания, пол, распространенность высыпаний, лишний вес и другие факторы, которые с вероятностью более 30% могут способствовать рецидиву в течение ближайших 2 лет.

Необходимо обратить пристальное внимание на режим дозирования СИ, так как в данном исследовании в очередной раз показано, что количество рецидивов и тяжесть течения акне при соблюдении стандартного режима дозирования в значительной степени меньше, чем при низких суточных и курсовых дозах. Данное исследование показывает актуальность дальнейшего изучения вопроса обстоятельств и вероятности рецидивов акне после лечения больных СИ на большом количестве пациентов с учетом факторов, которые ранее не рассматривались, но определены у больных в этом наблюдении: скарификация, поддерживающая терапия, инсулинорезистентность и ИМТ. Необходимость повторной терапии СИ должна определяться тяжестью рецидива и соматическим состоянием пациента, но не ранее чем через 8 нед после окончания 1-го курса.

Закключение

Эффективность СИ не вызывает сомнений, а развитие нежелательных эффектов предсказуемо и легко контролируется. Вопрос изучения факторов, которые могут быть причиной развития рецидивирования акне после окончания курса терапии, является крайне актуальной проблемой в связи с тем, что их учет на ранних этапах лечения позволит повысить процент пациентов с полной клинической ремиссией или выздоровлением.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE

criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

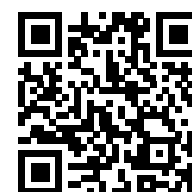
Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Монахов С.А. Радикальная терапия акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012;10(1):39-48 [Monakhov SA. Radical therapy of acne. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2012;10(1):39-48 (in Russian)].
2. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, et al. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(Suppl. 2):5-14. DOI:10.1111/jdv.15043
3. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 Suppl. 1):S1-23.e1. DOI:10.1016/j.jaad.2017.09.078
4. Thiboutot D, Dréno B, Sanders V, et al. Changes in the management of acne: 2009–2019. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1268-9. DOI:10.1016/j.jaad.2019.04.012
5. Смирнова И.О., Петунова Я.Г., Куликова Е.А., Еремеева А.С. Изотретиноин: эффективность и безопасность. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(6):20-7 [Smirnova IO, Petunova JaG, Kulikova EA, Eremeeva AS. Isotretinoin: efficacy and safety (literature review). *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2015;14(6):20-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma201514620-27
6. Bettoli V, Guerra-Tapia A, Herane MI, Piquero-Martín J. Challenges and Solutions in Oral Isotretinoin in Acne: Reflections on 35 Years of Experience. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:943-51. DOI:10.2147/CCID.S234231
7. Самгин М.А., Монахов С.А. Акне (лекция). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2005;3:45-52 [Samgin MA, Monakhov SA. Acne (a lecture). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2005;3:45-52 (in Russian)].
8. Dessinioti C, Zouboulis CC, Bettoli V, Rigopoulos D. Comparison of guidelines and consensus articles on the management of patients with acne with oral isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(10):2229-40. DOI:10.1111/jdv.16430
9. Saadet ED. Investigation of relapse rate and factors affecting relapse after oral isotretinoin treatment in patients with acne vulgaris. *Dermatol Ther*. 2021;34(6):e15109. DOI:10.1111/dth.15109
10. Fallah H, Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int J Dermatol*. 2021;60(4):451-60. DOI:10.1111/ijd.15089
11. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Клиническая эффективность и профиль безопасности системного изотретиноина в терапии акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(5):730-6 [Perlamutrov YuN, Olkhovskaya KB. Clinical effectiveness and safety profile of systemic isotretinoin in acne therapy. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2020;19(5):730-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma202019051730
12. Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Шайбакова Ю.Б., и др. Эффективность и безопасность терапии больных акне с применением системного изотретиноина: доказательные данные и клинический опыт. *ПМЖ*. 2015;23(19):1150-4 [Kokhan MM, Keniksfest YuV, Shaibakova JuB, et al. Effektivnost' i bezopasnost' terapii bol'nykh akne s primeneniem sistemnogo izotretinoina: dokazatel'ny'e dannye i klinicheskii opyt. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2015;23(19):1150-4 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Экспрессия гена *TLR9* в иммунных клетках пациентов с псориатической болезнью

С.Н. Чебышева^{✉1}, В.В. Соболев², Е.В. Денисова^{2,3}, А.Г. Соболева^{2,4}, Н.А. Геппе¹, И.М. Корсунская^{2,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Псориаз (кожные поражения и псориатический артрит – ПА) представляет собой хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, которое может быть инициировано чрезмерной активацией эндосомальных толл-подобных рецепторов (TLR), особенно *TLR9*. Показано, что повышенный уровень *TLR9* наблюдается как при ПА, так и при псориазе. Изучение закономерности экспрессии гена *TLR9* может помочь в выборе терапии пациентов с ПА и псориазом.

Цель. Изучение закономерности экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках крови больных ПА и псориазом без поражения суставов для возможного использования при переходе к таргетной терапии.

Материалы и методы. Выделение мононуклеарных клеток проводили из периферической крови 31 пациента с вульгарным псориазом без поражения суставов, 45 пациентов с ПА и 20 здоровых людей из контрольной группы. Экспрессию гена *TLR9* анализировали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. В результате сравнения уровней экспрессии у больных ПА и здоровых волонтеров выявлено, что уровень экспрессии *TLR9* у больных ПА в 591 раз превышает таковой у здоровых волонтеров. Уровень экспрессии *TLR9* у больных псориазом без поражения суставов также значительно (в 423 раза) превышал таковой у здоровых людей.

Заключение. Больные псориазом с тяжелой степенью поражения кожи по уровню экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках приближены к состоянию пациентов с ПА. Высокий уровень экспрессии гена *TLR9* может стать маркером возможного поражения суставов у пациентов с псориатической болезнью и сигналом для пересмотра терапевтического подхода к конкретному пациенту.

Ключевые слова: псориатическая болезнь, псориатический артрит, псориаз, *TLR9*, экспрессия гена, ПЦР-РВ

Для цитирования: Чебышева С.Н., Соболев В.В., Денисова Е.В., Соболева А.Г., Геппе Н.А., Корсунская И.М. Экспрессия гена *TLR9* в иммунных клетках пациентов с псориатической болезнью. Consilium Medicum. 2022;24(8):537–540. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201853

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

TLR9 gene expression in immune cells of patients with psoriasis

Svetlana N. Chebysheva^{✉1}, Vladimir V. Sobolev², Elena V. Denisova^{2,3}, Anna G. Soboleva^{2,4}, Natalia A. Geppe¹, Irina M. Korsunskaya^{2,3}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Moscow, Russia;

³Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology, and Cosmetology, Moscow, Russia;

⁴Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Psoriasis (skin lesions and psoriatic arthritis – PA) is a chronic inflammatory autoimmune disease that can be triggered by excessive activation of endosomal toll-like receptors (TLRs), mainly *TLR9*. Elevated *TLR9* levels are observed in both PA and psoriasis. Therefore, studying the expression pattern of the *TLR9* gene may help select therapies for patients with PA and psoriasis.

Aim. To study the expression pattern of the *TLR9* gene in blood mononuclear cells of PA and psoriasis patients without joint involvement for possible use in the transition to targeted therapy.

Materials and methods. Mononuclear cells were isolated from the peripheral blood of 31 patients with psoriasis vulgaris without joint involvement, 45 patients with PA, and 20 healthy volunteers. *TLR9* gene expression was analyzed by real-time polymerase chain reaction.

Results. A comparison of expression levels in PA patients and healthy volunteers showed that the expression level of *TLR9* in PA patients was 591 times higher than that in healthy volunteers. The expression level of *TLR9* in psoriasis patients without joint involvement was also significantly (423-fold) higher than that in healthy subjects.

Conclusion. *TLR9* gene expression in mononuclear cells of psoriasis patients with severe skin lesions is similar to that in PA patients. High levels of *TLR9* gene expression may be a marker of possible joint involvement in patients with psoriasis and indicate the need to reconsider the therapeutic approach to a particular patient.

Keywords: psoriatic disease, psoriatic arthritis, psoriasis, *TLR9*, gene expression, real-time polymerase chain reaction

For citation: Chebysheva SN, Sobolev VV, Denisova EV, Soboleva AG, Geppe NA, Korsunskaya IM. *TLR9* gene expression in immune cells of patients with psoriasis. Consilium Medicum. 2022;24(8):537–540. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201853

Информация об авторах / Information about the authors

✉Чебышева Светлана Николаевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svetamma@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5669-4214

✉Svetlana N. Chebysheva – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svetamma@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5669-4214

Введение

Сегодня псориаз и псориатический артрит (ПА) объединены в единое понятие – псориатическая болезнь, которая является хроническим иммуноопосредованным заболеванием. Несмотря на то что показана ассоциация большого количества генов, точные причины псориаза без поражения суставов и ПА еще предстоит определить. Как псориаз без поражения суставов, так и ПА остаются недостаточно изученными для дифференциальной диагностики на ранних стадиях заболевания и недостаточно эффективно поддаются терапии в современной клинической практике. Отсроченная диагностика ПА связана с необратимым прогрессированием заболевания, а оптимизированное раннее лечение с помощью модифицирующих болезнь терапий может замедлить прогрессирование и улучшить физическую функцию и качество жизни [1, 2].

Псориатическая болезнь представляет собой хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, которое может быть инициировано чрезмерной активацией эндосомальных толл-подобных рецепторов (TLR), особенно TLR9 [3]. TLR, участвуя в различных молекулярных путях с участием провоспалительных цитокинов, управляют псориатическим процессом [4, 5]. Группа внутриклеточных TLR, называемых эндосомальными TLR, участвует в патогенезе и развитии псориаза, воспринимая эндогенную ДНК и РНК, высвобождаемые из мертвых клеток.

Цель исследования – изучение закономерности экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках крови больных ПА и псориазом без поражения суставов для возможной диагностики прогрессирования псориатической болезни.

Материалы и методы

Проанализированы образцы периферической крови пациентов, проходивших лечение в Клинике им. В.Г. Короленко ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы и в Клиническом институте детского здоровья им. Н.Ф. Филатова (Университетская детская клиническая больница) ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Из образцов периферической крови выделяли мононуклеарные клетки, из которых, в свою очередь, выделяли РНК, синтезировали комплементарную ДНК и проводили полуколичественный анализ методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Исследование одобрено локальным комитетом по этике при ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН и соответствует принципам, изложенным в Декларации Хель-

Таблица 1. Характеристика пациентов и здоровых волонтеров		
Пациенты, n (%)	Возраст, лет	PASI
<i>Пациенты с ПА</i>		
Мужчины/женщины (n=45)	17,08±1,5	24±8,4
Мужчины, 25 (55,6)	16,8±1,41	22,4±8,4
Женщины, 20 (44,4)	17,45±1,53	26,05±7,8
<i>Пациенты с вульгарным псориазом (с тяжелым поражением)</i>		
Мужчины/женщины (n=14)	16,85±1,35	15±2,54
Мужчины, 7 (50)	16,7±1,3	14,7±2,8
Женщины, 7 (50)	17±1,4	15,3±2,1
<i>Пациенты с вульгарным псориазом (со средне-легким поражением)</i>		
Мужчины/женщины (n=17)	16,76±1,25	7,76±1,75
Мужчины, 9 (53)	16,7±1,16	7,7±1,88
Женщины, 8 (47)	16,87±1,27	7,9±1,45
<i>Здоровые волонтеры</i>		
Мужчины/женщины (n=20)	19,05±0,94	Н/д
Мужчины, 11 (55)	19,09±0,94	Н/д
Женщины, 9 (45)	19±1	Н/д
Примечание. Psoriasis Area Severity Index (PASI) – индекс распространенности и тяжести псориаза, н/д – нет данных.		

синкского соглашения. Забор крови проводился с информированного согласия пациентов или их родственников.

Проанализированы образцы, взятые у 96 пациентов, из них 31 пациент с вульгарным псориазом без поражения суставов, 45 пациентов с ПА и 20 здоровых людей из контрольной группы (табл. 1).

Для выделения мононуклеарных клеток периферической крови выполняли центрифугирование в градиенте плотности. Для экстракции клеток применяли метод выделения с помощью фикола. Для этого 7 мл раствора фикола (плотность 1,077 г/см³, «ДИА-М», Россия) помещали в коническую пробирку Эппендорфа объемом 15 мл и затем осторожно покрывали 7 мл цельной крови. После этого пробирку центрифугировали 25 мин при 1200 g и 4°C. Промежуточную фазу, содержащую клеточный слой, собирали из пробирки и помещали в новую пробирку объемом 15 мл для дальнейшей процедуры промывки. К осадку клеток добавляли 15 мл буфера DPBS (10X без Ca и Mg, с 0,5% Tween 20, pH 7,4), а затем центрифугировали в течение 15 мин при 400 g и 20°C. Супернатант осторожно удаляли, и промывку повторяли 1 раз с разницей только в объеме буфера DPBS (10 мл). После последнего центрифугирования и добавления 500 мкл культуральной среды (RPMI) проводили подсчет клеток и оценку жизнеспособности.

Соболев Владимир Васильевич – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ. E-mail: vlsobolew@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4779-156X; SPIN-код: 3035-8570

Денисова Елена Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ, зам. зав. филиала по медицинской части ГБУЗ МНПЦДК. ORCID: 0000-0002-4887-284X

Соболева Анна Геннадьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ, ст. науч. сотр. ФГБНУ «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына». E-mail: annasobo@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9158-1933

Геппе Наталья Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: geppe@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0547-3686

Корсунская Ирина Марковна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. ФГБУН ЦТП ФХФ, вед. науч. сотр. ГБУЗ МНПЦДК. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Vladimir V. Sobolev – Cand. Sci. (Biol.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology. E-mail: vlsobolew@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4779-156X; SPIN code: 3035-8570

Elena V. Denisova – Cand. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0002-4887-284X

Anna G. Soboleva – Cand. Sci. (Biol.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology. E-mail: annasobo@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9158-1933

Natalia A. Geppe – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: geppe@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0547-3686

Irina M. Korsunskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Рис. 1. Уровень экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках больных ПА и здоровых волонтеров. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна–Уитни ($p < 0,05$).

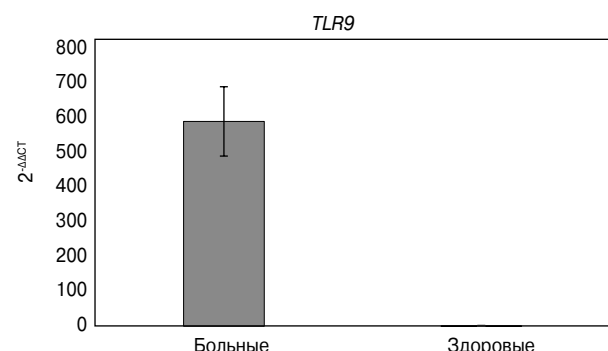
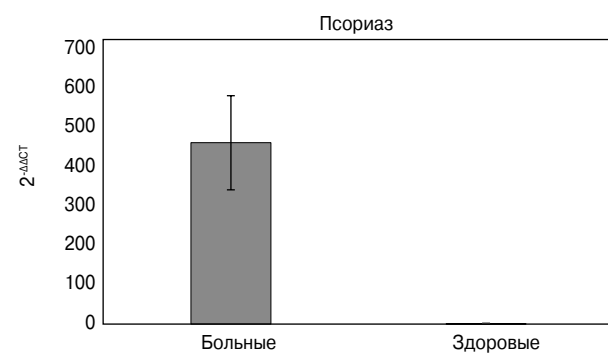


Рис. 2. Уровень экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках больных псориазом без поражения суставов и здоровых волонтеров. Достоверность различий оценивалась непараметрическим методом Манна–Уитни ($p < 0,05$).



Для выделения РНК использовали спин-колонки Qiagen и стандартный набор RNeasy Mini Kit® (Qiagen, Германия). Для удаления следов ДНК использовали дополнительную обработку образцов ДНКазой (Qiagen, Германия). Концентрацию РНК измеряли с помощью NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, США).

Обратную транскрипцию проводили в объеме 200 мкл; смесь включала буфер, dNTP, 100 единиц обратной транскриптазы (M_MLV, Promega, США), 20 единиц ингибитора РНКаз (RNasin, Promega), 500 нг олигопраймеров (dT; DNA-Synthesis®, Россия) и образец РНК (не более 100 нг/мкл). Смесь инкубировали при 37°C в течение 1 ч.

ПЦР-РВ выполняли в 96-луночных оптических планшетах с использованием флуоресцентных красителей SYBR Green (Eurogen®, Россия) и праймеров на ген *TLR9* (DNA-Synthesis®, Россия).

Для амплификации использовали прибор Bio-Rad (CFX96™) и следующую программу:

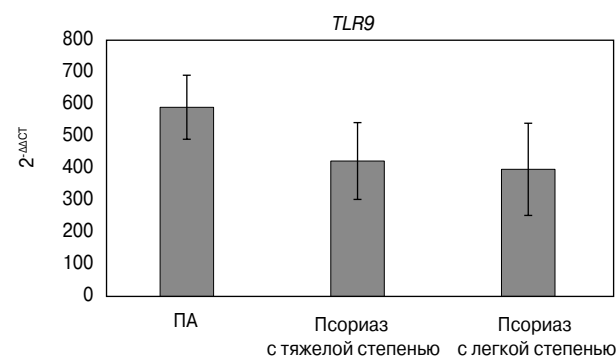
- 1) денатурация при 95°C в течение 4 мин;
- 2) денатурация при 94°C в течение 15 с;
- 3) отжиг и удлинение при 60°C в течение 30 с;
- 4) этапы 2, 3 повторяли 40 раз. В качестве референсного гена использовали GAPDH.

Результаты ПЦР-РВ анализировали с использованием метода $2^{-\Delta\Delta CT}$ [6].

Результаты

В своей работе мы использовали 3 группы сравнения – больные ПА, больные псориазом без поражения суставов и здоровые волонтеры. Группу больных псориазом без поражения суставов мы разделили по тяжести заболевания на 2 подгруппы – с легким и тяжелым течением.

Рис. 3. Уровень экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках больных ПА и псориазом с разной степенью тяжести без поражения суставов.



Поскольку ранее неоднократно показано, что патогенез ПА и вульгарного псориаза управляется врожденными и адаптивными иммунными воспалительными ответами иммунных клеток и ключевыми цитокинами, решено изучить экспрессию ключевых генов на системном иммунном уровне. В качестве исходного образца для всех групп использовали периферическую кровь, из которой выделяли мононуклеарные клетки.

Проведен анализ экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках, выделенных из крови больных псориазом без поражения суставов, ПА и здоровых добровольцев.

Сравнивая уровни экспрессии генов у больных ПА и здоровых волонтеров, выявили, что уровень экспрессии *TLR9* у больных ПА в 591 раз превышает таковой у здоровых волонтеров (рис. 1).

Уровень экспрессии *TLR9* у больных псориазом без поражения суставов также значительно превышал (в 462 раза) таковой у здоровых волонтеров (рис. 2).

Достоверных различий между группами больных псориазом без поражения суставов и ПА выявить не удалось. Разделив группу больных псориазом без поражения суставов по тяжести заболевания, также не удалось выявить достоверных различий в уровне экспрессии гена *TLR9* между анализируемыми группами (рис. 3).

Обсуждение

В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза псориазической болезни, и роли эндосомальных TLR в этом процессе. Как правило, в фазе инициации внешние триггеры индуцируют высвобождение противомикробного пептида LL37, собственной ДНК и собственной РНК из умирающих клеток для активации эндосомальных TLR [7]. Эти TLR обычно могут отличать нуклеиновые кислоты патогенного происхождения от нуклеиновых кислот собственного происхождения. Нуклеиновые кислоты патогенного происхождения могут транспортироваться в эндосомы в процессе аутофагии, где они активируют эндосомальные TLR. Однако локализация эндосомальных TLR во внутриклеточных компартментах предотвращает их активацию собственными нуклеиновыми кислотами в физиологических условиях, поскольку собственные нуклеиновые кислоты из мертвых клеток в поврежденных тканях не могут пассивно проникать в другие клетки и эндосомы [8]. Тем не менее при некоторых патологических состояниях толерантности к собственным нуклеиновым кислотам можно избежать. Например, антимикробный пептид LL37, попадая в место воспаления, образует комплексы с собственными нуклеиновыми кислотами, что облегчает их проникновение в иммунные клетки и последующую активацию эндосомальных TLR. Это приводит к тому, что собственные нуклеиновые кислоты превращаются в мощные иммунные стимулы [9].

Эндосомальные TLR по-разному экспрессируются в разных иммунных клетках. Плазматический дендритный клетка экспрессирует в основном TLR7 и -9, а миелоидные дендритные клетки – TLR7 и -8 [2]. Таким образом, комплексы LL37/РНК и LL37/ДНК могут запускать продукцию различных провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО-α [10], ИЛ-6 [11–14], ИЛ-17 [15, 16], S100A8/9 [17, 18], STAT3 [19], PPARγ [20–22], COMT [23], а также интерферонов 1-го типа в иммунных клетках путем активации эндосомального TLR9. При этом продуцируемые цитокины активируют Т-клетки в клетки Th1, -22 и -17, тем самым дополнительно активируя цитокины, приводя к хроническому кожному воспалению [24].

Заключение

В своей работе мы впервые попытались дифференцировать вульгарный псориаз без поражения суставов и ПА по показателю уровня экспрессии TLR9 в иммунных клетках крови.

Нам удалось получить достоверные различия в уровнях экспрессии TLR9 между пациентами с псориазом без поражения суставов, ПА и группой здоровых волонтеров. При этом уровень экспрессии TLR9 в иммунных клетках крови пациентов с ПА превышал таковой у пациентов с тяжелой и легкой степенью псориаза без поражения суставов, но статистически достоверных отличий не было.

Полученные нами результаты позволяют сделать вывод, что пациенты с псориазом без поражения суставов и ПА отличаются очень высоким уровнем экспрессии гена TLR9 в иммунных клетках крови. Высокий уровень экспрессии гена TLR9 может стать маркером перехода к таргетной терапии пациентов с псориатической болезнью.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Mease PJ, Armstrong AW. Managing Patients with Psoriatic Disease: The Diagnosis and Pharmacologic Treatment of Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis. *Drugs*. 2014;74(4):423-41. DOI:10.1007/s40265-014-0191-y
- Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol*. 2004;5(10):987-95. DOI:10.1038/ni1112
- Rahmani F, Rezaei N. Therapeutic targeting of Toll-like receptors: a review of Toll-like receptors and their signaling pathways in psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(12):1289-98. DOI:10.1080/1744666X.2016.1204232
- Nesterova AP, Yuryev A, Klimov EA, et al. Disease pathways: an atlas of human disease signaling pathways. Amsterdam (The Netherlands) and New York: Elsevier, 2019.

- Nesterova AP, Klimov EA, Zharkova M, et al. Diseases of the skin and subcutaneous tissue. Amsterdam (The Netherlands) and New York: Elsevier, 2019.
- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2-ΔΔCT Method. *Methods*. 2001;25(4):402-8. DOI:10.1006/meth.2001.1262
- Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *J Invest Dermatol*. 2012;132(1):135-43. DOI:10.1038/jid.2011.259
- Brencicova E, Diebold SS. Nucleic acids and endosomal pattern recognition: how to tell friend from foe? *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3(1):135-43. DOI:10.3389/fcimb.2013.00037
- Gilliet M, Lande R. Antimicrobial peptides and self-DNA in autoimmune skin inflammation. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(4):401-7. DOI:10.1016/j.coi.2008.06.008
- Соболев В.В., Чебышева С.Н., Геппе Н.А., и др. Экспрессия гена TNF-α в иммунных клетках больных псориазом и псориатическим артритом. *Медицинский совет*. 2022;13:6-10 [Sobolev VV, Chebysheva SN, Geppe NA, et al. TNF-α gene expression in immune cells of patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;13:6-10 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-13-6-10
- Yamamoto T. Angiogenic and Inflammatory Properties of Psoriatic Arthritis. *ISRN Dermatol*. 2013;2013(1):1-7. DOI:10.1155/2013/630620
- Marinoni B, Ceribelli A, Massarotti MS, Selmi C. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. *Autoimmun Highlights*. 2014;5(1):9-19. DOI:10.1007/s13317-013-0057-4
- Sobolev VV, Denisova EV, Chebysheva SN, et al. IL-6 Gene Expression as a Marker of Pathological State in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Bull Exp Biol Med*. 2022;173(1):77-80. DOI:10.1007/s10517-022-05497-0
- Sobolev VV, Soboleva AG, Denisova EV, et al. Proteomic Studies of Psoriasis. *Biomedicines*. 2022;10(3):619. DOI:10.3390/biomedicines10030619
- Sobolev VV, Sautin ME, Piruzian ES, et al. IL-17 gene expression levels in atherosclerosis and psoriasis. *Prime*. 2015;5:34-8. Available at: <https://www.prime-journal.com/il-17-gene-expression-levels-in-atherosclerosis-and-psoriasis>. Accessed: 13.08.2021.
- Стародубцева Н.Л., Миннибаев М.Т., Соболева А.Г., и др. Экспрессия интерлейкина-17 в коже больных псориазом. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2011;2:38-41 [Starodubtseva NL, Minnibaev MT, Soboleva AG, et al. Ekspressiya interleikina-17 v kozhe bol'nykh psoriazom. *Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoi kosmetologii*. 2011;2:38-41 (in Russian)].
- Соболев В.В., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Изменение экспрессии гена S100A8 под воздействием лазерного излучения низкой интенсивности у больных псориазом. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17:14-6 [Sobolev VV, Denisova EV, Korsunskaya IM. Izmenenie ekspressii gena S100A8 pod vozdeystviem lazernogo izlucheniia nizkoi intensivnosti u bol'nykh psoriazom. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2021;17:14-6 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-1-14-16
- Ильина С.А., Золотаренко А.Д., Пирюзян А.Л., и др. Экспрессия генов S100A8 и S100A9 в пораженной псориатическим процессом коже. *Технологии живых систем*. 2010;7:45-51 [Ilina SA, Zolotarev AD, Piruzian AL, et al. Ekspressiya genov S100A8 i S100A9 v porazhennoi psoriaticheskim protsessom kozhe. *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2010;7:45-51 (in Russian)].
- Соболев В.В., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Изменение экспрессии гена STAT3 при лечении псориаза. *Медицинский совет*. 2020;12:71-4 [Sobolev VV, Denisova EV, Korsunskaya IM. Alteration of STAT3 gene expression in psoriasis treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;12:71-4 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-12-71-74
- Sobolev V, Nesterova A, Soboleva A, et al. Analysis of PPARγ Signaling Activity in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8603. DOI:10.3390/ijms22168603
- Sobolev V, Nesterova A, Soboleva A, et al. The Model of PPARγ – Downregulated Signaling in Psoriasis. *PPAR Res*. 2020;2020(16):1-11. DOI:10.1155/2020/6529057
- Соболев В.В., Соболева А.Г., Потекаев Н.Н., и др. Анализ экспрессии гена PPARγ при лечении псориаза. *Медицинский совет*. 2021;8:82-7 [Sobolev VV, Soboleva AG, Potekaev NN, et al. PPARγ gene expression analysis in psoriasis treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;8:82-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-8-82-87
- Sobolev V, Sakaniya L, Tretiakov A, et al. Association of GA genotype of SNP rs4680 in COMT gene with psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2019;311(4):309-15. DOI:10.1007/s00403-019-01904-1
- Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*. 2016;38(1):11-27. DOI:10.1007/s00281-015-0539-8

Статья поступила в редакцию /
The article received:

01.09.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

27.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Дерматологические маски гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Клинический случай

Т.С. Бельшева¹, Т.Т. Валиев^{✉1,2}, Н.Н. Мурашкин²⁻⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Аннотация

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) является редкой патологией в детском возрасте с гетерогенной клинической картиной поражения костной системы, кожи, центральной нервной системы, печени, селезенки, легких, лимфатических узлов и костного мозга. В связи с этим возрастает частота диагностических ошибок и проводится неадекватная терапия. За время диагностики, попыток терапии ГКЛ диссеминарует с поражением органов и систем организма и к этапу морфо-иммунологической верификации диагноза заболевание характеризуется мультиорганным многоочаговым поражением, что существенно снижает показатели выживаемости больных. В статье приводится описание клинического случая ГКЛ, когда ребенок наблюдался дерматологом по поводу atopического дерматита около 2 лет. Отсутствие убедительного эффекта от проводимой местной терапии наряду с не совсем типичной для atopического дерматита клинической картиной не стали показанием для биопсии кожи. Только присоединение системных симптомов с развитием анемии, лейко- и тромбоцитопении заставили обратиться за консультацией к детскому онкологу-гематологу.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, atopический дерматит, дифференциальная диагностика, дети

Для цитирования: Бельшева Т.С., Валиев Т.Т., Мурашкин Н.Н. Дерматологические маски гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(8):541–546. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201817

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Dermatologic masks of Langerhans cell histiocytosis. Case report

Tatiana S. Belysheva¹, Timur T. Valiev^{✉1,2}, Nikolay N. Murashkin²⁻⁴

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

⁴Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare pathology in pediatric age with heterogeneous clinical presentation in skeletal system, skin, central nervous system, liver, spleen, lungs, lymph nodes and bone marrow. Therefore, a number of diagnostic mistakes increase and inadequate therapy administers. For a diagnostic period, a try at treatment, LCH disseminates with organs and systems involvement and at the moment of morpho-immunologic diagnosis verification, a disease characterizes as multiorgan multiple site affection, which decreased survival rate. In the current issue a clinical case of LCH with mistaken prolonged (2 year) atopic dermatitis anamneses is presented. The absence of pronounced effect of topical therapy along with nontypical for atopic dermatitis became not an indication for skin biopsy. After appearance of systemic symptoms with anemia, leuko- and thrombocytopenia became an evidence for pediatric oncologist-hematologist consultation.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, atopic dermatitis, differential diagnosis, children

For citation: Belysheva TS, Valiev TT, Murashkin NN. Dermatologic masks of Langerhans cell histiocytosis. Case report. Consilium Medicum. 2022;24(8):541–546. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201817

Информация об авторах / Information about the authors

Валиев Тимур Теймуразович – д-р мед. наук, зав. отд-нием онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов №1) НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

Бельшева Татьяна Сергеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-консультативного отд-ния НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».
E-mail: klinderma@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5911-553X; SPIN-код: 2645-4049

Мурашкин Николай Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), рук. НИИ детской дерматологии, зав. отд-нием дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», проф. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. E-mail: m_nn2001@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2252-8570; SPIN-код: 5906-9724

Timur T. Valiev – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

Tatiana S. Belysheva – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: klinderma@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5911-553X; SPIN code: 2645-4049

Nikolay N. Murashkin – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), National Medical Research Center for Children's Health, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation. E-mail: m_nn2001@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2252-8570; SPIN code: 5906-9724

Среди гистиоцитарных и дендритноклеточных опухолей гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) является наиболее частым заболеванием у детей. По своей морфо-иммунологической природе ГКЛ развивается из миелоидных клеток-предшественников и в 60% случаев характеризуется мутациями в гене *BRAF*. Ежегодно ГКЛ диагностируется с частотой 4–5 случаев на 1 млн детского населения. Наиболее часто заболевают дети в возрасте до 2 лет [1].

Клиническая картина ГКЛ весьма полиморфна с частым поражением костной системы (80%), кожи (33%), центральной нервной системы, включая гипофиз (25%), печени (15%), селезенки (15%), костного мозга (15%), легких (15%). Реже происходит поражение лимфатических узлов (5–10%). Неспецифические симптомы, такие как лихорадка, вялость и потеря массы тела, могут отмечаться у пациентов с односистемной или мультисистемной формой заболевания [2, 3].

Поражение кожи при ГКЛ является одним из частых и, как правило, ассоциировано с вовлечением в патологический процесс других органов и систем организма. Для ГКЛ характерен полиморфизм кожных высыпаний, который представлен в виде точечных эритематозных или телесного цвета папул или пустул. Клиническая картина может имитировать себорейный дерматит или экзематизированную эритематозную, телесного или коричневого цвета петиальную сыпь с чешуйками, корками или без них или пурпуру. Описаны высыпания, напоминающие ксантомы, витилиго, крапивницу [4]. У детей в возрасте до года поражения кожи волосистой части головы при ГКЛ часто ошибочно принимают за себорейный дерматит, а специфическое поражение кожи паховой области – за резистентный к терапии рецидивирующий пеленочный дерматит [5]. В литературе приводится широкий спектр кожных проявлений ГКЛ, включающий гипо- [6] или гиперпигментированные пятна [7], пятнисто-папулезные, варикеллоподобные папуло-пустулезные высыпания [8], эритематозные, лихенифицированные [9] или напоминающие пойкилодермию бляшки [10], везикулы [11], опухолеподобные поражения сосудистой природы, пятна, напоминающие пурпуру, красновато-синюшные узлы [12], эритематозные, изъязвленные, геморрагические поражения [13], папулы желтовато-оранжевого цвета [10], а также папулы и бляшки фиолетового цвета [14]. Поражения кожи часто сопровождаются зудом [15].

С учетом гетерогенной клинической картины кожных поражений при ГКЛ диагностика данного патологического процесса сложная, и пациенты могут длительное время проходить лечение по поводу иной кожной патологии.

Клинический случай

Родители пациента – безотягощенного по атопии семейного анамнеза. В возрасте 1 год и 8 мес впервые отметили появление у ребенка высыпаний с гнойным отделяемым в перианальной и межъягодичной областях, сопровождающиеся выраженной болезненностью. Обратились к дерматологу по месту жительства, рекомендован местный топический глюкокортикостероидный (тГКС) комбинированный препарат в форме мази (бетаметазона дипропионат в сочетании с клотримазолом и с гентамицином в форме сульфата, тГКС III класса), а также крем с действующим веществом декспантенол 5%. Лечение с минимальным терапевтическим эффектом в виде уменьшения объема гнойного отделяемого. Вскоре отметили появление высыпаний на коже скальпа (волосистая часть), ушных раковин в виде эритемы, выраженного шелушения, формирование трещин, не сопровождающееся зудом. Продолжали лечение комбинированным препаратом в форме мази (бетаметазона дипропионат в сочетании с клотримазолом и с гентамицином в форме сульфата, тГКС III класса) на области

скальпа и ушных раковин в режиме через день длительно с незначительным терапевтическим эффектом в виде уменьшения шелушения. Через неделю после отмены терапии отмечали ухудшение со стороны кожных покровов, лечение возобновляли. Отечности, экссудации, мокнутия в области высыпаний не отмечалось. Кожа лица, кистей, бедер, наружных поверхностей голеней оставалась интактной.

До 4 лет ребенок находился под наблюдением дерматолога по месту жительства с диагнозом «атопический дерматит» (АтД). За время лечения также рекомендована терапия различными противоаллергическими препаратами – стабилизатором мембран тучных клеток (кетотифен), блокаторами гистаминовых H_1 -рецепторов (цетиризина дигидрохлорид), седативными препаратами растительного происхождения (экстракт валерианы) и средствами, улучшающими метаболизм головного мозга (глицин микрокапсулированный). В связи с болезненностью при акте дефекации, вызванной высыпаниями в перианальной области, назначены слабительное средство (лактүлоза), противодиарейный препарат (*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 лиофилизат), биологически активной добавка к пище, сочетающая пробиотики (живые молочнокислые бактерии *Lactobacillus rhamnosus* GG) и пребиотики (фруктоолигосахариды), иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием в форме ректальных суппозиториев (интерферон α -2b человеческий рекомбинантный). Применялись различные схемы наружной терапии. На область высыпаний на коже скальпа и ушных раковин наносился топический кортикостероид в форме мази (метилпреднизолона ацепонат, тГКС III класса) 2 раза в день длительно (более 2 нед), тГКС в форме мази (флутиказона пропионат, тГКС III класса) пополам с антисептиком для наружного применения в форме крема (бензалкония хлорид в сочетании с цетримидом) 2 раза в день длительно (более 2 нед). На коже перианальной области применялась мазь (бетаметазона дипропионат в сочетании с клотримазолом и с гентамицином в форме сульфата, тГКС III класса) 1:1 с цинковой мазью (цинка оксид) 10% 2 раза в день длительно (более 2 нед), комбинированный препарат с противовоспалительным, антибактериальным, противогрибковым и регенерирующим действием в форме крема (мометазона фураат в сочетании с гентамицина сульфатом, декспантенолом, эконазола нитратом) 1:1 с цинковой мазью (цинка оксид) 10% 2 раза в день длительно (более 2 нед) и другими средствами без выраженного терапевтического эффекта. Улучшения на фоне соблюдения гипоаллергенной диеты также не отмечалось. Сезонности обострений и влияния провоцирующих факторов (аллергенов, раздражителей, пищевых продуктов) не прослеживалось. Количество элементов сыпи (эритематозных папул красновато-коричневого цвета, корок желтовато-серого цвета) прогрессивно увеличивалось, постепенно вовлекая в процесс преимущественно кожу лица (лоб, височные области), туловища. В то же время кожа шеи (задняя поверхность), локтевых и подколенных складок, сгибательных поверхностей в проекции голеностопных и лучезапястных суставов оставалась свободной от высыпаний. Жалобы на зуд отсутствовали.

В возрасте 4 лет общее состояние ребенка ухудшилось, ребенок стал вялым, снизился аппетит. При обследовании по месту жительства в общем анализе крови: лейкоциты $1,55 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,45 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты $93 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Для исключения опухолевого заболевания системы крови пациент поступил в НИИ детской онкологии и гематологии. На момент обращения высыпания на коже лица, волосистой части головы, туловища представлены эритемой, папулами красновато-коричневого цвета диаметром от 0,2 до 0,4 см, желтовато-серыми корками (рис. 1, 2).

На основании комплексного лабораторно-инструментального обследования, включавшего биопсию кожи с

Рис. 1. Состояние кожи головы до начала лечения.**Рис. 2. Состояние кожи живота и спины до начала лечения.**

морфо-иммунологическим исследованием, установлен диагноз: мультисистемный многоочаговый ГКЛ с поражением кожи, височных костей, правой подвздошной кости, верхнечелюстных пазух, лимфатических узлов шеи, паховых, подмышечных с обеих сторон, органов риска (печень, селезенка, костный мозг). Группа высокого риска.

Пациенту начата терапия по протоколу LCH III (винбластин, преднизолон) с выраженным клиническим эффектом (рис. 3, 4).

Таким образом, установленный клинический диагноз, множественная диссеминация ГКЛ стратифицировали больного в группу высокого риска программной химиотерапии. Выбранная тактика позволила провести программную терапию с выраженным клиническим эффектом.

Обсуждение

АтД – лидирующий в детской популяции мультифакторный воспалительный дерматоз иммуноаллергической природы, характеризующийся выраженным кожным зудом, хроническим течением со стадиями обострения и ремиссий, возрастзависимой палитрой морфологических элементов в анатомических зонах интереса. Детские дерматологи ежедневно сталкиваются с первичными пациентами с атопией. Диагностический алгоритм включает сбор аллергоанамнеза, оценку площади поражения и тяжести течения болезни, аллергологическое обследование. Для АтД определены основные критерии диагностики: кожный зуд, характерные морфологические элементы сыпи в типичных анатомических областях, раннее начало заболевания, хроническое рецидивирующее течение, отягощенный семейный анамнез по атопии. К дополнительным критериям относятся: сухость кожных покровов, реакции гиперчувствительности немедленного типа (тест с аллергенами), белый дермографизм, линия Денни–Моргана (Dennie–Morgan; продольная суборбитальная складка нижнего века), гиперпигментация кожи периорбитальной области,

Рис. 3. Состояние кожи головы после 2 нед противоопухолевой терапии в НИИ детской онкологии и гематологии – разрешение элементов.**Рис. 4. Состояние кожи спины спустя 6 мес противоопухолевого лекарственного лечения.**

кератоконус (коническая форма роговицы), рецидивирующий конъюнктивит, гиперлинейность и усиление рисунка ладоней, экзема сосков.

При анализе анамнестических данных необходимо учитывать антенатальные факторы риска развития АтД: токсикозы беременных, массивную сопроводительную медикаментозную терапию, контакт беременной женщины с пищевыми и профессиональными аллергенами. К постнатальным факторам относятся искусственное вскармливание, раннее введение в пищу твердых продуктов, ранний контакт с медикаментами, нерациональный уход за кожей младенца. Важно оценивать аллергические (атопические) заболевания в семье ребенка, перенесенные ранее пациентом аллергические заболевания, реакции на введение сывороток, вакцин, лекарственных препаратов. Также необходимо анализировать факторы, провоцирующие обострение: влияние климата и погоды, отрицательных эмоций, респираторных инфекций, пищевых, бытовых и

физических триггеров, тропность к вторичному инфицированию вирусными и бактериальными агентами (герпес, пиодермия и др.).

Элементы сыпи и вовлеченные в патологический процесс анатомические области непосредственно ассоциированы с возрастом пациента. Высыпания у детей первых лет жизни имеют островоспалительный характер – представлены отеком, эритемой, экссудацией, мокнутием, микроветулами и папулами. Расположены преимущественно на коже лица, кистей, бедер, наружных поверхностей голеней. У детей старшего возраста в клинической картине преобладают лихенификация и папулы в области сгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей.

Выделяют 3 стадии заболевания. Младенческая стадия манифестирует в период новорожденности и продолжается до 2 лет. Для этого периода характерна экссудативная форма АтД – клиническая картина представлена острым воспалением в виде гиперемии, инфильтрации и отека кожи, экзематозных папул до 0,1 см в диаметре, микроветул с серозным содержимым. Последние при вскрытии формируют «экзематозные колодцы», способствуя выраженной экссудации и мокнутию. Детей беспокоит выраженный зуд, болезненность и жжение кожи. Экскориации приводят к формированию серозно-геморрагических корок на поверхности очагов. Не редкость вторичное инфицирование. Высыпания симметричные, расположены преимущественно в области щек, лба и подбородка (характерный симптом – интактная кожа носогубного треугольника), на кистях, возможно, на бедрах, наружных поверхностях голеней. Распространенный АтД (диссеминированная форма) характеризуется расположением высыпаний на коже туловища, а также конечностей с преимущественным поражением их разгибательных поверхностей. Менее распространенной формой АтД младенческой стадии (до 30% случаев) является эритематозно-сквамозная. В клинической картине преобладают гиперемия и инфильтрация со слабым шелушением. Высыпания в виде эритематозных пятен и папул расположены на коже лба, щечной области, в зоне скальпа (волосистая часть). Субъективно беспокоит зуд. Патогномоничным симптомом является усиление эритемы в вечерние часы и почти полное ее отсутствие утром.

Детская стадия АтД начинается в возрасте 2 и длится до 12 лет. Представлена несколькими клиническими формами: **эритематозно-сквамозная, лихеноидная и пруригенозная**.

По распространенности процесса выделяют ограниченный АтД (преимущественно кожа лица, не более 5–10% поверхности кожных покровов); распространенный АтД (10–50%); диффузный АтД (более 50%).

По стадиям течения АтД: обострение, неполная ремиссия, ремиссия.

По степени тяжести процесса: легкое течение, средней тяжести, тяжелое течение.

Диагностика АтД включает лабораторные и инструментальные методы исследования. Клинический анализ крови (эозинофилия), кожные тесты с аллергенами (прик-тест, скарификационные кожные пробы) выявляют иммуноглобулин (Ig)E-опосредованные аллергические реакции. Элиминационная диета (сенсibilизация к злаковым, белкам коровьего молока и др.). В некоторых клинических случаях может быть рекомендовано определение аллергенспецифических IgE-антител in vitro (в сыворотке крови) [16].

Дифференциальная диагностика АтД включает целый ряд заболеваний. **Себорейный дерматит** – у младенцев заболевание манифестирует в первые недели жизни. Этиологический фактор – гриб *Pityrosporum ovale*. Заболевание представлено эритематозными очагами с фестончатыми краями, скоплением в местах выраженного салоотделения, преимущественно на коже скальпа (волосистая часть), в области носогубных и паховых складок, массивных

слоистых «молочных» жирных корок желтого цвета. Зуд при себорейном дерматите слабый или отсутствует. Дифференциальный диагноз с АтД проводят на основании клинических характеристик, слабовыраженного зуда, самопроизвольного разрешения в грудном возрасте, отсутствием связи обострений с сезоном, нехарактерной гипериммуноглобулинемией. **Пеленочный дерматит** – еще одна нозология, патогномоничная для детей раннего возраста. Заболевание обусловлено дефектами ухода за ребенком (раздражение кожи мочой, калом, синтетическими моющими средствами). Характеризуется эритемой, отеком, уртикарной сыпью, ветулами, пустулами, корками, расположенными в области промежности, ягодиц, бедер. Зуд отсутствует. От АтД заболевание позволяет дифференцировать установленный этиологический фактор, локализация и характер элементов сыпи, быстрое излечение после устранения триггера. **Чесотка** – паразитарное заболевание, встречается в любом возрасте. Процесс вызывает *Sarcoptes scabiei*. На коже отмечаются зудящие папулы и ветулы, располагающиеся линейно, попарно, характерные чесоточные ходы, расчесы. Типичная локализация – межпальцевые складки, сгибательные поверхности конечностей, паховая область, живот, у младенцев часто поражается подмышечная область, шея, ладони, подошвы. При нерациональном лечении развивается экзематизация и импетигнизация очагов. Заболевание сопровождается сильным упорным кожным зудом, преимущественно вечером и в ночное время. Чесотка может быть заподозрена при аналогичных симптомах у других членов семьи. Диагноз устанавливается после лабораторного обнаружения чесоточного клеща в соскобе, что представляет определенную сложность у детей с тщательным гигиеническим режимом. **Десквамативная эритродермия Лейнера–Муссу** – крайне редкая патология, встречается у детей первого месяца жизни, этиологически связана с нарушением фагоцитоза. Клинически заболевание представлено диффузной эритемой, мокнутием, мацерацией, образованием трещин, наложением массивных корок (преимущественно на волосистой части головы), обильным отрубевидным и пластинчатым шелушением, диареей, задержкой прибавки массы тела, синдромом мальабсорбции. Высыпания быстро прогрессируют, занимая всю поверхность туловища, конечностей, кожу лица в течение нескольких дней. Особенно тяжелое поражение отмечается в области промежности, пахово-бедренных, подмышечных складок, на ягодицах. Зуд при этом слабый или отсутствует. Общее тяжелое состояние, развитие сепсиса, отсутствие семейного атопического анамнеза позволяют дифференцировать заболевание с АтД. **Синдром Вискотта–Олдрича** – наследственный первичный иммунодефицит. Заболевание проявляется при рождении наличием тромбоцитопении, высыпаниями, напоминающими АтД, рецидивирующими инфекциями. Кожная симптоматика представлена упорными эритематозно-сквамозными высыпаниями, эксфолиациями, экссудацией в области лица, кистей, выраженным зудом. От АтД заболевание отличают характерные кровоизлияния на коже и слизистых в виде пурпуры и экхимозов за счет выраженной тромбоцитопении, рецидивирующие вирусные, бактериальные и грибковые заболевания кожи и других органов. **Розовый лишай Жибера** – дерматоз, наиболее часто встречающийся среди лиц старшего подросткового возраста, преимущественно в весенне-осенний период. Представляет собой дерматологическое проявление вирусной инфекции. Инициально представлен «материнским пятном» розового цвета с желтоватым оттенком и шелушением в центре, в последующем – обильными высыпаниями в виде небольших розовых пятен диаметром 0,5–1,0 см с мелкими складчатыми чешуйками по типу папиросной бумаги в центре. Поражаются преимущественно боковая поверхность туловища, спина, плечи, бедра (по линиям

Лангера). Зуд слабо выражен. Для заболевания характерна весенне-осенняя сезонность, разрешаются высыпания при рациональном уходе за 6 нед. **Наследственные нарушения обмена триптофана** выявляются уже в раннем возрасте, обычно в связи с сопутствующей неврологической симптоматикой (мозжечковой атаксией), а также панкреатитом. Нарушения кожных покровов представлены гиперемией, отеком, везикулами, экссудацией, корками. Высыпания локализуются преимущественно на коже лица, разгибательных поверхностей конечностей, туловища, ягодицах. Для детей старшего возраста характерны гиперемия, папулы, лихенификация, эскориации, расположенные в области шеи, суставов, сгибательных поверхностей конечностей, периорбитальной и перианальной зонах. Течение заболевания сопровождается сильным зудом. **Ихтиоз обыкновенный** (ксероз, вульгарный ихтиоз, обыкновенный ихтиоз аутосомно-доминантный) – генодерматоз, манифестирует в первые месяцы жизни. Характеризуется фолликулярным гиперкератозом, сухостью кожи, муковидным, отрубевидным, мелкопластинчатым шелушением, усилением складчатости и кожного рисунка ладоней и подошв, ломкостью ногтей и волос. Поражение кожи носит диффузный характер – в патологический процесс вовлекаются туловище, верхние и нижние конечности, однако кожа локтевых и подколенных складок остается интактной, также поражаются ладони и подошвы, ногти, волосы. Зуд выражен слабо, однако зимой зуд и сухость кожи усиливаются. Возможно сочетание (1/3 случаев) обыкновенного ихтиоза и АтД. **Микробная экзема** поражает кожу в любом возрасте. Клиническим проявлениям часто предшествуют травматические и пиогенные поражения. Развитие заболевания обусловлено сенсibilизацией к стрептококку и стафилококку. Представлено эритематозными очагами с четкими границами (1–3 см) насыщенного красного цвета, часто асимметричными в области голеней, могут иметь распространенный характер. Отмечаются умеренный зуд, иногда жжение, болезненность. На месте разрешившихся элементов остаются гипо- или гиперпигментированные пятна, повторяющие контуры предшествующих бляшек. **Псориаз обыкновенный** – мультифакторный дерматоз с наследственной предрасположенностью. Встречается в любом возрасте, характеризуется гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации и воспалительной реакцией в дерме. Элементы сыпи представлены папулами, бляшками, покрытыми серебристыми чешуйками, с локализацией на волосистой части головы, разгибательной поверхности локтевых и коленных суставов, любых участках кожного покрова. Зуд слабый. Характерна диагностическая псоритическая триада: симптом «стеаринового пятна», «терминальной пленки» и «кровавой росы». **Герпетиформный дерматит Дюринга** – заболевание детей старшего возраста, обусловленное повышенной чувствительностью к глютену и целиакией. Клинически проявляется мелкими напряженными пузырьками на эритематозном фоне, мелкими папулами и волдырями, располагающимися сгруппированно и симметрично преимущественно на коже туловища, разгибательных поверхностях конечностей, ягодиц. Высыпания сопровождаются сильным жжением кожи. Диагностически значимы провоцирующая роль препаратов йода, глютенной пищи (злаки), эозинофилы в содержимом пузырьков, отложения IgA в коже. **Т-клеточная лимфома кожи (ранние стадии; грибовидный микоз)** не описана у детей раннего возраста. В виде единичных наблюдений грибовидный микоз отмечен у подростков. На ранних стадиях грибовидный микоз представлен отеками пятнами ярко-розовой окраски с шелушением, на более поздних стадиях – бляшками и узлами преимущественно на коже туловища, конечностей. Злокачественный процесс сопровождается мучительным зудом. Дифференциальный ди-

агноз с АтД позволяет провести более характерная манифестация заболевания в возрасте после 30 лет, быстрый переход от пятен к инфильтративно-бляшечным элементам, их беспорядочная локализация, длительное тяжелое течение, результаты биопсии кожи.

ГКЛ также требует проведения дифференциальной диагностики с АтД, себорейным дерматитом, псориазом. Для ГКЛ характерен полиморфизм кожных высыпаний: точечные эритематозные или телесного цвета папулы или пустулы; высыпания напоминают ксантомы, витилиго, крапивницу. Окончательный диагноз устанавливается при комплексном обследовании больного, включающем рентгеновскую компьютерную томографию, ультразвуковое исследование, радиоизотопное исследование с ^{99}Tc (для исключения поражения костей), общий и биохимический анализы крови.

Лечение АтД включает элиминационные мероприятия, гипоаллергенную диету, лечение сопутствующей патологии, топическую и системную лекарственную терапию. Целью наружного лечения АтД является купирование воспаления и зуда, восстановление водно-липидного слоя для поддержания барьерной функции кожи [17]. Местные ГКС – препараты выбора в качестве инициальной терапии при среднетяжелой и тяжелой формах АтД, препараты 1-й линии при лечении обострений заболевания [18]. Непрерывный курс терапии топическими стероидами не должен превышать 2 нед. Компромиссным решением могут быть интермиттирующие курсы или терапия топическими ингибиторами кальциневрина [19]. При неэффективности местной терапии и/или появлении системных симптомов заболевания следует рассмотреть возможность проведения биопсии кожи.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует нетипичный для АтД анамнез заболевания, клиническую картину, отсутствие эффекта от топических кортикостероидов и лечебной диеты. Все эти данные заставили усомниться в диагнозе. Превалирование поражения одного органа, в данном случае кожи, без развернутой клинической симптоматики заболевания привело к диагностической ошибке. Однако изначально обращают на себя внимание: нехарактерная для АтД локализация сыпи как в первом, так и втором возрастном периоде (интактные крупные складки), нетипичная окраска элементов (красно-коричневая, бордовая), отсутствие у пациента 4 лет в клинической картине инфильтрации, лихенизации, эскориаций, трещин, очагов гипо- или гиперпигментации в зоне разрешившихся высыпаний, симптома Денни–Моргана – складки нижнего века, отсутствие такого патогномичного симптома для АтД, как зуд, в течение всего периода болезни, наконец – отсутствие эффекта от местного применения кортикостероидов. Дифференциальный диагноз при АтД традиционно проводят с себорейным, пеленочным дерматитом, чесоткой, обыкновенными ихтиозом и псориазом, микробной экземой, розовым лишаем Жибера, герпетиформным дерматитом Дюринга, синдромом Вискотта–Олдрича, десквамативной эритродермией Лейнера–Муссу, однако онкологическая настороженность требует проведения дифференциального диагноза и с таким заболеванием, как ГКЛ.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ

фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

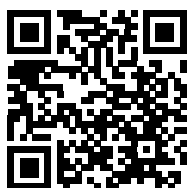
Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Krooks J, Minkov M, Weatherall AG, Raton B. Langerhans cell histiocytosis in children. History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(6):1035-44.
2. Валиев Т.Т., Махонова Л.А., Ковригина А.М., и др. Случай врожденного лангерганскоклеточного гистиоцитоза у ребенка раннего возраста. *Онкогематология*. 2011;6(2):19-22 [Valiev TT, Makhonova LA, Kovrigina AM, et al. Case of congenital Langerhans cells histiocytosis in an infant. *Oncohematology*. 2011;6(2):19-22 (in Russian)].
3. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:175-84.
4. Li Z, Yanqiu L, Yan W, et al. Two case report studies of Langerhans cell histiocytosis with an analysis of 918 patients of Langerhans cell histiocytosis in literatures published in China. *Int J Dermatol*. 2010;49:1169-74.
5. Weitzman S, Egeler RM. Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20:23-9.
6. Feroze K, Unni M, Jayasree MG, Seethalekshmy NV. Langerhans cell histiocytosis presenting with hypopigmented macules. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74:670-2.
7. Byragani D, Baradhi K, Schendrick I, Koya S. Langerhans cell histiocytosis: a rare disorder with a rare presentation. *World J Oncol*. 2015;6:335-7.
8. Querings K, Starz H, Balda BR. Clinical spectrum of cutaneous Langerhans' cell histiocytosis mimicking various diseases. *Acta Derm Venereol*. 2006;86:39-43.
9. Hashimoto K, Schachner LA, Huneiti A, Tanaka K. Pagetoid self-healing Langerhans cell histiocytosis in an infant. *Pediatr Dermatol*. 1999;16:121-7.
10. Mortazavi H, Ehsani A, Namazi MR, Hosseini M. Langerhans' cell histiocytosis. *Dermatol Online J*. 2002;8:18.
11. Stein SL, Paller AS, Haut PR, Mancini AJ. Langerhans cell histiocytosis presenting in the neonatal period: a retrospective case series. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:778-83.
12. Morren MA, Vanden Broecke K, Vangeebergen L, et al. Diverse cutaneous presentations of langerhans cell histiocytosis in children: a retrospective cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:486-92.
13. Esterly N, Maurer H, Gonzalez-Crussi F. Histiocytosis X. A seven-year experience at a children's hospital. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:481.
14. Sun WG, Zhong LS, Chen H. A case of adult generalized cutaneous langerhans cell histiocytosis. *Ann Dermatol*. 2016;28:262-4.
15. Varga E, Korom I, Polyanka H, et al. BRAFV600E mutation in cutaneous lesions of patients with adult Langerhans cell histiocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1205-11.
16. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(3):279-94 [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA, et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Current Pediatrics*. 2016;15(3):279-94 (in Russian)]. DOI:10.15690/vsp.v15i3.1566
17. Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., и др. Зуд при атопическом дерматите: от этиологических особенностей к терапевтической тактике. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(6):468-76 [Murashkin NN, Opryatin LA, Epishev RV, et al. Pruritus and Atopic Dermatitis: from Etiological Features to Management. *Current Pediatrics*. 2020;19(6):468-76 (in Russian)]. DOI:10.15690/vsp.v19i6.2151
18. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В. Современные представления о патогенезе и принципах наружной терапии атопического дерматита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(6):584-9 [Murashkin NN, Materikin AI, Ambarchyan ET, Epishev RV. Current Views on the Pathogenesis and Principles of External Treatment of Atopic Dermatitis in Children. *Current Pediatrics*. 2016;15(6):584-9 (in Russian)]. DOI:10.15690/vsp.v15i6.1655
19. Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Материкин А.И., и др. Механизмы формирования и возможности терапевтической коррекции стероидрезистентности у пациентов с атопическим дерматитом. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):370-5 [Murashkin NN, Epishev RV, Materikin AI, et al. Mechanisms of Development and Variants of Therapeutic Management of Steroid Resistance in Patients with Atopic Dermatitis. *Current Pediatrics*. 2021;20(5):370-5 (in Russian)]. DOI:10.15690/vsp.v20i5.2309

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Неполная форма PAPA-синдрома, генетически детерминированный вариант в гене *PSTPIP1*. Клинический случай

Д.Ш. Мачарадзе^{✉1}, В.А. Румянцева²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

Аннотация

Синдром стерильного гнойного артрита, гангренозной пиодермии и акне, или PAPA-синдром (Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome), – редкое заболевание даже среди нечасто встречающихся системных аутовоспалительных заболеваний. Причиной заболевания являются мутации в гене *PSTPIP1* (пролин-серин-треонин-фосфатаз-взаимодействующий белок 1). О функции *PSTPIP1* известно мало, предположительно, гиперфосфорилированный мутантный белок сильнее связывается с пиринном, что приводит к гиперпродукции интерлейкина-1. Цель – описать клинический случай синдрома PAPA у женщины 35 лет и дать современные представления об этом заболевании по данным научных публикаций. В отечественной литературе мы не встретили публикаций по PAPA-синдрому, подтвержденному генетическим анализом. У пациентки в подростковом возрасте появился артрит с поражением коленных и лучезапястных суставов, в возрасте 22 лет – трещины на пальцах рук, а с 33 лет – язвы с подрытыми краями на ладонях, пальцах рук и стойкое акне на лице и спине. Другие проявления включали гастроинтестинальные симптомы, общую слабость, головокружение. Проведена дифференциальная диагностика с аллергическими, гастроинтестинальными, аутоиммунными, эндокринными и дерматологическими заболеваниями, исключен синдром активации тучных клеток. По данным полноэкзомного секвенирования выявлена *PSTPIP1*-мутация A230T. Редкость и фенотипическая гетерогенность, связанные с синдромом PAPA, делают постановку диагноза сложной для врачей, особенно у взрослых пациентов. Поскольку у большинства пациентов не проявляется полный спектр классической триады, генетическое исследование имеет решающее значение для диагностики.

Ключевые слова: PAPA-синдром, наследственные аутовоспалительные заболевания, артриты, акне, гангренозная пиодермия, *PSTPIP1*

Для цитирования: Мачарадзе Д.Ш., Румянцева В.А. Неполная форма PAPA-синдрома, генетически детерминированный вариант в гене *PSTPIP1*. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(8):547–551. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201893

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

PSTPIP1-associated incomplete PAPA syndrome. Case report

Dali Sh. Macharadze^{✉1}, Victoria A. Rumyantseva²

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

Abstract

PAPA syndrome (Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome) is a rare disease even among infrequent systemic autoinflammatory diseases. The disease is caused by mutations in the *PSTPIP1* gene encoding the CD2 antigen binding protein 1, or proline-serine-threonine-phosphatase-interacting protein 1. Little is known about the function of *PSTPIP1*, presumably, the hyperphosphorylated mutant protein binds more strongly to pyrin, which leads to hyperproduction of interleukin-1. The aim of the study is to describe a clinical case of PAPA syndrome in a 35-year-old woman and to provide current understanding of this disease based on scientific publications. In the domestic literature, we did not find publications on the PAPA syndrome, confirmed by genetic analysis. In adolescence, the patient had arthritis, most often affecting the knee and wrist joints, at the age of 22, cracks appeared on the fingers, and from the age of 33, ulcers with undermined edges on the palms, fingers, and persistent acne on the face and back appeared. Other manifestations included gastrointestinal symptoms, general weakness, dizziness. Differential diagnostics with allergic, gastrointestinal, autoimmune, endocrine and dermatological diseases was carried out, mast cell activation syndrome was excluded. Whole exome sequencing revealed *PSTPIP1*_A230T mutation. The rarity and phenotypic heterogeneity associated with PAPA syndrome make diagnosis difficult especially in adult patients for physicians. Because most patients do not show the full spectrum of the classic triad, genetic testing is critical to diagnosis.

Keywords: PAPA syndrome, hereditary autoinflammatory diseases, arthritis, acne, pyoderma gangrenosum, *PSTPIP1*

For citation: Macharadze DSh, Rumyantseva VA. *PSTPIP1*-associated incomplete PAPA syndrome. Case report. Consilium Medicum. 2022;24(8):547–551. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201893

Введение

В последнее время группа аутовоспалительных заболеваний, в патогенезе которых одну из ключевых ролей игра-

ет интерлейкин (ИЛ)-1 (ИЛ-1 β), значительно расширилась [1, 2]. Установлено, что механизмы аутовоспаления распространяются не только на данный, но и на другие цитокины

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мачарадзе Дали Шотаевна** – д-р мед. наук, проф. каф. сестринского дела ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: dalim_a@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5999-7085

Румянцева Виктория Алексеевна – канд. мед. наук, врач-генетик лаб. медицинской генетики ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». E-mail: vicrumyan@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3224-8097; Scopus ID: 36793061200; SPIN-код: 3601-4320

✉ **Dali Sh. Macharadze** – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: dalim_a@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5999-7085

Victoria A. Rumyantseva – Cand. Sci. (Med.), Petrovsky National Research Center of Surgery. E-mail: vicrumyan@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3224-8097; Scopus ID: 36793061200; SPIN code: 3601-4320

(например, влияющие на активность интерферона, транскрипционного фактора и/или aberrантную активность фактора некроза опухоли и т.п.) и иммунные пути (табл. 1) [1]. Все эти состояния имеют общие патофизиологические механизмы, состоящие из активации врожденной иммунной системы, приводящей к увеличению продукции ИЛ-1 β и воспалению кожи с инфильтрацией нейтрофилами.

Наиболее распространенным клиническим признаком аутовоспаления, опосредованного участием ИЛ-1, помимо лихорадки, является эпизодическое или хроническое воспаление, чаще всего с вовлечением кожи и костно-мышечной системы.

Одним из важных механизмов развития ряда аутовоспалительных заболеваний, характеризующихся нарушением регуляции высвобождения ИЛ-1 β и активности нейтрофилов, являются мутации гена белка 1, взаимодействующего с пролин-серин-треонин-фосфатазой (*PSTPIP1*) [2–4]. *PSTPIP1* представляет собой ген, кодирующий белок, который регулирует множество клеточных функций, включая активацию Т-клеток, миграцию клеток и высвобождение ИЛ-1 [5]. Наиболее известным аутовоспалительным заболеванием, опосредованным мутацией в гене *PSTPIP1*, является синдром PAPA (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne), который включает гнойный стерильный артрит, гангренозную пиодермию и акне [2, 3, 6]. Впервые синдром PAPA описан N. Lindor и соавт. в 1997 г., но лишь в 2002 г. удалось установить важную роль мутаций гена *PSTPIP1* на хромосоме 15q24-25.1 в развитии заболевания [4]. В последующем методом секвенирования выявлено несколько вариаций: гетерозиготная мутация с.688G>A в экзоне 10, приводящая к A230T, мутация с.748G>C в экзоне 11, приводящая к E250Q, и с.748G>A в экзоне 11, что приводит к мутации E250K [4]. В то же время описаны случаи «отрицательных по мутациям» пациентов, имеющих классические проявления синдрома PAPA, а распознавание вариантов с низкой пенетрантностью по-прежнему представляет собой клиническую проблему в диагностике и лечении таких

пациентов. Кроме того, из-за соматических мутаций в аутовоспалительном гене некоторые пациенты могут иметь легкие или атипичные проявления синдрома [5–7].

Синдром развивается в результате мутации гена *CD2BP1*, который кодирует специфический белок пирин, являющийся ингибитором воспалительных реакций. Установлено, что PAPA-ассоциированные мутации *PSTPIP1* p.(Ala230Thr) и p.(Glu250Gln) увеличивают секрецию ИЛ-1 β in vitro [5]. Возможно, это связано со снижением сродства к семейству протеинтирозинфосфатаз (PTP-PEST), что приводит к повышенному фосфорилированию тирозина *PSTPIP1*. Гиперфосфорилированный *PSTPIP1*-пирин активирует инфламматомы и индуцирует образование пироптосомы ASC, что приводит к активации провоспалительного фермента каспазы-1 и в последующем – к секреции провоспалительных ИЛ-1 β и 18 [5]. На активацию каспазы-1 в первую очередь влияют внутриклеточные белковые комплексы, известные как инфламматомы, которые состоят из белков NLRP3 или пирина, с другой стороны – белок ASC [6]. В итоге на продукцию ИЛ-1 влияют два возможных механизма: первый, с помощью которого гиперфосфорилированный комплекс *PSTPIP1*-пирин запускает активацию инфламматомы, второй – приводящий к активации пироптосомы. В последнее время исследователи изучают также роль ИЛ-18, управляемого инфламматомой, поскольку пациенты с синдромом PAPA неоднозначно реагируют на биологические препараты, блокирующие ИЛ-1 [7].

На основании генетических исследований выявлен целый спектр аутовоспалительных заболеваний, обусловленных мутациями гена *PSTPIP1* или с похожими на синдром PAPA клиническими проявлениями [8–10]. Так, помимо синдрома PAPA, под общим термином «расстройства спектра PAPA» объединены другие *PSTPIP1*-ассоциированные воспалительные заболевания (табл. 2) [9].

Из 7 включенных в данную группу заболеваний 6 характеризуются такими симптомами, как акне, гангренозная пиодермия и гнойный гидраденит (см. табл. 2). Важно отметить, что эти кожные проявления могут указывать на

Таблица 1. Моногенные аутовоспалительные заболевания, в патогенезе которых участвует ИЛ-1 [1]

Болезнь	Ген	Клинические симптомы
FCAS (familial cold autoinflammatory syndrome) – семейный холодовой аутовоспалительный синдром	<i>NLRP3</i>	Холодовая крапивница, озноб, конъюнктивит, миалгия/артралгия, лихорадка
MWS (Muckle-Wells syndrome) – синдром Макла-Уэллса	<i>NLRP3</i>	Нейросенсорная тугоухость, уртикарная сыпь, конъюнктивит, миалгия/артралгия, лихорадка
NOMID (neonatal-onset multisystem inflammatory disease) – неонатальное мультисистемное воспалительное заболевание	<i>NLRP3</i>	Воспаление центральной нервной системы (хронический асептический менингит, потеря зрения, потеря слуха), артропатия коленного сустава, уртикарная сыпь, лихорадка
FMF (familial Mediterranean fever) – семейная средиземноморская лихорадка	<i>MEFV</i>	Серозная боль (в животе, грудной клетке), артралгия, эризипелоидная сыпь, лихорадка
PAAND (пирин-ассоциированное аутовоспаление с нейтрофильным дерматозом)	<i>MEFV</i>	Стерильные кожные абсцессы, миалгия, миозит, сыпь, лихорадка
HIDS (гипер-IgD-синдром)	<i>MVK</i>	Спровоцированные вакцинацией боль в животе, рвота, сыпь, миалгия/артралгия, афтозные язвы, лихорадка
MA (мевалоновая ацидурия)	<i>MVK</i>	Задержка в психомоторном развитии, дисморфические черты, рецидивирующая лихорадка
TRAPS (tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome) – периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли	<i>TNFRSF1A</i>	Болезненная центробежная сыпь, периорбитальный отек, длительная лихорадка, боль в животе, головная боль, конъюнктивит, миалгия/артралгия
DIRA (deficiency of IL-1 receptor antagonist) – дефицит антагониста рецептора ИЛ-1	<i>IL1RN</i>	Пустулезная сыпь, стерильный остеомиелит, периостит, гепатоспленомегалия, лихорадка
PAPA (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne) – гнойный артрит, гангренозная пиодермия и акне	<i>PSTPIP1</i>	Гангренозная пиодермия, артрит, акне
Hh/Hc (hyperzincaemia/hypercalcaemia) – гиперцинкемия/гиперкальцитемия	<i>PSTPIP1</i>	Сыпь, задержка в физическом развитии, гепатоспленомегалия, нейтропения
CDC42/NOCARH (neonatal-onset cytopenia with dyshaematopoiesis, autoinflammation, rash, and HLH – haemophagocytic lymphohistiocytosis) – неонатальная цитопения с дисгематопозом, аутовоспалением, сыпью и гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом	<i>CDC42</i>	Панцитопения, дефекты развития нервной системы, лицевой дисморфизм, рецидивирующая инфекция, сыпь, синдром активации макрофагов/гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, лихорадка
Синдром Маджида	<i>LPIN2</i>	Остеомиелит, дизэритропоэтическая анемия, сыпь, лихорадка

Таблица 2. Генетические изменения при расстройствах спектра РАРА [9]

Синдромы	Вовлеченные гены или хромосомные изменения
Гангренозная пиодермия, акне, пиогенный артрит	<i>PSTPIP1</i>
Гангренозная пиодермия, акне, гнойный гидраденит	<i>PSTPIP1, NCSTN, MEFV, NOD2, PSMB8</i>
Пиогенный артрит, гангренозная пиодермия, акне, гнойный гидраденит	<i>PSTPIP1, IL1RN, MEFV</i>
Псориатический артрит, гангренозная пиодермия, акне, гнойный гидраденит	То же
Гангренозная пиодермия, акне, гнойный гидраденит, анкилозирующий спондилит	То же
Гангренозная пиодермия, акне, язвенный колит	<i>PSTPIP1</i>
<i>PSTPIP1</i> -ассоциированный миелоидный белок	<i>PSTPIP1</i>

недиагностированные аутовоспалительные заболевания. Другие клинические фенотипы связаны с уникальными генетическими вариантами и могут наблюдаться у больных в сочетании с ревматологическими (псориатический артрит, анкилозирующий спондилит), гастроэнтерологическими (язвенный колит) или гематологическими коморбидными заболеваниями.

Поскольку синдром РАРА является аутосомно-доминантным заболеванием, вероятно, другие члены семьи будут иметь по крайней мере некоторые клинические проявления. Однако диагноз может быть поставлен только с помощью генетического анализа, который подтвердит наличие мутаций в гене *PSTPIP1*.

В данной статье мы приводим описание клинического случая синдрома РАРА, подтвержденного ДНК-исследованием, у взрослой пациентки.

Клиника

Недавно Y. Wang и соавт. опубликовали наиболее полный обзор научных публикаций по синдрому РАРА, который включал 76 пациентов (53 мужчины – 69,7% и 23 женщины – 30,3%) [11]. Метаанализ подтвердил, что наиболее часто синдром РАРА проявляется еще в детском возрасте (93,4%) в виде рецидивирующих артритов, которые бывают асептическими и серонегативными. Обычно поражаются лучезапястные, локтевые, коленные и голеностопные суставы (77,1%), реже встречается поражение плечевых, тазобедренных, пястно-фаланговых, плюснефаланговых суставов и шейного отдела позвоночника. Артриты возникают спонтанно или после травмы и повышенной физической активности, иногда сопровождаются деформацией суставов (17,5%). Начиная с 3-го десятилетия жизни суставные проявления становятся менее выраженными.

Почти в 5 раз реже синдром РАРА начинался с поражений кожи (18,8%), среди которых чаще всего встречались акне (54,0%) и гангренозная пиодермия (41,3%). Гангренозная пиодермия характеризуется образованием обширных рецидивирующих и плохо заживающих язв с подрытыми краями. Пиодермии могут развиваться на месте травматизации суставов, внутривенных и внутримышечных инъекций. Другие поражения кожи включали в равной степени (около 6–7% случаев) пустулезную сыпь, абсцесс кожи, патергетическую реакцию, эритему, язвы кожи, реже – псориаз (2,3%) и розацеа (1,6%). Интересным симптомом заболевания является редко встречающаяся в клинической практике так называемая патергетическая реакция: появление после прививки и незначительных травм синяков, длительно незаживающих язв или абсцессов кожи, которые изъязвляются и заживают с образованием рубцов. Этот феномен у пациентов с РАРА-синдромом встречается часто, в том числе в детском и раннем подростковом возрасте.

У 17% больных с синдромом РАРА отмечалась лихорадка. Редкими коморбидными заболеваниями были псориаз, пустулезная розацеа, болезнь Крона, первичный склерозирующий холангит/синдром перекрестного аутоиммунного гепатита, церебральная артериальная васкулопатия/васкулит, гипогаммаглобулинемия, острый миелогенный лейкоз и антифосфолипидный синдром (5,7–1,6%). A. Demidowich и соавт. описали 5 пациентов с классической триадой и мутациями в гене *PSTPIP1*, у которых отмечались такие сопутствующие заболеваниями, как рецидивирующий отит, лимфаденопатия, спленомегалия, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, папилломатоз глотки [12].

Из вариаций генов у больных с синдромом РАРА чаще всего обнаруживались A230T (39,5%), E250Q (26,3%), реже встречались вариации E250K, E256G, V1408I (около 6–7%); единичные случаи касались генных мутаций V408L, G403R, Q219H и D246N (1,2%). Интересно отметить, что в литературе описаны 8 пациентов с предположительным диагнозом синдрома РАРА, у которых результаты оказались отрицательными в отношении мутаций кодирования или сплайсинга *PSTPIP1* [10].

Классическая триада обнаружена у 23% больных с вариацией A230T, гангренозная пиодермия чаще встречалась среди пациентов с вариацией E250Q (25%) и у всех (100%) пациентов с вариацией E250K. У пациентов с синдромом РАРА, дебютировавшим во взрослом возрасте, не всегда отягощен семейный анамнез, в отличие от случаев заболевания, дебютировавшего в детстве (20,8%). Практически у 100% больных с РАРА-синдромом во взрослом возрасте были кожные поражения, а у 50% – артрит. Из 53 больных с дебютом синдрома в детском возрасте у 44 (83,0%) отмечались дерматологические проявления, у 52 (98,1%) – признаки артрита [11].

Следует отметить, что классическая триада синдрома РАРА (стерильный пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и акне) встречалась только у 25,4% больных, в остальных случаях – два основных симптома триады (36,5%) или только один симптом (38,1%) [11–13].

Пациенты с синдромом РАРА часто жалуются также на утомляемость или недомогание – симптомы, которые обычно связаны с хроническим воспалением. Поскольку гангренозная пиодермия и акне могут отсутствовать на ранних стадиях заболевания, синдром РАРА часто принимают за абсцесс сустава. Основными дифференциальными диагнозами острого поражения суставов являются септический артрит, ювенильный идиопатический артрит, хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит и остеомиелит. При отсутствии лечения хронизация суставного воспаления может привести к эрозивному синовиту, разрушению сустава и периартикулярному повреждению кости. В отличие от септического артрита при РАРА-синдроме суставные симптомы рецидивируют даже после хирургического лечения. Во время приступов артрита анализ синовиальной жидкости у больных с РАРА-синдромом выявляет повышенное количество нейтрофилов, которые, в отличие от септического артрита, не обнаруживают роста бактерий в культуре. Однако это не следует рассматривать как четкий фактор, различающий инфекционный и неинфекционный гнойный артрит. Важно учитывать другие причины, включая туберкулез и инфекцию, вызванную возбудителями, которых трудно выделить в образцах костей и суставов.

Гангренозная пиодермия при синдроме РАРА обычно начинается в период полового созревания и может продолжаться во взрослом возрасте. Она проявляется единичными или множественными болезненными кожными язвами с эритематозно-фиолетовыми, рваными, четко очерченными краями, обычно возникающими на нижних конечностях. Акне проявляется чаще всего папулами и узелками, реже открытыми комедонами и узловато-кистозными высыпаниями с вовлечением лица и верхней части спины.

В 2012 г. Н.Н. Кондратьева и соавт. на основании анамнеза болезни и физикальных данных описали клинический случай синдрома РАРА, однако он не был подтвержден генетическими анализами [14]. Ниже мы приводим собственное клиническое наблюдение синдрома РАРА, которое публикуем с письменного информированного согласия пациента.

Клинический случай

Пациентка П., 35 лет, с детства страдала болью в разных группах суставов, в том числе хроническими подвывихами коленных суставов, а также быстрой утомляемостью, головокружением. С 17 лет отмечались рецидивы артритов без деформаций и выраженных воспалительных изменений в крови. С 22 лет появились постоянные трещины на пальцах рук и эритема кожи ладоней без везикулезных высыпаний, периодически сопровождающиеся сильным зудом, жжением и болью по всей руке. В 25 лет впервые появились пузырьковые высыпания с язвками на пальцах рук, ладонях, позже – на ногах. В 30 лет больную стали беспокоить резко выраженные гастроинтестинальные симптомы: постоянное вздутие живота, эпизоды жидкого стула, без связи с определенными продуктами питания. Почти одновременно появилось сильное шелушение и покраснение кожи лица. В возрасте 33 лет кожные высыпания приняли диффузный характер, сопровождались сильным зудом, эритемой, формированием пузырей на веках глаз, ушных раковинах, а на пальцах рук стали появляться язвы с подрытыми краями (рис. 1).

Тогда же сначала на коже спины, затем лица развилось акне. В последующем появились фолликулярные папулы, пустулы и местами кистозные угри, которые распространились на спину, лицо. Беспокоили эпизоды жгучей боли в кистях, в области лица, периодически – эритема и болезненность кожи в местах, где проколоты уши (уши прокалывали в детстве, серьги не носила много лет, аллергии на металл пациентка отрицает). Участились приступы общей слабости, которые особенно сильно проявлялись после приема пищи, с падением артериального давления до 86/48 мм. рт. ст., головокружением, ощущением «все плывет перед глазами». Потеря веса была связана с резким ограничением приема пищи из-за гастроинтестинальных симптомов по типу синдрома раздраженного кишечника.

Проконсультирована гематологом (диагноз: легкая степень анемии алиментарного характера), эндокринологом (гормоны щитовидной железы, кортизол, инсулин, кальций, натрий, калий, сахар крови – без патологии). Общий анализ мочи – норма.

При обследовании гастроэнтерологом (эзофагогастродуоденоскопия, биохимия крови, антитела на целиакию, копрология) подтвержден диагноз *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастродуоденита, проведена эрадикационная терапия с клиническим улучшением. Неоднократно проводилось определение специфических иммуноглобулинов Е-антител к пищевым и ингаляционным аллергенам – результаты отрицательные. Уровни сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, Е были нормальными; тестирование на аутоантитела (ANA, анти-дцДНК и ANCA) отрицательное. По данным фенотипирования лимфоцитов у пациента нормальное процентное содержание клеток CD4+, CD8+ и CD3+CD8+CD57+ клеток-киллеров; незначительное снижение абсолютного количества естественных клеток-киллеров (CD16+CD3). Уровни базальной и пиковой триптазы – без патологических изменений. Миелоидный воспалительный синдром и другой вид аутовоспалительного заболевания исключены из-за отсутствия нейтропении, тромбоцитопении и увеличения печени или селезенки.

По данным компьютерной томографии выявлены протрузии C_V-C_{VI}, ретролистез C_{II}, протрузия L_V-S. Субхондральный склероз в крестцово-подвздошных сочленениях. Смещение правого мениска. Двусторонний дефор-

Рис. 1. Язвы, трещины и шелушение на пальцах рук.



мирующий остеоартроз суставов кисти. Компьютерная томограмма головного мозга – без патологии.

На эхокардиограмме: пролапс митрального клапана 1-й ст., трикуспидальная недостаточность 1-й ст., добавочная хорда, сеть Киари правого предсердия, атривентрикулярная блокада 2-й ст.

По данным эзофагогастродуоденоскопии: дуоденогастральный рефлюкс, хронический рефлюкс-эзофагит.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости – без патологии.

При физикальном осмотре отмечаются признаки дисплазии соединительной ткани: телосложение астеническое (рост 173 см, вес 62 кг). Выраженная гипермобильность суставов, деформации опорно-двигательного аппарата: нарушение осанки, плоскостопие, высокое небо, неправильный прикус. Положительный симптом запястья. На кистях рук и предплечьях – эритематозно-пятнистые высыпания, местами с эрозиями кожи. На лице – единичные акне, на спине пустулы в большом количестве. По внутренним органам – без патологии.

Учитывая молодой возраст пациентки, отсутствие явного провоцирующего фактора, вовлечение нескольких систем организма (кожа, желудочно-кишечный тракт, суставы), отсутствие улучшения при стандартной терапии для исключения наследственного заболевания и/или аутоиммунного состояния проведена ДНК-диагностика: полноэкзомное секвенирование NGS с последующим секвенированием по Сэнгеру. Полноэкзомное секвенирование NGS выполнено на приборе MGISEQ-2000 с системой целевого обогащения Agilent SureSelect Human All Exon V7. Процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием >10X составил 96,7%.

В результате ДНК-диагностики выявлен генетический вариант NM_003978.5:c.605G>A (p.Arg202Gln) в гетерозиготном состоянии в последовательности 9 экзона гена *PSTPIP1* – вариант с неизвестным клиническим значени-

Рис. 2. Фрагмент хроматограммы пациентки П. прямого секвенирования гена *PSTPIP1*. Замена с.605G>A (p.Arg202Gln) в гетерозиготном состоянии указана стрелкой.

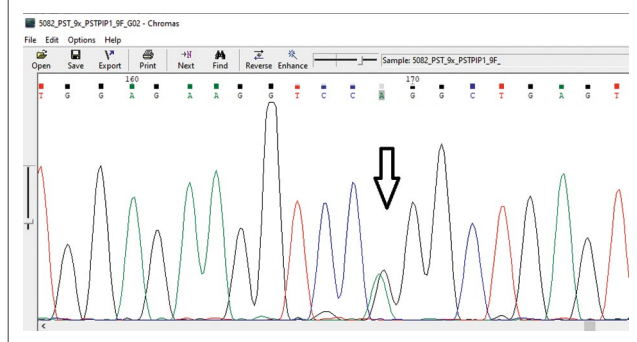
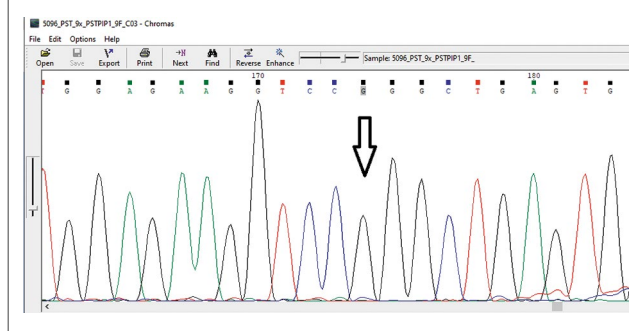


Рис. 3. Фрагмент хроматограммы мамы пациентки П. прямого секвенирования гена *PSTPIP1*. Замена с.605G>A (p.Arg202Gln) не обнаружена.



ем (III); рис. 2. Положение данного варианта (GRCh37/hg19)/(GRCh38/hg38):chr15:77322885/chr15:77030544. Частота варианта составила 0.00008908 по базе The Genome Aggregation Database (выборка до 138 тыс. человек). Оценку патогенности выявленных вариантов проводили с использованием критериев патогенности ACMG и POMG [13]. В ДНК матери пациентки П. этой замены не выявлено (рис. 3), биологический материал отца недоступен.

На основании клинических данных, а также генетического анализа пациентке выставлен диагноз: аутовоспалительное заболевание (M04.8) в сочетании с дисплазией соединительной ткани: синдром гипермобильности суставов (OMIM 147900).

Таким образом, редкость и фенотипическая гетерогенность, связанные с PAPA-синдромом, представляют определенные трудности для диагностики данного аутовоспалительного заболевания. Кроме того, у значительной части пациентов не проявляется полный спектр классической триады. Соответственно, ДНК-диагностика имеет решающее значение для диагностики синдрома PAPA. В то же время переменная экспрессия и неполная пенетрантность указывают, что проявления синдрома PAPA могут быть шире, а распространенность – больше, чем считалось ранее.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:925-37. DOI:10.1016/j.jaci.2020.08.017
- Holzinger D, Roth J. Alarming consequences – autoinflammatory disease spectrum due to mutations in proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(5):550-9. DOI:10.1097/BOR.0000000000000314
- Cugno M, Borghi A, Marzano AV. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):555-62. DOI:10.1007/s40257-017-0265-1
- Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet.* 2002;11(8):961-9. DOI:10.1093/hmg/11.8.961
- Shoham NG, Centola M, Mansfield E, et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(23):13501-6. DOI:10.1073/pnas.2135380100
- Smith EJ, Allantaz F, Bennett L, et al. Clinical, Molecular, and Genetic Characteristics of PAPA Syndrome: A Review. *Curr Genomics.* 2010;11(7):519-27. DOI:10.2174/138920210793175921
- Stone DL, Ombrello A, Arostegui JJ, et al. Excess serum interleukin-18 distinguishes patients with pathogenic mutations in PSTPIP1. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(2):353-7. DOI:10.1002/art.41976
- Broderick L, Hoffman HM. IL-1 and autoinflammatory disease: biology, pathogenesis and therapeutic targeting. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(8):448-63. DOI:10.1038/s41584-022-00797-1
- Genovese G, Moltrasio C, Garcovich S, Marzano AV. PAPA spectrum disorders. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020;155(5):542-50. DOI:10.23736/S0392-0488.20.06629-8
- Boursier G, Piram M, Rittore C, et al. Phenotypic Associations of PSTPIP1 Sequence Variants in PSTPIP1-Associated Autoinflammatory Diseases. *J Invest Dermatol.* 2021;141(5):1141-7. DOI:10.1016/j.jid.2020.08.028
- Wang Y, Wu N, Yu K, Shen M. Case Report: Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, and Acne: A Single-Center Experience and Literature Review. *Front Immunol.* 2021;12:735851. DOI:10.3389/fimmu.2021.735851
- Demidowich AP, Freeman AF, Kuhns DB, et al. Brief report: genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne). *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):2022-7. DOI:10.1002/art.34332
- Nesterovitch AB, Hoffman MD, Simon M, et al. Mutations in the PSTPIP1 gene and aberrant splicing variants in patients with pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(8):889-95. DOI:10.1111/j.1365-2230.2011.04137
- Кондратьева Н.Н., Гнилюсь О.А., Слесаренко Н.А., и др. Клинический случай «PAPA»-синдрома (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne conglobata). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2012;8(2):630-3 [Kondratyeva NN, Gnilyus OA, Slesarenko NA, et al. Clinical case PAPA-syndrome (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne conglobata). *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2012;8(2):630-3 (in Russian)].

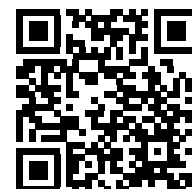
Статья поступила в редакцию / The article received:

20.08.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

27.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Грибковая сенсibilизация у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом как отдельный фенотип

Д.С. Фомина^{1,2}, М.С. Лебедекина², А.А. Чернов^{✉2,3}, Е.А. Никитина¹, О.А. Мухина², В.И. Михайлова²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обсуждение. На процесс развития атопического дерматита (АтД) оказывает влияние множество факторов: генетические, окружающей среды (в том числе воздействие аллергенов), повреждение кожного барьера, формирование Т2-пути иммунного ответа. Пациенты с АтД, в том числе с тяжелым течением, склонны к полисенсibilизации к различным группам аллергенов, включая грибковые. Грибковая сенсibilизация (ГС) способствует аутореактивности против собственных структур организма из-за общих эпитопов с гомологичными грибковыми аллергенами. Все это может способствовать не только развитию аллергических заболеваний, включая АтД, бронхиальную астму и ринит, но их обострению и неконтролируемому течению. Поскольку ГС может быть рассмотрена как фактор, утяжеляющий течение АтД, актуально выделение пациентов с ГС и АтД в отдельный фенотип.

Цель. С помощью ретроспективного анализа данных цифровой аналитической платформы в условиях реальной клинической практики охарактеризовать фенотип пациентов с тяжелым АтД и ГС.

Материалы и методы. Ретроспективное наблюдательное одноцентровое исследование проводилось в период с 01.06.2017 по 01.07.2022. В исследуемую когорту вошли 88 пациентов с тяжелым АтД, которые являлись кандидатами на терапию или проходили лечение либо дупилумабом, либо упацитинибом. ГС подтверждена у 49 пациентов из исследуемой группы пациентов. Часть когорты без ГС (n=39) служила группой сравнения. Критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет; наличие тяжелого течения АтД (SCORAD > 40 баллов на старте терапии); определение специфических иммуноглобулинов Е к панели грибковых аллергенов, или отдельным грибкам, или методом ImmunoCAP ISAC к грибковым аллергокомпонентам. Для получения первичных данных использовалась цифровая аналитическая платформа.

Результаты. Определен фенотип пациента с тяжелым течением АтД на фоне доказанной ГС. Профиль пациента характеризуется расширенным спектром сенсibilизации (не менее 3–4) с наиболее типичным сочетанием пыльцевой, эпидермальной, ГС. При наличии пищевой аллергии она носит классический характер «большой восьмерки». Ее проявления помимо обострения кожного процесса включают ангиоотек жизнеугрожающей локализации и бронхоспазм. В анализах доминируют маркеры Т2-воспаления (высокие уровни иммуноглобулинов Е и эозинофилии крови), характерен типичный спектр аллергических патологий с Т2-эндотипом.

Заключение. Наличие ГС, по-видимому, может усугублять парентеральные механизмы формирования сенсibilизации у больных АтД, расширяя ее спектр, в том числе к пищевым аллергенам. Выделение фенотипа тяжелого АтД на фоне ГС нуждается в дальнейшей детализации с последующей адаптацией схем мониторинга и методов лечения тяжелого АтД.

Ключевые слова: тяжелый атопический дерматит, грибковая сенсibilизация, фенотип, пищевая сенсibilизация

Для цитирования: Фомина Д.С., Лебедекина М.С., Чернов А.А., Никитина Е.А., Мухина О.А., Михайлова В.И. Грибковая сенсibilизация у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом как отдельный фенотип. Consilium Medicum. 2022;24(8):552–557. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201908 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Чернов Антон Александрович** – врач-терапевт отд. клин. фармакологии ГБУЗ ГКБ №52, мл. науч. сотр. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sbornay1med@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6209-387X

Фомина Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. клин. иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), рук. Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. E-mail: daria_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

Лебедекина Марина Сергеевна – врач – аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. E-mail: mari-na.ivanova0808@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9545-4720

Никитина Екатерина Андреевна – клин. ординатор каф. клин. иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: katrin88866@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0865-8355

Мухина Ольга Алексеевна – врач – аллерголог-иммунолог клинко-диагностического отделения Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. E-mail: mukhina.a.o@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3794-4991

Михайлова Валерия Игоревна – врач – аллерголог-иммунолог клинко-диагностического отделения аллергологии и иммунологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. E-mail: lera1208@list.ru; ORCID: 0000-0003-0921-9212; SPIN-код: 2841-9652

✉ **Anton A. Chernov** – therapist, City Clinical Hospital №52, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sbornay1med@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6209-387X

Daria S. Fomina – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), City Clinical Hospital №52. E-mail: daria_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

Marina S. Lebedkina – allergist-immunologist, City Clinical Hospital №52. E-mail: mari-na.ivanova0808@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9545-4720

Ekaterina A. Nikitina – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: katrin88866@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0865-8355

Olga A. Mukhina – allergist-immunologist, City Clinical Hospital №52. E-mail: mukhina.a.o@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3794-4991

Valeriya I. Mikhaylova – allergist-immunologist, City Clinical Hospital №52. E-mail: lera1208@list.ru; ORCID: 0000-0003-0921-9212; SPIN code: 2841-9652

Fungal sensitization in patients with severe atopic dermatitis as a distinct phenotype

Daria S. Fomina^{1,2}, Marina S. Lebedkina², Anton A. Chernov^{2,3}, Ekaterina A. Nikitina¹, Olga A. Mukhina², Valeriya I. Mikhaylova²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. Many factors influence the development of atopic dermatitis (AD): genetic, environmental (including exposure to allergens), skin barrier damage, and activation of the T2-pathway immune response. Patients with AD, including those with severe disease, are prone to sensitization to various allergens, including fungal ones. Fungal sensitization (FS) promotes autoreactivity to the body's own structures due to shared epitopes with homologous fungal allergens. It can contribute to the development of allergic diseases, including AD, asthma, and rhinitis, as well as to their exacerbation and uncontrolled course. Since FS can be considered a factor aggravating AD, it is relevant to distinguish patients with FS and AD into a separate phenotype.

Aim. To characterize the phenotype of patients with severe AD and FS using retrospective data analysis from a digital analytics platform in a real-world clinical setting.

Materials and methods. A retrospective observational single-center study was conducted between 01.06.2017 and 01.07.2022. The study cohort included 88 patients with severe AD who were candidates for therapy or received treatment with either dupilumab or upadacitinib. FS was confirmed in 49 patients from the study group. Part of the cohort without FS (n=39) was used as a comparison group. Inclusion criteria: the age over 18 years old; severe AD (SCORAD>40 points at the beginning of therapy); determination of specific immunoglobulin E to a panel of fungal allergens or individual fungi (or by the ImmunoCAP ISAC method to fungal allergen components). A digital analytics platform was used to generate primary data.

Results. The phenotype of a patient with severe AD and confirmed FS was described. The patient profile is characterized by an extended sensitization spectrum (at least 3–4 allergen groups) with the most typical combination of pollen, epidermal, and FS. If there is a food allergy, it is of the classic "big eight" nature. Besides exacerbation of the skin disorder, its manifestations include angioedema of life-threatening localization and bronchospasm. Markers of T2 inflammation (high levels of immunoglobulin E and blood eosinophilia) are observed according to the test results, and the T2 endotype of allergy-related abnormalities is typical.

Conclusion. Apparently, the presence of FS in patients with AD may exacerbate parenteral sensitization mechanisms, expanding its spectrum, including food allergens. Therefore, distinguishing the phenotype of severe AD with FS needs further detailing with a subsequent adaptation of monitoring and treatment methods of severe AD.

Keywords: severe atopic dermatitis, fungal sensitization, phenotype, food sensitization

For citation: Fomina DS, Lebedkina MS, Chernov AA, Nikitina EA, Mukhina OA, Mikhaylova VI. Fungal sensitization in patients with severe atopic dermatitis as a distinct phenotype. *Consilium Medicum*. 2022;24(8):552–557. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201908

Введение

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. На процесс развития АтД оказывает влияние множество факторов: генетические [2, 3], окружающей среды (в том числе воздействие аллергенов) [4], повреждение кожного барьера [5], формирование Т2-пути иммунного ответа [6].

Пациенты с АтД, в том числе с тяжелым течением, склонны к полисенситизации к различным группам аллергенов, включая грибковые [7]. Ввиду повсеместной распространенности грибов и их спор, как в помещении, так и на открытом воздухе [8], круглогодичной циркуляции [9], на первый план выступает невозможность полной элиминации причинно-значимого аллергена. Грибки способны производить чрезвычайно сложный репертуар видоспецифических и перекрестно-реактивных аллергенов [10], а также ферментов, токсинов, компонентов клеточной стенки [11]. Существуют доказательства того, что грибковая сенситизация (ГС) способствует аутореактивности против собственных структур организма из-за общих эпитопов с гомологичными грибковыми аллергенами [10]. Все это может не только способствовать развитию аллергических заболеваний, включая АтД, бронхиальную астму (БА) и ринит, но и приводить к их обострению и неконтролируемому течению [12].

Тяжелое неконтролируемое течение аллергических заболеваний оказывает значительное влияние на все сферы жизни пациентов. Многие взрослые с АтД сообщают, что АтД ограничивает их образ жизни (51,3%), заставляет их избегать социального взаимодействия (39,1%) и влияет на

профессиональную деятельность (43,3%). Они оценивают свое общее состояние здоровья негативно в 25,8%, недовольство жизнью встречается в 16,7% случаев [13]. Такие ограничения повседневной жизни ведут к серьезным психоэмоциональным расстройствам. У взрослых пациентов с АтД отмечаются значительно более высокие показатели клинической депрессии (14,9% против 12,6%) с выраженным уровнем суицидальности у 12,2% против 6,4%, количественно более высокий уровень применения антидепрессантов (29,3% против 20,3%) [14].

В настоящее время для пациентов с тяжелым течением АтД доступно применение современных препаратов с системным действием: дупилумаб (моноклональное антитело против интерлейкина – ИЛ-4, ИЛ-13) [14] и ингибитор янус-киназы – упадацитиниб (пероральный обратимый ингибитор JAK1) [15]. Однако применение такой терапии требует стратификации пациентов с реализацией фенотип-обоснованного подхода к подбору наиболее подходящей терапии, а также определения комплекса сопутствующих мероприятий, в том числе подбора местной терапии.

Поскольку ГС может быть рассмотрена как фактор, утяжеляющий течение АтД, актуально выделение пациентов с ГС и АтД в отдельный фенотип.

Цель исследования – с помощью ретроспективного анализа данных цифровой аналитической платформы в условиях реальной клинической практики охарактеризовать фенотип пациентов с тяжелым АтД и ГС.

Материалы и методы

Ретроспективное наблюдательное одноцентровое исследование проводилось в период с 01.06.2017 по 01.07.2022. В исследуемую когорту вошли 88 пациентов с тяжелым

Таблица 1. Методы определения ГС

Метод	N
Панель МР 1	14
Отдельные виды грибов методом специфических IgE	8
ImmunoCAP ISAC	23
ImmunoCAP ISAC и панель МР 1	4

Таблица 2. Клинико-демографические характеристики пациентов с ГС

Признак	n или медиана	% или IQR
Пол		
Мужчины	26	53%
Женщины	23	47%
ИМТ	22,3	(19,6–25,6)
БА	28	57%
Возраст начала БА	5 лет	(3–11)
• БА до 20 лет	24	86%
• БА в 21–40 лет	4	14%
Возраст начала АД	0 лет	(0–2)
• Аллергический риноконъюнктивит	47	96%
• Хроническая крапивница	1	2%
• ХПРС	2	4%
• Истинная пищевая аллергия	22	49%
• Непереносимость НПВП	1	2%
• ГЭРБ	5	10%
Наследственность по атопии	23	47%
FeNO	22	(9–44)
SCORAD	70,1	(49,4–83,5)
EASI	33,7	(14,6–46,2)
BSA	71,5	(35,6–92,8)
POEM	20,5	(16–25,8)
DLQI	16,5	(8,8–23)
IGA	4	(3–4)
ACT	19	(14–23)
ОФВ ₁ , %	84	(74–98,5)
ОФВ ₁ , л	3,1	(2,5–3,9)

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: ХПРС – хронический полипозный риносинусит, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

АтД, которые являлись кандидатами на терапию или проходили лечение либо дупилумабом, либо упадацитинибом. ГС подтверждена у 49 пациентов из исследуемой группы. Часть когорты без ГС (n=39) служила группой сравнения.

Терапию дупилумабом получали 33 человека, упадацитинибом – 7, кандидатов на назначение терапии – 9 пациентов. Препараты назначены согласно зарегистрированным показаниям [1].

Критерии для включения в исследование:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- наличие тяжелого течения АтД (SCORAD>40 баллов на старте терапии);
- определение специфических иммуноглобулинов (Ig)E к панели грибковых аллергенов, или отдельным грибкам, или методом ImmunoCAP ISAC к грибковым аллергокомпонентам);

Для получения первичных данных использовалась цифровая аналитическая платформа.

При определении специфического IgE к грибковым аллергенам использовалась грибковая панель (*Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum*, *Aspergillus fumigatus*). Сенсibilизация определена у 14 пациентов. У 8 пациентов определялся специфический IgE к отдельным видам перечисленных выше видам грибов. Изолировано сенсibilизация к грибам вида *Alternaria* (alt a1, alt 6), *Aspergillus* (asp f1, asp f3, asp f6), *Cladosporium* (clad h8) методом ImmunoCAP ISAC определялась у 23 пациентов, а у

Таблица 3. Клинико-демографические характеристики пациентов без ГС

Признак	n или медиана	% или IQR
Пол		
Мужчины	27	61%
Женщины	17	39%
АтД	44	100%
Хроническая крапивница	0	
БА	27	61%
Непереносимость НПВП	3	7%
Аллергический риноконъюнктивит	36	82%
ХПРС	3	7%
Сенсibilизация к бытовым аллергенам	33	75%
Сенсibilизация к эпидермальным аллергенам	33	75%
Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам	29	66%
Сенсibilизация к пищевым аллергенам	22	50%
ГЭРБ	6	14%
Возраст	35	(24–44)
Общий IgE до ГИБТ, МЕ/мл	1724	(387–3000)
Эозинофилы, кл/мкл	0,45	(0,26–0,78)
FeNO	22	(12–42)
SCORAD	78	(55–88)
EASI	45	(24–54)
BSA	84	(49–97)
POEM	21	(15–25)
DLQI	16	(11–24)

Примечание. ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия.

4 пациентов дополнительно определялись специфические IgE. Данные представлены в табл. 1.

Клинико-демографические характеристики 49 пациентов с тяжелым АтД и ГС, включенных в исследование, представлены в табл. 2. Характеристика группы сравнения пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД без ГС представлена в табл. 3.

Статистические методы. При ненормальном распределении выборки использовались непараметрические методы описательной статистики: медиана, интерквартильный размах (interquartile range – IQR). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась непараметрическими методами в программе IBM SPSS STATISTICS V-22. Для сравнения качественных характеристик использовали критерий χ^2 Пирсона.

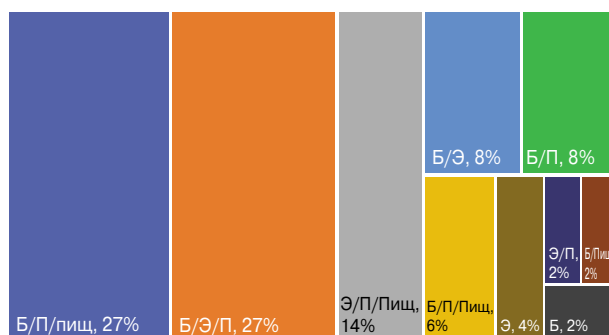
Результаты

Пациенты с АтД и ГС часто имели сопутствующую Т2-ассоциированную патологию: больше всего пациентов с аллергическим ринитом и конъюнктивитом (96%), пациентов с БА – 57%, истинная пищевая аллергия выявлена у 49% пациентов. У 16% пациентов встречалась непереносимость антибиотиков группы пенициллина.

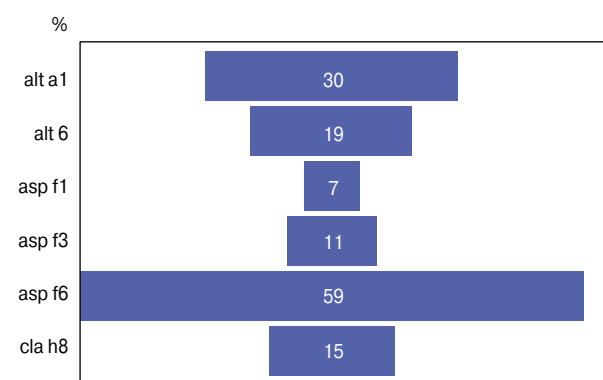
На рис. 1 представлена структура сенсibilизации у пациентов с АтД и ГС. Большинство пациентов с ГС имели полисенсibilизацию: у 94% пациентов с АтД определено 3 и более разных типов аллергенов, у 74% – 4 и более. Наиболее часто помимо ГС встречались пыльцевая и эпидермальная сенсibilизации: по 84%.

У пациентов с ГС на старте терапии отмечался высокий уровень общего IgE (медиана 2000 МЕ/мл) и эозинофилов (медиана 480 кл/мкл), помимо этого среди пациентов с сопутствующей БА проводился дополнительный анализ уровня FeNO. Инициальное значение оказалось выше нормы: медиана 22 ppb/(n=14) пациентов.

Среди пациентов, у которых ГС подтверждена с помощью метода ISAC ImmunoCAP, самым частым компонентом определялся asp f6, у 67% у пациентов с БА (рис. 2). При

Рис. 1. Структура факторов сенсibilизации у пациентов.

Примечание. Б – бытовая, Э – эпидермальная, П – пылевая, Пищ – пищевая сенсibilизация.

Рис. 2. Структура компонентов метода ISAC ImmunoCAP при выявлении ГС (n=27).

определении специфического IgE к отдельным аллергенам преобладали грибки вида *Alternaria* и *Cladosporium* (рис. 3).

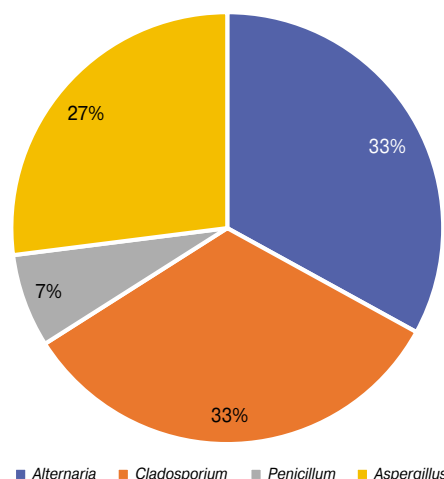
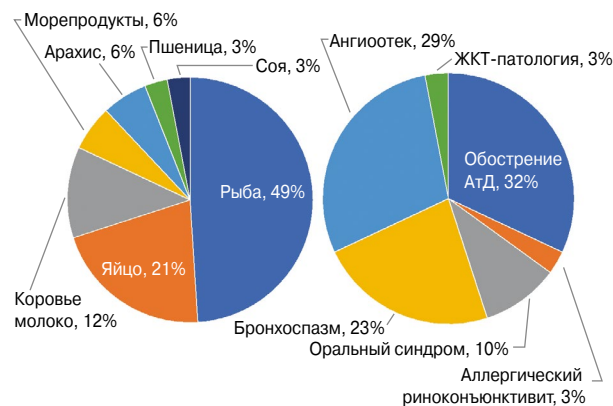
У пациентов с АтД и ГС достоверно чаще встречалась истинная пищевая аллергия в сравнении с пациентами с АтД без ГС (49% vs 38%; $p=0,048$). Среди продуктов, вызывающих истинную пищевую аллергию, чаще всего встречается рыба (84,2% пациентов). Самыми частыми проявлениями пищевой аллергии (рис. 4) среди пациентов в когорте являлись ангиоотек (29,6%) и обострение кожного процесса (32%).

В группе пациентов с ГС достоверно чаще встречались пациенты без ожирения по сравнению с когортой из 39 пациентов с АтД без ГС (2% vs 13%; $p=0,045$).

Обсуждение

В процессе развития АтД происходит повреждение кожного барьера, что способствует появлению дополнительного пути проникновения аллергенов через кожу, их распознаванию и инициации аллергического ответа [16]. Поэтому в настоящее время активно обсуждаются факторы, дополнительно способствующие повреждению кожных барьеров при АтД, в том числе влияние состояния микрофлоры кожи [17]. В данной работе у 49 пациентов из 88 первичной когорты пациентов с тяжелым АтД определена ГС. Дисбиоз кожных покровов играет важную роль в нарушении барьерной функции, модулируя аллергическую сенсibilизацию [17, 18]. Это показано на примере кожной колонизации *Staphylococcus aureus* (в основном метициллин-резистентным – MRSA – штаммом), повышающей риск развития пищевой аллергии.

По нашим результатам, в когорте с ГС распространенность истинной пищевой аллергии оказалась достоверно выше, чем в группе пациентов без ГС (22 против 9, $p=0,048$), что косвенно предполагает значимую роль грибов в алтерации кожного барьера. В человеческом организме в

Рис. 3. Распределение сенсibilизации при анализе IgE к отдельным видам грибковых аллергенов (n=12).**Рис. 4. Структура аллергенов и проявления истинной пищевой аллергии.**

норме грибки являются наиболее распространенной составляющей микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [19, 20], слизистых оболочек [21] и кожи [22, 23]. Самым распространенным пищевым аллергеном, присутствующим у 84,2% пациентов, определена рыба, что коррелирует с данными международных публикаций по распространенности пищевой аллергии у взрослых [24, 25]. Остальные пищевые аллергены помимо рыбы дополняли «большую восьмерку» наиболее часто вызывающих аллергические реакции продуктов: коровье молоко (4 пациента), куриное яйцо (7 пациентов), арахис (2 пациента), морепродукты (2 пациента), пшеница (1 пациент) и соя (1 пациент); см. рис. 3.

С обострением проявлений пищевой аллергии связано достоверное отличие низкой встречаемости ожирения в группе АтД с ГС по сравнению с группой АтД без ГС, что косвенно может быть связано с необходимостью соблюдения элиминационной и гипоаллергенной диеты. Однако достоверной разницы в индексе массы тела (ИМТ) в двух группах при этом не получено.

Самым частым проявлением пищевой аллергии стало обострение кожного процесса – 32% (см. рис. 3). Это свидетельствует о перманентном воспалении и служит еще одним доказательством нарушения кожного барьера. В представленной когорте пациентов проявлялись тяжелые реакции пищевой аллергии в виде ангиоотека в области лица и гортани (29%) и бронхоспазма (23%). Ранее показано, что жизнеугрожающие реакции встречаются чаще у пациентов, когда сенсibilизация происходит именно

парентерально, а не через ЖКТ [6], что еще раз свидетельствует в пользу того, что ключевым моментом у пациентов с ГС является именно нарушение кожного барьера и парентеральной экспозиции аллергена.

Еще одним подтверждением дефектности кожного барьера является полисенсibilизация [26]. В нашем случае определена сенсibilизация у 27% пациентов к 5 аллергенам, у 47% – к 4 аллергенам, причем у большинства доминировали пылевая и эпидермальная сенсibilизация.

При изучении грибковых сообществ на коже у больных АтД они оказались более богатыми и разнообразными по сравнению со здоровой кожей группы контроля [27, 28]. *Candida albicans* обнаружена в избытке у больных АтД на коже щек (присутствие в 100% образцов) по сравнению со контрольной группой (присутствие в 10% образцов) [28]. *Malassezia*, особенно виды *M. globosa* и *M. restricta*, оказались доминирующими родами как в пораженной АтД коже, так и в контрольной группе пациентов [27, 28]. В образцах встречались и другие виды грибов, в том числе *Aternaria*, *Aureobasidium*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Trichosporon*, *Irpex*, *Filobasidiella*, *Cryptococcus*. Однако выявить истинную колонизацию кожных покровов грибами затруднительно, поскольку используемые традиционно методы культивирования не всегда оказываются достаточно эффективными, а методы определения наличия грибов, не зависящие от культивирования, на данный момент развиты недостаточно [27].

Водной из работ при проведении компонентной диагностики панелью ALEX продемонстрировано, что выявление у пациентов таких компонентов, как Mala s6, Mala s11, Sac c, Asp f6, Cla h и Cla h8, коррелирует с тяжестью АтД [29]. Из указанного ряда в нашей когорте пациентов среди тех, кому проводилась аллергокомпонентная диагностика методом ImmunoCAP ISAC, компонент Asp f6 стал наиболее встречаемым (у 33%), а у 15% – Cla h8. Среди других аллергокомпонентов определены alt a1 в 30%, alt a6 – у 19%, asp f1 – у 7%, asp f3 – 11 случаев, их роль в тяжелом течении АтД предстоит изучить.

На примере *Malassezia* spp. показано, что активация инфламмосомы NLRP3 в дендритных клетках кожи приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, которые являются ключевыми игроками в патогенезе Т2-воспалительного ответа в патогенезе АтД [30]. По нашим данным, в исследуемых группах определялся широкий спектр Т2-патологий без существенных различий между когортами. Превалирование Т2-типа воспаления в группе с ГС подтверждалось высоким уровнем общего IgE и эозинофилии крови. Сказанное послужило основанием для внедрения инновационных методов лечения моноклональными антителами (дупилумаб) и ингибиторами янус-киназ (упадацитиниб), что играет важную роль в ингибировании данных цитокинов. Предположительно, эти молекулы оказывают благотворное влияние на подавление воспаления у пациентов с АтД, в том числе с ГС. Данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Еще одним спорным вопросом в лечении пациентов с АтД и ГС является применение противогрибковой терапии. В литературе данные по этому вопросу ограничены. В основном итраконазол применялся у пациентов с АтД, сенсibilизированных к дрожжам [31] и с «дерматитом лица и шеи» без уточнения наличия ГС [32]. Этот вопрос требует дополнительного изучения, так как применение противогрибковых средств может приводить к расширению спектра сенсibilизации к компонентам грибов.

Таким образом, соответственно цели исследования определен фенотип пациента с тяжелым течением АтД на фоне доказанной ГС. Профиль пациента характеризуется расширенным спектром сенсibilизации (не менее 3–4) с наиболее типичным сочетанием пылевой, эпидермальной, грибковой сенсibilизации. При наличии пищевой

аллергии она носит классический характер «большой восьмерки». Ее проявления помимо обострения кожного процесса включают ангиоотек жизнеугрожающей локализации и бронхоспазм. В анализах доминируют маркеры Т2-воспаления (высокие уровни IgE и эозинофилии крови), характерен типичный спектр аллергических патологий с Т2-эндотипом.

Данное исследование имеет некоторые ограничения. Сенсibilизация к грибковым аллергенам проводилась без определения грибковой колонизации кожных покровов. Спектр определяемых грибковых аллергенов ограничен используемыми панелями (ImmunoCAP ISAC и специфическим IgE).

Полученные данные определяют необходимость дальнейшего изучения спектра ГС и терапевтических подходов к АтД с ГС, в частности внедрения диагностических методов определения сенсibilизации к грибкам рода *Malassezia* в рутинную клиническую практику врачей-аллергологов как ключевого грибкового аллергена в патогенезе АтД.

Заключение

Таким образом, наличие ГС, по-видимому, может усугублять парентеральные механизмы формирования сенсibilизации у больных АтД, расширяя ее спектр, в том числе к пищевым аллергенам. Выделение фенотипа тяжелого АтД на фоне ГС нуждается в дальнейшей детализации с последующей адаптацией схем мониторинга и методов лечения тяжелого АтД.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Атопический дерматит. Проект клинических рекомендаций. 2020 г. РААКИ. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf. Ссылка активна на 05.09.2022 [Atopic dermatitis. Draft clinical guidelines. 2020 RAAKI. Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf. Accessed: 05.09.2022 (in Russian)].
2. Kvenshagen B, Jacobsen M, Halvorsen R. Atopic Dermatitis in Premature and Term Children. *Arch Dis Child*. 2009;94(3):202-5. DOI:10.1136/adc.2008.142869
3. Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1639-51. DOI:10.1016/j.jaci.2016.07.013
4. Фомина Д.С., Сердотецкова С.А., Чернов А.А., и др. Оптимизация подходов к ведению взрослых пациентов с тяжелым атопическим дерматитом: анализ результатов реальной клинической практики. *Consilium Medicum*. 2021;23(8):654-61 [Fomina DS, Serdotetskova SA, Chernov AA, et al. Optimization of approaches to the management of adult patients with severe atopic dermatitis: analysis of real clinical practice outcomes. *Consilium Medicum*. 2021;23(8):654-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.8.201115
5. Fukutomi Y, Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergol Int*. 2015;64(4):321-31. DOI:10.1016/j.alit.2015.05.007; PMID: 26433528

6. Goleva E, Calatroni A, LeBeau P, et al. Skin tape proteomics identifies pathways associated with transepidermal water loss and allergen polysensitization in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(6):1367-78. DOI:10.1016/j.jaci.2020.04.022; PMID: 32360271; PMCID: PMC7606732
7. Simon-Nobbe B, Denk U, Pöll V, et al. The spectrum of fungal allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;145(1):58-86. DOI:10.1159/000107578; PMID: 17709917
8. Jakšić Despot D, Segvić Klarić M. A year-round investigation of indoor airborne fungi in Croatia. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2014;65(2):209-18. DOI:10.2478/10004-1254-65-2014-2483; PMID: 24846954
9. Cramer R, Weichel M, Flückiger S, et al. Fungal allergies: a yet unsolved problem. *Chem Immunol Allergy*. 2006;91:121-33. DOI:10.1159/000090276
10. Yang G, Seok JK, Kang HC, et al. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2867. DOI:10.3390/ijms21082867; PMID: 32326002; PMCID: PMC7215310
11. Simon D, Kernland Lang K. Atopic dermatitis: from new pathogenic insights toward a barrier-restoring and anti-inflammatory therapy. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(6):647-52. DOI:10.1097/MOP.0b013e32834cad0a; PMID: 21970829
12. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(3):340-7. DOI:10.1016/j.anai.2018.07.006; PMID: 30025911
13. Patel KR, Immaneni S, Singam V, et al. Association Between Atopic Dermatitis, Depression, and Suicidal Ideation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):402-10. DOI:10.1016/j.jaad.2018.08.063
14. Seegreber M, Srour J, Walter A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(5):467-74. DOI:10.1080/17512433.2018.1449642; PMID: 29557246
15. Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):877-84. DOI:10.1016/j.jaci.2019.11.025; PMID: 31786154
16. Domínguez O, Plaza AM, Alvaro M. Relationship Between Atopic Dermatitis and Food Allergy. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(2):115-22. DOI:10.2174/157339631566619111122436; PMID: 31713486
17. Graham F, Eigenmann PA. Atopic dermatitis and its relation to food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(3):305-10. DOI:10.1097/ACI.0000000000000638; PMID: 32109909
18. Hallen-Adams HE, Suhr MJ. Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence*. 2017;8(3):352-8. DOI:10.1080/21505594.2016.1247140; PMID: 27736307; PMCID: PMC5411236
19. Kapitan M, Niemiec MJ, Steimle A, et al. Fungi as Part of the Microbiota and Interactions with Intestinal Bacteria. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019;422:265-301. DOI:10.1007/82_2018_117; PMID: 30062595
20. Baker JL, Bor B, Agnello M, et al. Ecology of the Oral Microbiome: Beyond Bacteria. *Trends Microbiol*. 2017;25(5):362-74. DOI:10.1016/j.tim.2016.12.012; PMID: 28089325; PMCID: PMC5687246
21. Egert M, Simmering R, Riedel CU. The Association of the Skin Microbiota With Health, Immunity, and Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):62-9. DOI:10.1002/cpt.698; PMID: 28380682
22. Han SH, Cheon HI, Hur MS, et al. Analysis of the skin mycobiome in adult patients with atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2018;27:366-73.
23. Paulino LC, Tseng CH, Strober BE, Blaser MJ. Molecular analysis of fungal microbiota in samples from healthy human skin and psoriatic lesions. *J Clin Microbiol*. 2006;44(8):2933-41. DOI:10.1128/JCM.00785-06; PMID: 16891514; PMCID: PMC1594634
24. Warren CM, Jiang J, Gupta RS. Epidemiology and Burden of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(2):6. DOI:10.1007/s11882-020-0898-7; PMID: 32067114; PMCID: PMC7883751
25. Manam S, Tsakok T, Till S, Flohr C. The association between atopic dermatitis and food allergy in adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(5):423-9. DOI:10.1097/ACI.0000000000000095; PMID: 25153338
26. Celakovská J, Josef B, Ettler K, et al. Sensitization to Fungi in Atopic Dermatitis Patients 14 Year and Older – Association with Other Atopic Diseases and Parameters. *Indian J Dermatol*. 2018;63(5):391-8. DOI:10.4103/ijd.IJD_493_17; PMID: 30210160; PMCID: PMC6124231
27. Zhang E, Tanaka T, Tajima M, et al. Characterization of the skin fungal microbiota in patients with atopic dermatitis and in healthy subjects. *Microbiol Immunol*. 2011;55:625-32.
28. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143-55. DOI:10.1038/nrmicro.2017.157; PMID: 29332945
29. Nezamololama N, Fieldhouse K, Metzger K, Gooderham M. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib. *Drugs Context*. 2020;9:2020-8-5. DOI:10.7573/dic.2020-8-5; PMID: 33240390; PMCID: PMC7673622
30. Iweala OI, Choudhary SK, Commings SP. Food Allergy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(5):17. DOI:10.1007/s11894-018-0624-y; PMID: 29623490; PMCID: PMC5940350
31. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1331-6. DOI:10.1016/j.jaci.2008.04.032; PMID: 18539191
32. Celakovská J, Vankova R, Bukac J, et al. Atopic Dermatitis and Sensitisation to Molecular Components of *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, and *Malassezia*-Results of Allergy Explorer ALEX 2. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(3):183. DOI:10.3390/jof7030183; PMID: 33806376; PMCID: PMC8001933

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.10.2022



OMNIDOCTOR.RU