

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

— 49 (8) • 2021 —

Возможное влияние заболеваний кожи вирусной этиологии и других вирусных инфекций на частоту развития и тяжесть течения COVID-19 у пациентов после трансплантации почки

Исследование сывороточных маркеров иммунного статуса и костного метаболизма способствует раннему выявлению псориатического артрита у больных псориазом

Эффективность узкополосной фототерапии в лечении различных форм псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв

Оптимизация терапии больных красным плоским лишаем с применением транскраниальной электростимуляции

Изменение течения псориаза после перенесенного заболевания COVID-19. Серия клинических наблюдений

Случай семейного энтеропатического акродерматита, обусловленного новой генетической мутацией в экзоне 10 гена *SLC39A4*

Клиническое наблюдение синдрома Барракера – Симонса

Дебют гистиоцитоза из клеток Лангерганса во взрослом возрасте

ТЕМА НОМЕРА:
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

АЛБМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 49 • № 8 • 2021

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Почетный член редколлегии: **Палеев Николай Романович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)

Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Вольффенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор (Гронинген, Нидерланды)

Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Научный редактор выпуска

Молочкова Юлия Владимировна, д-р мед. наук, доцент, руководитель отделения дерматовенерологии отдела терапии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор (Архангельск, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук (Нижний Новгород, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

Перлина А.Д., Александров И.В., Прокопенко Е.И.,

Терентьев А.В., Куликов П.А.

Возможное влияние заболеваний кожи вирусной этиологии и других вирусных инфекций на частоту развития и тяжесть течения COVID-19 у пациентов после трансплантации почки 509

Тлиш М.М., Осмоловская П.С.

Оптимизация терапии больных красным плоским лишаем с применением транскраниальной электростимуляции 516

Гуреева М.А., Молочков А.В., Баграмова Г.Э.,

Сипкин М.С., Карзанов О.В.

Эффективность узкополосной фототерапии в лечении различных форм псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв 525

Корешкова К.М., Хисматуллина З.Р.

Исследование сывороточных маркеров иммунного статуса и костного метаболизма способствует раннему выявлению псориатического артрита у больных псориазом 533

Богданов А.А., Егоренков В.В., Волков Н.М.,
Моисеенко Ф.В., Молчанов М.С., Верлов Н.А.,
Гулина Л.С., Моисеенко В.М.

Противоопухолевая эффективность перфузии изолированной нижней конечности раствором с повышенным рН на крысиной модели перививной опухоли лимфосаркомы Плисса 541

Клинические наблюдения

Сухова Т.Е., Молочкова Ю.В., Карташова М.Г.,
Карзанов О.В.

Изменение течения псориаза после перенесенного заболевания COVID-19. Серия клинических наблюдений 550

Чернышева О.В., Дорохина О.В., Хлебникова А.Н.,
Селезнева Е.В.

Дебют гистиоцитоза из клеток Лангерганса во взрослом возрасте. Клиническое наблюдение 558

Седова Т.Г., Елькин В.Д., Коберник М.Ю., Бородин Е.Н.

Клиническое наблюдение синдрома Барракера – Симонса 564

Стадникова А.С., Тамразова О.Б., Захарова И.Н.,
Дмитриева Ю.А., Таганов А.В., Юдина А.Е.,
Баграмова Г.Э.

Клиническое наблюдение семейного энтеропатического акродерматита, обусловленного новой генетической мутацией в экзоне 10 гена SLC39A4 571

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе
Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ): www.elibrary.ru

Журнал индексируется в Russian Science
Citation Index на платформе Web of Science

© 2021 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).
Шифры научных специальностей:
14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки)
14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские
науки)
14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки)
14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия
(медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-
жение каким-либо способом статей и иллюстра-
ций допускается только с письменного разреше-
ния редакции.

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_papara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 49 • Number 8 • 2021

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

Science Editor

Yulia V. Molochkova, MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Dermatovenereology, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Honourable Member: **Nikolay R. Paleev**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Corr. member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Stefan De Hert, MD, PHD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Corr. member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Andrea Giustina, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor (Arkhangelsk, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Natalia M. Shakhova, MD, PhD (Nizhny Novgorod, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Bruce H.R. Wolffenbuttel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism (Groningen, Netherlands)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Content

Articles

A.D. Perlina, I.V. Alexandrov, E.I. Prokopenko,

A.V. Terentyev, P.A. Kulikov

Potential impact of viral skin diseases and other viral infections on the incidence and severity of COVID-19 in renal transplant patients 509

M.M. Tlish, P.S. Osmolovskaya

Optimization of therapy in patients with lichen ruber planus by means of cranial electrotherapy stimulation 516

M.A. Gureeva, A.V. Molochkov, G.E. Bagramova,

M.S. Sipkin, O.V. Karzanov

Efficacy of narrowband phototherapy in the treatment of different forms of psoriasis with the predominant affection of palms and soles 525

K.M. Koreshkova, Z.R. Khismatullina

Evaluation of serum markers of the immune response and bone metabolism facilitates early detection of psoriatic arthritis in patients with psoriasis 533

A.A. Bogdanov, V.V. Egorenkov, N.M. Volkov,

F.V. Moiseenko, M.S. Molchanov, N.A. Verlov, L.S. Gulina,

V.M. Moiseyenko

Antitumor efficacy of an isolated hind leg perfusion with a pH-increased solution in the Pliss' lymphosarcoma graft rat model 541

Clinical Cases

T.E. Sukhova, Yu.V. Molochkova, M.G. Kartashova,

O.V. Karzanov

Changes in the clinical course of psoriasis post-COVID-19: a clinical case series 550

O.V. Chernysheva, O.V. Dorokhina, A.N. Khlebnikova,

E.V. Selezneva

Adult-onset of Langerhans cell histiocytosis: a clinical case 558

T.G. Sedova, V.D. Elkin, M.Yu. Kobernik, E.N. Borodina

A clinical case of Barraquer-Simons syndrome 564

A.S. Stadnikova, O.B. Tamrazova, I.N. Zakharova,

Yu.A. Dmitrieva, A.V. Taganov, A.E. Yudina,

G.E. Bagramova

A clinical case of familial enteropathic acrodermatitis caused by a new genetic mutation in exon 10 of the SLC39A4 gene 571

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2021 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data base, on video discs, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective of the copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Возможное влияние заболеваний кожи вирусной этиологии и других вирусных инфекций на частоту развития и тяжесть течения COVID-19 у пациентов после трансплантации почки

Перлина А.Д.¹ • Александров И.В.² • Прокопенко Е.И.¹ • Терентьев А.В.² • Куликов П.А.²

Перлина Анастасия Дмитриевна – врач-дерматовенеролог отделения телемедицинских технологий¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0629-1270>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 795 95 92.
E-mail: a_perlina@bk.ru

Александров Илья Вячеславович – канд. мед. наук, доцент, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2628-1640>. E-mail: argenza@mail.ru

Прокопенко Елена Ивановна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения трансплантации почки, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>.
E-mail: renalnephron@gmail.com

Терентьев Алексей Вячеславович – врач-уролог отделения урологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4711-9837>. E-mail: terentyevalex1988@gmail.com

Куликов Павел Алексеевич – врач-уролог отделения урологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1388-4242>. E-mail: pavelka280795@gmail.com

Актуальность. У пациентов после пересадки солидных органов COVID-19 отличается, как правило, более тяжелым течением и нередко сопровождается жизненно опасными осложнениями. Выявление дополнительных факторов, определяющих риск развития новой коронавирусной инфекции и тяжесть ее течения, может оказать существенное влияние на определение тактики ведения реципиентов после трансплантации почки.

Цель – установить возможность перекрестной иммунизации между кожными заболеваниями вирусной этиологии и COVID-19.

Материал и методы. В период с мая 2020 по февраль 2021 г. было обследовано 180 пациентов после трансплантации почки (давность трансплантации – от 2 месяцев до 26,5 года). Пациенты были разделены на две группы: в группу I (68 человек) вошли перенесшие подтвержденное заболевание COVID-19 в средней или тяжелой форме, в группу II (112 человек) – не имевшие в анамнезе клинических проявлений новой коронавирусной инфекции (не болевшие или перенесшие бессимптомную форму заболевания). В течение периода наблюдения, составившего в среднем 71 (от 2 до 318) месяц, пациентам в среднем дважды было проведено клинико-лабораторное обследование: осмотр дерматологом и определение антител к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловирусу, вирусу папилломы человека (ВПЧ), вирусу Эпштейна – Барр и SARS-CoV-2.

Результаты. У реципиентов с ВПЧ-ассоциированными кожными проявлениями частота развития COVID-19 была значительно ниже, чем у реципиентов, их не имеющих, – 30,4% (34/112)

и 50% (34/68) соответственно ($p=0,011$). Частота развития новой коронавирусной инфекции не различалась в группах пациентов с кожными проявлениями, вызванными вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типа, и без них. Среди реципиентов, серопозитивных по отношению к вирусу Эпштейна – Барр, перенесших COVID-19 было значимо меньше по сравнению с серонегативными пациентами – 26,2% (28/107) и 54,8% (40/73) соответственно ($p=0,0002$).

Заключение. Наличие ВПЧ-ассоциированных кожных проявлений или сывороточных антител к вирусу Эпштейна – Барр у реципиентов ренальных трансплантатов ассоциируется с меньшей частотой развития среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения возможности перекрестной иммунизации SARS-CoV-2 с другими инфекциями.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, трансплантация, вирус папилломы человека, вирус Эпштейна – Барр

Для цитирования: Перлина АД, Александров ИВ, Прокопенко ЕИ, Терентьев АВ, Куликов ПА. Возможное влияние заболеваний кожи вирусной этиологии и других вирусных инфекций на частоту развития и тяжесть течения COVID-19 у пациентов после трансплантации почки. Альманах клинической медицины. 2021;49(8):509–515. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-066.

Поступила 02.12.2021; доработана 29.12.2021; принята к публикации 30.12.2021; опубликована онлайн 18.01.2022

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»; 404120, Волгоградская область, г. Волжский, ул. им. генерала Карбышева, 86, Российская Федерация



Клиническая картина COVID-19 неоднородна: от малозаметных симптомов до критических и летальных форм с дыхательной недостаточностью, септическим шоком или полиорганной дисфункцией. У реципиентов после пересадки солидных органов COVID-19 отличается, как правило, более тяжелым течением и нередко сопровождается жизненно опасными осложнениями [1, 2]. При этом тяжесть течения может зависеть от особенностей иммуносупрессивной терапии, наличия дополнительных факторов риска и своевременности начала патогенетической терапии.

Ранняя диагностика коронавирусной инфекции нередко затруднена в связи с тем, что тесты на SARS-CoV-2 rRT-PCR с использованием назофарингеальных мазков могут быть ложноотрицательными из-за некорректного отбора проб, а также вследствие проксимальной миграции основной вирусной нагрузки и мутаций гена вируса [3, 4].

Выявление дополнительных факторов, обуславливающих риск развития и тяжесть течения новой коронавирусной инфекции, может оказать существенное влияние на выбор тактики ведения реципиентов после трансплантации почки. Мы определили антитела к наиболее распространенным вирусам и проанализировали клинические проявления этих заболеваний у пациентов после пересадки почки, перенесших среднетяжелую или тяжелую форму COVID-19, и у не болевших реципиентов.

Целью исследования была оценка возможного влияния кожных инфекций вирусной этиологии и наличия антител к наиболее распространенным среди реципиентов ренальных трансплантатов вирусным инфекциям на частоту развития и форму клинического течения COVID-19.

Материал и методы

В период с мая 2020 по февраль 2021 г. было обследовано 180 пациентов после трансплантации

почки со сроками наблюдения после операции от 2 месяцев до 26,5 года. Пациенты находились на амбулаторном наблюдении или стационарном лечении в Волгоградском областном уронефрологическом центре и Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского.

Исследование было наблюдательным, ретроспективно-проспективным, со средним периодом наблюдения 71 (от 2 до 318) месяц. Критериями включения в анализ служили наличие у пациента функционирующего ренального трансплантата вне зависимости от возраста, трудовой деятельности и срока после операции; наличие осмотров дерматологом; наличие данных определения в крови антител к вирусам простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна – Барр, SARS-CoV-2. Критерием исключения был уход пациента из-под наблюдения.

Все пациенты были разделены на две основные группы: группу I (68 пациентов) составили перенесшие подтвержденное заболевание COVID-19 в средней или тяжелой форме, группу II (112 пациентов) – не имевшие в анамнезе клинических проявлений новой коронавирусной инфекции в течение периода наблюдения (табл. 1).

Использовали классификацию COVID-19 по степени тяжести (согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России): легкое течение (температура тела $< 38^{\circ}\text{C}$, кашель, слабость, боли в горле, отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения); среднетяжелое течение (температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$, частота дыхательных движений > 22 в минуту, одышка при физических нагрузках, изменения при компьютерной томографии (рентгенографии), типичные для вирусного поражения, $\text{SpO}_2 < 95\%$, С-реактивный белок сыворотки крови > 10 мг/л); тяжелое течение (частота дыхательных движений > 30 /мин, $\text{SpO}_2 \leq 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ мм рт. ст., снижение уровня сознания, ажитация, нестабильная гемодинамика, изменения в легких при компьютерной

Таблица 1. Основные клинические характеристики реципиентов ренальных трансплантатов

Параметр	Реципиенты, перенесшие COVID-19 (n = 68)	Реципиенты, у которых не было клинических проявлений COVID-19 (n = 112)
Возраст, медиана (мин. – макс.), годы	47 (26–66)	50 (20–72)
Пол, м/ж, абс. (%)	37 (54,4) / 31 (45,6)	80 (71,42) / 32 (28,57)
Период после трансплантации, медиана (мин. – макс.), мес.	86 (2–225)	70,5 (15–318)
Основная иммуносупрессивная терапия: такролимус / циклоспорин А, абс. (%)	52 (76,4) / 13 (19,1)	93 (83) / 23 (20,53)



томографии (рентгенографии), лактат артериальной крови > 2 ммоль/л, qSOFA > 2 баллов); крайне тяжелое течение (стойкая фебрильная лихорадка, острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких), септический шок, полиорганная недостаточность, изменения в легких при компьютерной томографии (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени, или картина острого респираторного дистресс-синдрома.

Пациентов осматривали 2 дерматолога (дерматолог имелся на обеих клинических базах; не менее одного осмотра, в среднем 2 раза в течение периода наблюдения) с целью выявления кожных заболеваний вирусной этиологии. Кроме того, все вошедшие в исследование пациенты в течение этого периода в среднем дважды были обследованы на антитела IgM и IgG к вирусу простого герпеса, вирусу папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна – Барр, SARS-CoV-2. Иммуноглобулины классов M и G к вирусам определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Положительным результатом присутствия антител к инфекциям считали обнаружение хотя бы одного из классов иммуноглобулинов (Ig) в сыворотке крови.

Все пациенты подписали информированные согласия на обследование (лечение), использование их медицинских данных в обезличенной форме в научных целях.

Статистический анализ выполняли в программе IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Company, США). При обработке данных применялся непараметрический статистический метод – критерий хи-квадрат Пирсона. Для выборок маленьких размеров применялся точный тест Фишера. Рассчитывали абсолютные и относительные частоты – n (%). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среди заболеваний кожи вирусной этиологии наиболее часто регистрировали проявления простого герпеса – у 70 (38,9%) реципиентов, а также ВПЧ-ассоциированные заболевания – 112 (62,2%). Оказалось, что среди пациентов с ВПЧ-ассоциированными кожными проявлениями частота развития COVID-19 была значительно ниже, чем у реципиентов, их не имеющих, – 30,4 и 50% ($p = 0,011$) соответственно (табл. 2). Не было выявлено различий в частоте коронавирусной инфекции с клиническими проявлениями

Таблица 2. Частота COVID-19 у реципиентов ренальных трансплантатов в зависимости от наличия кожных заболеваний вирусной этиологии

Кожные проявления, локализация	Частота COVID-19, абс. (%)		Значение p
	кожные проявления обнаружены	кожные проявления отсутствуют	
ВПЧ-ассоциированные проявления:	34/112 (30,4)	34/68 (50,0)	0,011
папилломы	26/92 (28,3)	42/88 (47,7)	0,009
голова, шея	10/46 (21,7)	58/134 (43,3)	0,013
туловище	9/26 (34,6)	59/154 (38,3)	0,828
верхние конечности	7/17 (41,2)	61/163 (37,4)	0,796
нижние конечности	0/3 (0)	68/177 (38,4)	0,291
себорейный кератоз	5/10 (50,0)	63/170 (37,1)	0,507
голова, шея	3/5 (60,0)	65/175 (37,1)	0,368
туловище	2/5 (40,0)	66/175 (37,7)	1
верхние конечности	1/2 (50,0)	67/178 (37,6)	1
нижние конечности	0/1 (0)	68/179 (38,0)	1
бородавки	5/10 (50,0)	63/170 (37,1)	0,507
голова, шея	0/0	68/180 (37,8)	1
туловище	0/0	68/180 (37,8)	1
верхние конечности	3/7 (42,9)	65/173 (37,6)	1
нижние конечности	2/4 (50,0)	66/176 (37,5)	0,634
Вызванные вирусом герпеса 1-го, 2-го типа:	29/70 (41,4)	39/110 (35,5)	0,435
лабиальный герпес	29/57 (50,9)	39/123 (31,7)	0,020
генитальный герпес	5/10 (50,0)	63/170 (37,1)	0,507
герпес кожи и слизистых	3/4 (75,0)	65/176 (36,9)	0,152

ВПЧ – вирус папилломы человека

в зависимости от наличия себорейного кератоза (рис. 1) и бородавок различной локализации (рис. 2), однако в группе пациентов с папилломами COVID-19 развивался реже – в 28,3% случаев по сравнению с 47,7% у реципиентов без папиллом ($p = 0,009$). По локализации папилломы (рис. 3) распределялись в общей когорте пациентов следующим образом: в области головы и шеи – у 46 из 180 реципиентов (25,5%), на коже туловища – у 26 (14,4%), верхних конечностей – у 17 (9,4%), нижних конечностей – у 3 (1,7%).

Частота развития коронавирусной инфекции не различалась в группах пациентов с кожными



Таблица 3. Частота COVID-19 у реципиентов ренальных трансплантатов в зависимости от наличия сывороточных антител к некоторым распространенным вирусам

Вирусные инфекции	Частота COVID-19, абс. (%)		Значение <i>p</i>
	иммуноглобулины М и/или G обнаружены	иммуноглобулины М и G отсутствуют	
Вирус простого герпеса 1-го, 2-го типа	15/37 (40,5)	53/143 (37,1)	0,707
Цитомегаловирус	35/90 (38,9)	33/90 (36,7)	0,878
Вирус Эпштейна – Барр	28/107 (26,2)	40/73 (54,8)	0,0002
SARS-CoV-2	62/77 (80,5)	6/103 (5,8)	< 0,0001



Рис. 1. Себорейный кератоз на коже шеи



Рис. 2. Бородавка на коже ладони



Рис. 3. Множественные акрохордоны кожи шеи

проявлениями, вызванными вирусами герпеса 1-го и 2-го типа, и без них (см. табл. 2), однако в группе пациентов с хотя бы одним эпизодом лабиального герпеса частота перенесенной коронавирусной инфекции с клиническими проявлениями была выше.

Далее был проведен анализ частоты COVID-19 в зависимости от наличия антител (IgM и IgG) в сыворотке крови к наиболее распространенным среди реципиентов ренальных трансплантатов вирусам (табл. 3). Не было выявлено значимых различий в частоте перенесенного COVID-19 в зависимости от присутствия антител к вирусам простого герпеса и цитомегаловирусу, но среди реципиентов, серопозитивных по отношению к вирусу Эпштейна – Барр, было значительно меньше перенесших COVID-19 по сравнению с серонегативными пациентами – 26,2 и 54,8% соответственно ($p=0,0002$).

Связь наличия антител к SARS-CoV-2 и факта перенесенного COVID-19 закономерна, однако при этом получилось, что у 6 переболевших антитела не выработались, а 15 пациентов из группы не болевших фактически бессимптомно перенесли COVID-19. Мы выделили этих 15 пациентов в отдельную подгруппу и посмотрели у них распределение исследуемых признаков. Клинические проявления простой герпетической инфекции отметили у 2 пациентов (13,3%),



у 1 из них были обнаружены антитела к вирусам герпеса 1-го и 2-го типа (6,6%). У значительной части – 10 из 15 пациентов (66,6%) – были выявлены ВПЧ-ассоциированные заболевания (папилломы – у 7 (46,6%), себорейный кератоз – у 2 (13,3%), бородавки – у 1 (6,6%)). Антитела к цитомегаловирусу были обнаружены у 8 реципиентов (53,3%) из этой подгруппы, к вирусу Эпштейна – Барр – у 11 (73,3%).

Обсуждение и заключение

Клинические признаки COVID-19 в начале болезни неспецифичны и могут включать самые разнообразные симптомы: лихорадку, кашель, усталость, анорексию, одышку, выделение мокроты, миалгию, ринорею, аносмию, головную боль, озноб [5, 6]. Течение заболевания у реципиентов ренальных трансплантатов, как правило, отличается стремительным развитием и нередко может приводить к смертельному исходу. Что касается профилактики новой коронавирусной инфекции, большие надежды связывают с применением специфичных вакцин, показавших высокую эффективность в общей популяции [7].

Вакцинация против целого ряда инфекций довольно широко практикуется у пациентов на диализе, ожидающих трансплантацию. Однако после пересадки почки она малоэффективна, так как на фоне постоянной иммуносупрессии не приводит к формированию полноценного клеточного и гуморального иммунитета. В то же время любой взрослый человек не может быть полностью иммунологически наивным [8]. При контакте с новой инфекцией существующая память системы перекрестно-реактивного распознавания позволяет Т- и В-клеткам быстрее реагировать на множество антигенов. Активация перекрестно-реактивной памяти Т- и В-клеток может привести к защитному иммунитету, но также способна вызвать опасную для жизни гипериммунную реакцию [8, 9].

Перекрестная гетерогенная иммунизация далеко не всегда лимитирована родственными патогенами и может наблюдаться между родственными вирусами [10] и даже между бактериями и вирусами [11]. Иммунокомпетентные CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки распознают пептиды, представленные на поверхности антигенпрезентирующих клеток, связанные с молекулами лейкоцитарных антигенов человека (HLA) I и II классов соответственно. Таким образом, можно выявлять эпитопы CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток путем определения связывания пептида с молекулами HLA I и II классов [12]. Для реализации перекрестной реактивности Т-клеток оба пептида, в том числе эквивалентный

пептиду SARS-CoV-2, связываются с одинаковыми молекулами HLA I и/или II класса. Пептиды, пересекающиеся с эпитопами В-клеток, в определенном соотношении считали перекрестно-реактивными для В-клеточного – антител-опосредованного иммунитета.

Р.А. Reche впервые исследовал возможность перекрестного иммунитета к SARS-CoV-2 к протеому 25 наиболее распространенных патогенных для человека агентов, включая 18 неродственных вирусов и 7 бактерий [12]. Были найдены 595 уникальных пептидов в проанализированных протеомах, соответствующих 551 пептиду из SARS-CoV-2. Это указывает на то, что потенциальные перекрестно-реактивные эпитопы с SARS-CoV-2 различаются для каждого возбудителя. В частности, были обнаружены перекрестные эпитопы коронавируса с вирусами простого герпеса 1, 2-го типов, вирусом герпеса человека 3-го типа, вирусом Эпштейна – Барр, несколькими типами ВПЧ, цитомегаловирусом, бациллой Кальметта – Герена.

Вирусы папилломы человека выступают причиной развития целого ряда кожных заболеваний. При этом ВПЧ обладают определенной тканевой специфичностью. Как правило, ВПЧ 1, 2 и 4-го типов чаще сопутствуют образованию подошвенных бородавок; ВПЧ 2, 4, 26, 27, 29, 57-го типов – вульгарных бородавок; ВПЧ 3, 10, 28, 49-го типов – плоских бородавок [13]. Однако определение подтипов вируса в крови, как и антител к ним, в связи с нестабильностью их присутствия не может быть надежным инструментом диагностики инфекции и иммунитета к ней [14]. Кроме того, массовое систематическое определение множества типов вируса сопряжено с большими расходами и не может эффективно использоваться для скрининга. Именно поэтому в качестве маркера папилломавирусной инфекции мы использовали характерные кожные проявления.

Нами обнаружено, что среди пациентов с ВПЧ-ассоциированными кожными проявлениями частота развития COVID-19 была значительно ниже, чем у реципиентов, их не имеющих, – 30,4 и 50% соответственно ($p=0,011$). Вместе с тем значимых различий в отношении герпесвирусной инфекции не зафиксировано.

Ранее были обнаружены некоторые перекрестные эпитопы цитомегаловируса с SARS-CoV-2. Однако мы не установили возможное влияние наличия антител к цитомегаловирусу на развитие коронавирусной инфекции. В группах пациентов с антителами и без них частота COVID-19 не



различалась. В работе [12] также была выдвинута гипотеза о возможном влиянии перекрестно-реактивных эпитопов на развитие защитных или патологических иммунных ответов и проверена посредством анализа истории иммунного ответа у пациентов как с вирусом Эпштейна – Барр, так и без него, перенесших тяжелую или, наоборот, бессимптомную форму заболевания, вызванного SARS-CoV-2. Существенно меньшая частота развития коронавирусной инфекции у пациентов, имеющих антитела к вирусу Эпштейна – Барр, может служить косвенным подтверждением версии перекрестно-реактивной иммуногенности.

Наше исследование, безусловно, имеет определенные ограничения. Во-первых, мы использовали данные периодических обследований, включая осмотры дерматологом пациентов, которые проводились в среднем 2 раза в течение 2020 г. Во-вторых, в этом исследовании мы не учитывали реципиентов, умерших в течение этого периода. В-третьих, изучаемую когорту пациентов нельзя считать социально и эпидемиологически однородной. В нее вошли работающие и неработающие пациенты разных возрастных категорий, соответственно, в разной степени подвергнутые

изоляционным ограничениям. В связи с вышеперечисленным невозможно учесть все факторы, которые могли оказать влияние на потенциальную вероятность инфицирования как заболевших, так и не болевших пациентов.

Тем не менее пациенты после пересадки почки с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями кожи, а также реципиенты, имевшие антитела к вирусу Эпштейна – Барр, статистически значимо реже заболевали COVID-19. Все это может свидетельствовать о возможной перекрестной иммунизации между вирусом Эпштейна – Барр, ВПЧ и SARS-CoV-2.

Известно, что пациенты после пересадки почки относятся к группе высокого риска развития тяжелых форм новой коронавирусной инфекции. Наличие у реципиентов ВПЧ-ассоциированных кожных проявлений или сывороточных антител к вирусу Эпштейна – Барр ассоциировалось с меньшей частотой развития тяжелых и среднетяжелых форм COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения возможности перекрестной иммунизации между SARS-CoV-2 и возбудителями других инфекций. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.Д. Перлина – концепция и дизайн исследования, написание текста; И.В. Александров – анализ результатов, написание текста; Е.И. Прокопенко – анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование рукописи; А.В. Терентьев – сбор и обработка материала, анализ полученных данных; П.А. Куликов – сбор

и обработка материала, статистическая обработка данных. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

- Shingare A, Bahadur MM, Raina S. COVID-19 in recent kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020;20(11):3206–3209. doi: 10.1111/ajt.16120.
- Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, Ross M, Forest S, Goldstein YD, Ajaimy M, Liriano-Ward L, Pynadath C, Loarte-Campos P, Nandigam PB, Graham J, Le M, Rocca J, Kinkhabwala M. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2475–2477. doi: 10.1056/NEJMc2011117.
- Zhang H, Chen Y, Yuan Q, Xia QX, Zeng XP, Peng JT, Liu J, Xiao XY, Jiang GS, Xiao HY, Xie LB, Chen J, Liu JL, Xiao X, Su H, Zhang C, Zhang XP, Yang H, Li H, Wang ZD. Identification of Kidney Transplant Recipients with Coronavirus Disease 2019. *Eur Urol.* 2020;77(6):742–747. doi: 10.1016/j.euro.2020.03.030.
- Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2020;97(6):1076–1082. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.018.
- Imam A, Abukhalaf SA, Imam R, Abu-Gazala S, Merhav H, Khalailah A. Kidney Transplantation in the Times of COVID-19 – A Literature Review. *Ann Transplant.* 2020;25:e925755. doi: 10.12659/AOT.925755.
- Gandolfi I, Delsante M, Fiaccadori E, Zaza G, Manenti L, Degli Antoni A, Peruzzi L, RIELLA LV, Cravedi P, Maggiore U. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1941–1943. doi: 10.1111/ajt.15891.
- Castells MC, Phillips EJ. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. *N Engl J Med.* 2021;384(7):643–649. doi: 10.1056/NEJMr2035343.
- Agrawal B. Heterologous immunity: Role in natural and vaccine-induced resistance to infections. *Front Immunol.* 2019;10:2631. doi: 10.3389/fimmu.2019.02631.
- Welsh RM, Fujinami RS. Pathogenic epitopes, heterologous immunity and vaccine design. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(7):555–563. doi: 10.1038/nrmicro1709.
- Che JW, Selin LK, Welsh RM. Evaluation of non-reciprocal heterologous immunity between unrelated viruses. *Virology.* 2015;482:89–97. doi: 10.1016/j.virol.2015.03.002.
- Mathurin KS, Martens GW, Kornfeld H, Welsh RM. CD4 T-cell-mediated heterologous immunity between mycobacteria and poxviruses. *J Virol.* 2009;83(8):3528–3539. doi: 10.1128/JVI.02393-08.
- Reche PA. Potential cross-reactive immunity to SARS-CoV-2 from common human pathogens and vaccines. *Front Immunol.* 2020;11:586984. doi: 10.3389/fimmu.2020.586984.



13. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных вирусными бородавками [Интернет]. М.; 2015. 13 с. Доступно на: https://www.ismos.ru/guidelines/doc/virusnye_borodavki.pdf. [Russian Society of Dermatovenereologists and

Cosmetologists. Federal guidelines on management of verrucae [Internet]. Moscow; 2015. 13 p. Russian. Available from: https://www.ismos.ru/guidelines/doc/virusnye_borodavki.pdf.

14. Andersson K, Waterboer T, Kirnbauer R, Slupetzky K, Iftner T, de Villiers EM, Forslund O,

Pawlita M, Dillner J. Seroreactivity to cutaneous human papillomaviruses among patients with nonmelanoma skin cancer or benign skin lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(1):189–195. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0405.

Potential impact of viral skin diseases and other viral infections on the incidence and severity of COVID-19 in renal transplant patients

A.D. Perlina¹ • I.V. Alexandrov² • E.I. Prokopenko¹ • A.V. Terentyev² • P.A. Kulikov²

Background: COVID-19 in solid organ transplant recipients is usually characterized by more severe disease course and is often associated with life-threatening complications. Identification of additional factors that may affect the risk and severity of the new coronavirus infection could have a significant impact on choosing a management strategy for renal graft recipients.

Aim: To evaluate the possibility of cross-immunity between skin manifestations of viral etiology and COVID-19.

Materials and methods: From May 2020 to February 2021 we examined 180 renal graft recipients with a history of transplantation from 2 months to 26.5 years. All patients were categorized into two groups: group I (n=68), those who had confirmed moderate or severe COVID-19 disease and group II (n=112), those without any history of clinical manifestations of the new coronavirus infection (including those with potentially asymptomatic disease). During the study period which lasted for 71 months on average (range, 2 to 318 months), laboratory workup was performed in all patients (on average, twice): dermatological examination and detection of serum antibodies to herpes simplex virus 1, 2, cytomegalovirus, human papilloma virus (HPV), Epstein-Barr virus, SARS-CoV-2.

Results: In recipients with HPV-associated skin manifestations, the incidence of COVID-19 was

significantly lower than in recipients who did not have them – 30.4% (34/112) and 50% (34/68), respectively (p=0.011). The incidence of new coronavirus infection did not differ in the groups of patients with cutaneous manifestations caused by herpes simplex viruses type 1 and 2, and without them. Among recipients with Epstein-Barr virus seropositivity, there were significantly fewer cases of COVID-19 compared to seronegative patients – 26.2% (28/107) and 54.8% (40/73), respectively (p=0.0002).

Conclusion: HPV-associated dermal manifestations or serum Epstein-Barr virus-seropositivity in renal graft recipients is associated with lower incidence of moderate and severe COVID-19. Further studies are needed to confirm the possibility of cross-immunity against SARS-CoV-2 with other infections.

Key words: SARS-CoV-2, transplantation, human papillomavirus, Epstein-Barr virus

For citation: Perlina AD, Alexandrov IV, Prokopenko EI, Terentyev AV, Kulikov PA. Potential impact of viral skin diseases and other viral infections on the incidence and severity of COVID-19 in renal transplant patients. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(8):509–515. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-066.

Received 2 December 2021; revised 29 December 2021; accepted 30 December 2021; published online 18 January 2022

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

A.D. Perlina, the study concept and design, text writing; I.V. Alexandrov, analysis of the results, text writing; E.I. Prokopenko, analysis and interpretation of the results, text editing; A.V. Terentyev, data collection, management and analysis; P.A. Kulikov, data collection and management, statistical analysis. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Anastasia D. Perlina – Dermatovenereologist, Department of Telemedicine Technologies¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0629-1270>
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 795 95 92.
E-mail: a_perlina@bk.ru

Ilya V. Alexandrov – MD, PhD, Associate Professor, Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2628-1640>.
E-mail: argenza@mail.ru

Elena I. Prokopenko – MD, PhD, Senior Research Fellow, Surgical Department of Kidney Transplantation; Professor, Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>. E-mail: renalnephron@gmail.com

Aleksey V. Terentyev – Urologist, Department of Urology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4711-9837>. E-mail: terentyevalex1988@gmail.com

Pavel A. Kulikov – Urologist, Department of Urology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1388-4242>. E-mail: pavelka280795@gmail.com

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Volgograd Regional Urology Center; 86 Generala Karbysheva ul., Volzhsky, Volgograd Region, 404120, Russian Federation



Оригинальная статья

Оптимизация терапии больных красным плоским лишаем с применением транскраниальной электростимуляции

Тлиш М.М.¹ • Осмоловская П.С.¹

Тлиш Марина Моссовна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>

Осмоловская Полина

Сергеевна – ассистент кафедры дерматовенерологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6764-0796>

✉ 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4, Российская Федерация.
Тел.: +7 (961) 818 13 97.
E-mail: osmolovskaya_polina@mail.ru

Актуальность. Принимая во внимание значимость в манифестации красного плоского лишая (КПЛ) психогенного фактора, представляется целесообразной его коррекция. Перспективным методом видится транскраниальная электростимуляция, характеризующаяся помимо антистрессового эффекта вегеторегирующим, анальгетическим, противозудным, репаративно-регенеративным и иммуномодулирующим действием.

Цель – оценить эффективность комплексной терапии с применением транскраниальной электростимуляции у больных КПЛ.

Материал и методы. Проведено открытое проспективное сравнительное исследование 61 пациента с распространенной типичной формой КПЛ – 39 (63%) женщин и 22 (37%) мужчин в возрасте от 18 до 74 лет (средний возраст $41 \pm 14,29$ года). Длительность заболевания составляла от 1 до 42 месяцев ($11,88 \pm 10,15$ месяца). Методом адаптивной рандомизации пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и длительности болезни. В группе сравнения ($n=30$) больные получали стандартную терапию в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (хлорохин, гидроксизин, топические глюкокортикостероиды). В основной группе ($n=31$) проводилась аналогичная терапия, но вместо гидроксизина назначалась транскраниальная электростимуляция. Курс стационарного лечения в обеих группах составил 14 дней, последующее наблюдение – 3 месяца. Результаты терапии оценивали по динамике кожного патологического процесса (индекс дерматологического статуса при красном плоском лишае, англ. index lichen planus, ILP), воздействию дерматоза на различные аспекты жизни пациента (дерматологический индекс качества жизни – ДИКЖ), оценке психоэмоционального статуса (шкалы тревоги и депрессии Гамильтона). Влияние зуда на повседневную деятельность больных определяли с помощью опросника шкалы оценки поведения (англ. Behavioral Rating Scores, BRS).

Результаты. До назначения терапии в обеих группах не обнаружено статистически значимых различий по параметрам ILP ($p=0,801$), ДИКЖ ($p=0,501$), опросника BRS ($p=0,521$), шкал тревоги ($p=0,301$) и депрессии ($p=0,493$) Гамильтона. После лечения у пациентов основной группы ILP снизился в 3,25 раза ($p<0,001$) и в группе сравнения – в 2,1 раза ($p<0,001$), ДИКЖ – в 2,5 ($p<0,001$) и 1,8 ($p<0,001$) раза, шкала тревоги Гамильтона – в 2,3 ($p<0,001$) и 1,3 ($p<0,001$) раза, а шкала депрессии Гамильтона – в 2 ($p<0,001$) и 1,6 ($p<0,001$) раза соответственно. Статистически значимыми были межгрупповые различия по таким показателям после лечения, как ILP ($p=0,04$), ДИКЖ ($p<0,001$), шкалы тревоги и депрессии Гамильтона ($p=0,021$ и $p=0,006$ соответственно). Что касается опросника BRS, в обеих группах отмечено его статистически значимое ($p<0,001$) уменьшение в равной степени, но межгрупповые различия в данном случае статистической значимости не имели ($p=0,485$).

Заключение. Предложенная комплексная терапия больных КПЛ с включением транскраниальной электростимуляции приводила к снижению у них показателей активности кожного процесса в более короткие сроки, чем у пациентов, получавших стандартное лечение. Кроме того, у пациентов обеих групп отмечалась нормализация показателей психоэмоционального статуса и дерматологического качества жизни, однако только в основной группе эти изменения были статистически значимыми.

Ключевые слова: красный плоский лишай, транскраниальная электростимуляция, гидроксизин

Для цитирования: Тлиш ММ, Осмоловская ПС. Оптимизация терапии больных красным плоским лишаем с применением транскраниальной электростимуляции. Альманах клинической медицины. 2021;49(8):516–524. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-046.

Поступила 01.09.2021; доработана 28.10.2021; принята к публикации 29.10.2021; опубликована онлайн 09.11.2021

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4, Российская Федерация



Красный плоский лишай (КПЛ) – хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание, которое в основном поражает кожу и слизистую оболочку полости рта [1]. В настоящее время не накоплено однозначных данных относительно этиологии этого дерматоза. Ключевое значение в патогенезе КПЛ отводится воспалительному инфильтрату, состоящему из Т-клеток и провоспалительных цитокинов, при этом большинство авторов предполагают его основной причиной апоптоз кератиноцитов [1, 2]. Дерматоз чаще поражает людей среднего возраста и редко встречается у детей [3]. Среди возможных причин возникновения КПЛ рассматриваются психогенные, инфекционные, генетические, токсико-аллергические, ферментативные и другие факторы [4–6].

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями лечение распространенных форм КПЛ основано на применении системных глюкокортикостероидов, антималярийных препаратов, цитостатиков, ароматических ретиноидов, ПУВА-терапии. Для купирования зуда допускается назначение препаратов, обладающих антигистаминной активностью, – H1-блокаторов и анксиолитика гидроксизина. Таким образом, ведущим направлением терапии таких больных признана коррекция иммунного ответа, направленная на подавление воспалительной реакции [6].

Ряд авторов считают психогенный фактор весьма значимым в манифестации КПЛ. Стресс, беспокойство, чувство тревоги и растерянности часто упоминаются в научных работах как возможные провоцирующие триггеры, связанные с возникновением или обострением этого заболевания [5, 7–9]. При этом продолжительность заболевания и выраженность клинических симптомов также могут провоцировать развитие или усугублять течение депрессивных и тревожных расстройств у таких пациентов [10]. Субъективные ощущения (зуд, косметические дефекты) – дополнительные стрессовые факторы, приводящие к ухудшению патологического процесса на коже и, как следствие, снижающие качество жизни [11]. Одним из регулирующих компонентов психосоматического состояния выступает опиоидергическое звено стресс-лимитирующей системы, основной эффект которой направлен на усиление продукции опиоидных нейропептидов [12]. Общеизвестно, что повышение их количества в плазме крови обуславливает подъем настроения, чувство комфорта и эйфории, рост самооценки, а снижение – возникновение тревожности и депрессии.

Принимая во внимание риск развития возможных побочных эффектов от препаратов, используемых в традиционной терапии, наличие значительного количества противопоказаний к их применению, а также взаимосвязь заболевания с психосоматическим статусом пациентов, перспективной видится разработка методов, позволяющих сократить курс терапии с помощью коррекции компонентов стресс-лимитирующей системы. Один из таких методов – транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия), лечебный эффект которой связан с избирательной активацией собственных защитных (эндорфинергических и серотонинергических) механизмов головного мозга. Данный метод был разработан в начале 1980-х гг. отечественными учеными во главе с В.П. Лебедевым в ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (г. Санкт-Петербург), клинически испытан и разрешен Минздравом России. Помимо антистрессового эффекта описаны вегетотонизирующее, анальгетическое, противозудное, репаративно-регенеративное и иммуномодулирующее действия ТЭС [13]. В литературе сообщается об эффективности этого метода при ряде кожных заболеваний: экземе, атопическом дерматите, псориазе, акне [14–17]. Клиническая эффективность ТЭС-терапии была показана у больных КПЛ с локализацией процесса только на слизистой оболочке полости рта [18].

Учитывая патогенетические аспекты КПЛ, использование ТЭС-терапии в комплексном лечении пациентов с этим заболеванием представляется перспективным и может способствовать восстановлению психосоматического состояния, дополнительному подавлению воспалительной реакции, устранению возможных субъективных ощущений.

Значимым фактором, поддерживающим стрессовую реакцию у больных КПЛ, может быть зуд. Для его купирования при распространенных формах этого дерматоза Федеральными клиническими рекомендациями предусмотрено применение анксиолитика гидроксизина [6]. Действие препарата направлено не только на симптоматическое уменьшение зуда, но и на купирование симптомов, связанных с тревожными и депрессивными расстройствами, поэтому его также возможно использовать для стабилизации имеющихся психосоматических состояний у пациентов с КПЛ. Однако побочные эффекты гидроксизина, связанные со снижением скорости психомоторных реакций, ограничивают его широкое применение. В частности, это касается



пациентов, управляющих транспортными средствами, а также тех, профессия которых сопряжена с другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания [19, 20].

Цель – оценить эффективность комплексной терапии с применением транскраниальной электростимуляции у больных КПЛ.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное сравнительное исследование 61 пациента (39 (63%) женщин и 22 (37%) мужчины) в возрасте от 18 до 74 лет (средний возраст $41 \pm 14,29$ года) с распространенной типичной формой КПЛ. У 11 из них имелись поражения слизистой оболочки полости рта (сетчатая форма КПЛ), у 2 – области гениталий (типичная и ретикулярная формы КПЛ), у 3 – ногтевых пластин верхних и нижних конечностей в виде продольной исчерченности и истончения. Длительность заболевания составляла от 1 до 42 месяцев (среднее значение $11,88 \pm 10,15$ месяца).

Все больные находились на стационарном лечении в ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края. Каждому больному проводилось клиническое обследование, которое включало в себя сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, осмотр кожных покровов и слизистых оболочек. Для исключения тяжелой соматической патологии, являющейся противопоказанием для участия в проводимом исследовании, все пациенты были консультированы смежными специалистами (стоматологами, гастроэнтерологами, кардиологами, окулистами, терапевтами, неврологами, эндокринологами).

Критериями включения были подписанное информированное согласие на участие в исследовании, возраст не менее 18 лет, наличие распространенных типичных высыпаний КПЛ, строгое соблюдение медицинских рекомендаций и графика обследования. Критериями исключения служили отсутствие подписанного информированного согласия, наличие локализованных типичных высыпаний КПЛ, другие формы КПЛ на коже и слизистых оболочках, беременность или лактация на момент исследования, тяжелая сопутствующая соматическая патология, индивидуальная непереносимость используемых препаратов, наличие противопоказаний для применения ТЭС-терапии (судорожные состояния, эпилепсия, травмы и опухоли головного мозга, гипертоническая болезнь III стадии,

гипертонический криз, наличие вживленных электростимуляторов, гидроцефалия и др.), наличие противопоказаний к используемым в терапии лекарственным средствам.

Основными жалобами пациентов были наличие высыпаний на коже и слизистых оболочках, зуд, чувство стянутости кожи, нарушение сна, беспокойство, раздражительность из-за имеющегося косметического дефекта. В качестве доминирующих факторов, связанных с манифестацией дерматоза, у 44 (72,1%) больных отмечены стрессовые ситуации и психоэмоциональное перенапряжение. Начало или обострение дерматоза 5 (8,1%) пациентов связывали с перенесенными инфекционными заболеваниями, 2 (3,2%) – с приемом медикаментов, 4 (6,5%) – с имеющейся соматической патологией, 6 (9,8%) больных не связывали ни с чем.

На момент включения пациентов в исследование уровень выявленной тревоги и депрессии по шкалам Гамильтона соответствовал умеренным проявлениям тревоги. При этом у 49 (80,3%) человек была выявлена тревога, а у 43 (70,5%) – депрессия, остальные 18 (29,5%) не имели нарушений со стороны психоэмоциональной сферы. Все больные предъявляли жалобы на зуд различной интенсивности от легкого до умеренного. Эти данные послужили показанием добавить к комплексному лечению этих пациентов терапию для коррекции психоэмоционального фона.

Методом адаптивной рандомизации все пациенты были разделены на две сопоставимые по полу, возрасту, сопутствующей патологии, клиническим и психологическим характеристикам группы: основную – 31 человек (11 мужчин, 20 женщин) от 18 до 74 лет (средний возраст $41,1 \pm 14,3$ года) и группу сравнения – 30 человек (11 мужчин и 19 женщин) от 18 до 73 лет (средний возраст $41,5 \pm 13,9$ года). Течение кожного патологического процесса имело как подострый, так и хронический характер. В группе сравнения больные получали стандартную терапию в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (хлорохин по 250 мг перорально 2 раза в сутки, гидроксизин по 25 мг перорально 2 раза в день, топические глюкокортикостероиды). В основной группе проводилась аналогичная терапия, но вместо гидроксизина назначалась ТЭС-терапия при помощи импульсного электростимулятора «Трансаир-03» в режиме 77,5 Гц, начиная с тока не менее 1,5 мА. На каждом последующем сеансе силу тока увеличивали на 0,2–0,4 мА. Процедуру продолжительностью 40 минут проводили ежедневно. Курс



Показатели ILP, дерматологического индекса качества жизни, BRS, шкал тревоги и депрессии Гамильтона

Показатель		Общее количество пациентов (n = 61), Me (Q25–Q75)	Основная группа (n = 31), Me (Q25–Q75)	Контрольная группа (n = 30), Me (Q25–Q75)	Значение p^*
ILP	до лечения	13 (12–15)	13 (12–15)	13 (10–15)	0,801
	после лечения	5 (4–7)	4 (3–6)	6 (4–8)	0,004
	значение p^{**}	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
ДИКЖ	до лечения	15 (12–17)	15 (12–17)	15 (12–17)	0,501
	после лечения	7 (6–8)	6 (5–8)	8 (7–10)	< 0,001
	значение p^{**}	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
BRS	до лечения	3 (3–4)	3 (3–3)	3 (2–4)	0,521
	после лечения	1 (0–1)	1 (0–1)	1 (0–1)	0,485
	значение p^{**}	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
Шкала тревоги Гамильтона	до лечения	15 (11–18)	14 (11–19)	15 (9–18)	0,679
	после лечения	7 (6–12)	6 (6–9)	11 (6–12)	0,021
	значение p^{**}	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
Шкала депрессии Гамильтона	до лечения	11 (6–15)	8 (6–15)	13 (6–14)	0,555
	после лечения	6 (4–9)	4 (3–7)	8 (4–11)	0,006
	значение p^{**}	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

BRS – Behavioral Rating Score (шкала оценки поведения), ILP – Index of Lichen Planus (индекс дерматологического статуса при красном плоском лишае), ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни

* Для сравнения основной и контрольной групп (непараметрический критерий Уилкоксона для сравнения средних двух связанных выборок)

** Для сравнения показателей до и после лечения (непараметрический критерий Манна – Уитни для сравнения средних двух независимых выборок)

составлял 14 процедур. Общая длительность стационарного лечения в обеих группах была 14 дней, период наблюдения после терапии – 3 месяца.

Клиническую эффективность лечения оценивали по 24-балльной системе ILP (англ. Index of Lichen Planus, индекс дерматологического статуса при красном плоском лишае) на 1-е и 14-е сутки. Учитывались такие признаки, как наличие папул, инфильтрации, эритемы, ксероза и гиперкератоза, распространенности дерматоза, а также вовлечение в процесс ногтевых пластинок и слизистых оболочек. Влияние зуда на повседневную деятельность пациентов оценивали с помощью опросника BRS (англ. Behavioral Rating Scores, шкала оценки поведения) на 1-е и 14-е сутки. Показатели психоэмоционального состояния пациентов изучали с помощью дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), шкалы тревоги Гамильтона и шкалы депрессии Гамильтона (англ.

Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A; Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D), параметры которых регистрировали также на 1-е и 14-е сутки.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы SPSS v.26.0 (IBM, Чикаго, США). Описательная статистика нормально распределенных данных производилась с использованием среднего арифметического и стандартного отклонения, а данных, не подчиняющихся нормальному закону, – с использованием медианы (Me) и межквартильного диапазона (Q25–Q75). Соответствие распределения нормальному закону проверялось тестом Колмогорова – Смирнова. Средние сравнивали с помощью непараметрических критериев: между двумя независимыми выборками – с использованием U-теста Манна – Уитни, между двумя связанными выборками – критерия знаковых рангов Уилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.



Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 89 от 26.06.2020).

Результаты

На фоне проведенной терапии у больных основной группы был отмечен более выраженный благоприятный эффект практически по всем применяемым оценочным шкалам и индексам, в отличие от пациентов группы сравнения (рис. 1, 2, таблица). Все пациенты основной группы хорошо переносили лечение, побочных эффектов не наблюдалось. В то же время в группе сравнения 19 (65,7%) человек на протяжении курса терапии отмечали выраженную седацию, 2 (6,6%) – ухудшение качества сна и 4 (13,3%) предъявляли жалобы на сухость во рту. Однако возникшие побочные эффекты в группе сравнения не послужили поводом для отмены препарата, так как сами больные сообщили, что субъективно чувствуют себя более спокойно.

Показатели ILP в обеих группах до лечения статистически не различались ($p=0,801$) и соответствовали среднетяжелому течению КПЛ. На фоне лечения в основной группе по сравнению с первыми сутками зарегистрировано статистически значимое снижение ILP в 3,25 раза ($p<0,001$), тогда как в группе сравнения – в 2,1 раза ($p<0,001$), при этом межгрупповые различия оказались статистически значимыми ($p=0,004$) (см. таблицу). Отметим: уже к 5-му дню лечения практически у всех пациентов основной группы наблюдали уплощение папул и снижение интенсивности их окраски, в то время как

в группе сравнения такую динамику регистрировали лишь на 7–8-е сутки.

Наряду с положительной клинической картиной дерматоза улучшились и показатели ДИКЖ. Значения этого индекса в обеих группах до лечения были довольно высокими и не различались ($p=0,501$). Согласно полученным результатам (см. таблицу), заболевание оказывало сильное влияние на жизнь больных. На 14-е сутки в основной группе по сравнению с первыми сутками отмечено снижение данных показателей в 2,5 раза ($p<0,001$), тогда как в группе сравнения – в 1,8 раза ($p<0,001$). Сравнение значений ДИКЖ после лечения между группами выявило статистически значимое различие ($p<0,001$), то есть после применения комплексного лечения в сочетании с ТЭС-терапией наблюдалась более выраженная положительная динамика всех составляющих ДИКЖ (см. таблицу, рис. 2).

До проведения терапии все пациенты предъявляли жалобы на зуд различной интенсивности от легкого до умеренного, а при оценке влияния зуда на повседневную жизнь этих больных в зависимости от времени суток с помощью опросника BRS были зафиксированы значения, которые статистически значимо не различались в двух группах ($p=0,521$). После лечения в обеих группах показатели BRS статистически значимо уменьшились ($p<0,001$), но межгрупповые различия не были статистически значимыми ($p=0,485$) (см. таблицу).

При опросе всех обследуемых по шкалам тревоги и депрессии Гамильтона тревога была выявлена у 49 (80,3%), а депрессия – у 43 (70,5%) пациентов. Медиана балла по шкалам тревоги

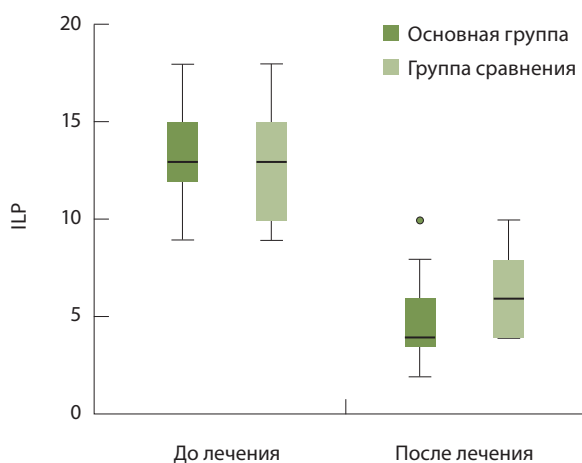


Рис. 1. Показатели ILP (англ. Index Lichen Planus, индекс дерматологического статуса при красном плоском лишае) до и после лечения

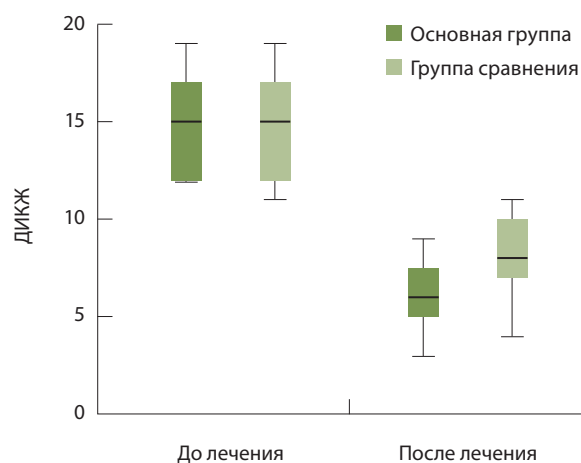


Рис. 2. Показатели дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) до и после лечения

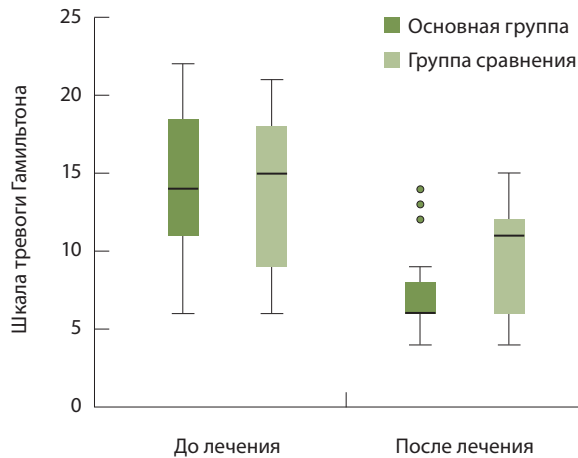


Рис. 3. Показатели шкалы тревоги Гамильтона до и после лечения

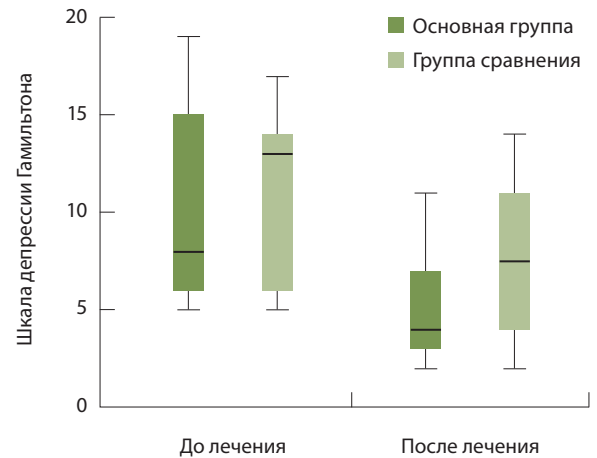


Рис. 4. Показатели шкалы депрессии Гамильтона до и после лечения

и депрессии Гамильтона у пациентов до терапии в обеих группах соответствовала умеренным проявлениям тревоги и депрессии и статистически не различалась ($p=0,301$ и $p=0,493$ соответственно). На фоне лечения в основной группе отмечен более отчетливый благоприятный эффект – уменьшение проявления как тревоги в 2,3 раза ($p<0,001$), так и депрессии в 2 раза ($p<0,001$) по отношению к группе сравнения ($p=0,0021$ и $p=0,006$ соответственно), где тревога снизилась в 1,3 раза ($p<0,001$), а депрессия – в 1,6 раза ($p<0,001$) (см. таблицу; рис. 3, 4).

При осмотре больных через 3 месяца после окончания терапии рецидивы КПЛ в группе сравнения имели место у 10 пациентов (33,3% случаев), тогда как в основной группе – только у 3 (9,6% случаев) ($p<0,001$).

Обсуждение

У пациентов основной группы на фоне комплексного лечения в сочетании с ТЭС-терапией достигнуты более благоприятные результаты. Кроме того, в данной группе все пациенты удовлетворительно переносили лечение, побочных эффектов выявлено не было. Преимущества комплексного лечения в сочетании с ТЭС-терапией отражались в более выраженной положительной динамике в отношении индексов ILP, ДИКЖ, шкал тревоги и депрессии Гамильтона. Практически у всех пациентов основной группы уже к 5-му дню лечения регистрировали уплощение папул и снижение интенсивности их окраски, тогда как в группе сравнения такая динамика наблюдалась лишь на 7–8-е сутки.

У пациентов основной группы к концу лечения отмечалось улучшение общего состояния, нормализация сна, стабилизация эмоционального фона, уменьшение жалоб соматического характера. Подобные положительные эффекты наблюдались при назначении ТЭС-терапии пациентам с атопическим дерматитом [14]. С.В. Баркова, изучавшая клиническую эффективность ТЭС-терапии у больных КПЛ с локализацией процесса только на слизистой оболочке полости рта, отметила, что ТЭС-терапия способствует более интенсивному устранению имеющихся у этих больных психологических и вегетативных дисфункций, которые играют важную роль в возникновении поражений слизистой полости рта и поддержании хронического рецидивирующего течения заболевания [18].

У пациентов, получавших в составе комплексной терапии гидроксизин, также фиксировали положительную динамику изучаемых индексов (ILP, ДИКЖ, шкалы тревоги и депрессии Гамильтона), однако она была менее выраженной. Что касается опросника BRS, динамика этого показателя в группах была сопоставимой.

Наше исследование подтвердило установленную ранее важную роль стресса в развитии КПЛ. Так, А.Т. Mansur и соавт. в своей работе выявили, что пациенты с КПЛ чаще подвергаются стрессовым ситуациям до начала заболевания и страдают от тревоги значительно чаще, чем пациенты с поверхностными грибковыми инфекциями. Те же авторы предложили использовать комплексный подход к терапии КПЛ с применением дерматологических средств в сочетании



с психостабилизирующими методами лечения [21]. В ряде работ других авторов также была выявлена связь стрессовых событий с последующим развитием или усугублением течения данного заболевания [5, 22]. В исследовании B.G.C. Hamprf и соавт. только 48,2% пациентов с КПЛ слизистой оболочки полости рта были психически здоровы, тогда как 21,4% имели незначительные, 5,4% – умеренные и 25% – тяжелые психические расстройства; наряду с этим у пациентов регистрировали обострение КПЛ на фоне эмоционального стресса [23]. Распространенность депрессии у пациентов с КПЛ в предыдущих исследованиях варьировала от 21 до 92% [24–27], что соответствует полученным нами результатам, где тревогу выявили у 49 (80,2%), а депрессию – у 43 (70,5%) пациентов. Причиной таких достаточно высоких показателей тревоги и депрессии в нашем исследовании, вероятнее всего, послужили такие факторы, как распространенность дерматоза, субъективно значимая локализация высыпаний на открытых участках кожных покровов и преобладание в исследовании больных женского пола. Как правило, у женщин отмечаются более интенсивные проявления тревожных и депрессивных расстройств после перенесенного стресса, женщины также чаще имеют повышенную реактивность в ответ на возникновение дерматоза, низкую самооценку и более высокий уровень неудовлетворенности собственным телом [4, 28].

В работе P. López-Jornet и F. Camacho-Alonso показано почти 100% ухудшение качества жизни у пациентов с КПЛ. К.Ф. Хайретдинова и Л.А. супова отметили у 88,7% больных негативное влияние дерматоза на различные аспекты жизни. N. Sawant и соавт. обнаружили нарушение качества жизни у 91% пациентов [5, 29, 30]. Полученные нами данные о снижении ДИКЖ у больных с КПЛ полностью сопоставимы с вышеупомянутыми работами и демонстрируют сильное влияние КПЛ на различные аспекты жизни практически у 100% пациентов. Это связано с большой распространенностью высыпаний, выраженностью субъективных ощущений, наличием высыпаний на открытых участках тела и повышенным психологическим дискомфортом пациентов, который становился причиной ограничений социальной и профессиональной активности.

Заключение

Предложенная комплексная терапия больных КПЛ с включением ТЭС приводила к снижению у них показателей активности кожного процесса в более короткие сроки, чем у пациентов, получавших стандартное лечение. Кроме этого, у пациентов обеих групп отмечалась нормализация показателей психоэмоционального статуса и дерматологического качества жизни, однако в основной группе эти изменения были статистически значимыми. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

М.М. Тлиш – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; П.С. Осмоловская – анализ и интерпретация результатов исследования, написание и редактирование текста, статистическая обработка

данных. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Nicolae I, Matei C, Ene CD, Popa GL, Tampa M. Oxidative Stress in Cutaneous Lichen Planus – A Narrative Review. *J Clin Med*. 2021;10(12):2692. doi: 10.3390/jcm10122692.
2. DeAngelis LM, Cirillo N, McCullough MJ. The immunopathogenesis of oral lichen planus – Is there a role for mucosal associated invariant T cells? *J Oral Pathol Med*. 2019;48(7):552–559. doi: 10.1111/jop.12898.
3. Ioannides D, Vakirlis E, Kemeny L, Marinovic B, Massone C, Murphy R, Nast A, Ronnevig J, Ruzicka T, Cooper SM, Trüeb RM, Pujol Vallverdú RM, Wolf R, Neumann M. European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(7):1403–1414. doi: 10.1111/jdv.16464.
4. Дороженко ИЮ, Снарская ЕС, Шенберг ВГ. Красный плоский лишай и ассоциированные психосоматические расстройства. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;(4): 27–32. [Dorozhenok IYu, Snarskaya ES, Shenberg VG. [Lichen planus and associated psychosomatic disorders]. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* [Bulletin of Dermatology and Venereology]. 2016;(4):27–32. Russian.]
5. Sawant N, Vanjari N, Khopkar U, Adulkar S. A Study of Depression and Quality of Life in Patients of Lichen Planus. *Sci World J*. 2015;(4): 817481. doi: 10.1155/2015/817481.
6. Кубанов АА, Перламутров ЮН, Олисова ОЮ, Чикин ВВ, Минеева АА, Ольховская КБ. Федеральные клинические



- рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов [Интернет]. 2020. Доступно на: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/. [Kubanov AA, Perlamutrov YuN, Olisova OYu, Chikin VV, Mineeva AA, Ol'khovskaya KB. Federal Clinical Guidelines of Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists [Internet]. 2020. Russian. Available from: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/.]
7. Jalenques I, Lauron S, Almon S, Pereira B, D'Incan M, Rondepierre F. Prevalence and Odds of Signs of Depression and Anxiety in Patients with Lichen Planus: Systematic Review and Meta-analyses. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(18):adv00330. doi: 10.2340/00015555-3660.
 8. Nikam B, Jamale V, Hussain AA, Kale MS, Kanumuru P. Assessment of quality of life and depression in patients with lichen planus. *JCR.* 2020;7(14):1226–1229.
 9. Adamo D, Ruoppo E, Leuci S, Aria M, Amato M, Mignogna MD. Sleep disturbances, anxiety and depression in patients with oral lichen planus: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(2):291–297. doi: 10.1111/jdv.12525.
 10. Radwan-Oczko M, Zwyrtek E, Owczarek JE, Szczesniak D. Psychopathological profile and quality of life of patients with oral lichen planus. *J Appl Oral Sci.* 2018;26. doi: 10.1590/1678-7757-2017-0146.
 11. Караваева ТА, Королькова ТН. Психологические механизмы и психосоматические соотношения при различных дерматозах. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(5):7–17. doi: 10.17116/klinderm2018170517. [Karavaeva TA, Korolkova TN. [Psychological mechanisms and psychosomatic relationships in various dermatoses]. *Clinical Dermatology and Venereology.* 2018;17(5):7–16. Russian. doi: 10.17116/klinderm2018170517.]
 12. Пшенникова МГ. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии (лекция 5). В: Морозов ББ, ред. Актуальные проблемы патофизиологии (избранные лекции). М.: Медицина; 2001. с. 220–253. [Pshennikova MG. [The phenomenon of stress. Emotional stress and its role in pathology (Lecture 5)]. In: Morozov BB, editor. *Actual problems of pathophysiology (selected lectures).* Moscow: Meditsina; 2001. p. 220–253. Russian.]
 13. Лебедев ВП, ред. Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования: сборник статей. СПб.; 2009. Т. 3. 392 с.
 14. Силина ЛВ, Яцун СМ. Использование транскраниальной электростимуляции в комплексной терапии акне. Паллиативная медицина и реабилитация. 2009;(1):30–32. [Silina LV, Yatsun SM. [The use of transcranial electrical stimulation in the complex therapy of acne]. *Palliative Medicine and Rehabilitation.* 2009;(1):30–32. Russian.]
 15. Сизова ВЮ, Волчанский ЕИ. Вегетативные и сосудистые изменения у детей с atopическим дерматитом на фоне применения транскраниальной электростимуляции. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2011;1(29):25–27. [Sizova VJu, Volchanskij EI. [Vegetative and vascular changes in children with atopic dermatitis upon transcranial electrostimulation]. *Volgograd Journal of Medical Research.* 2011;1(29):25–27. Russian.]
 16. Савченко ЕС, Назаров РН, Апчел АВ, Патрушев АВ, Павлова НВ. Коррекция психовегетативных расстройств в процессе комплексного лечения больных хроническими дерматозами. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012;3(39):107–111. [Savchenko ES, Nazarov RN, Apchel AV, Patrushev AV, Pavlova NV. [Correction of psychovascular disorders in the course of complex treatment of patients with chronic dermatoses]. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2012;3(39):107–111. Russian.]
 17. Левина ЮВ, Разнатовский КИ. Вегетативно-гормональные нарушения при себорейном дерматите и их коррекция методом транскраниальной электростимуляции ствола мозга. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010;13(2):30–32. doi: 10.17816/dv36407. [Levina YV, Raznatovskiy KI. [Vegetative-hormonal disorders in seborrheic dermatitis and their correction by transcranial electrical stimulation of the brain stem]. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2010;13(2):30–32. doi: 10.17816/dv36407.]
 18. Баркова СВ. Эффективность применения транскраниальной электростимуляции с целью коррекции психофизиологического статуса больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта. Вестник ВолГМУ. 2007;1(21):34–36. [Barkova SV. [The efficiency of the transcranial electrostimulation for correction of psycho-physiological status in patients with oral lichen ruber planus]. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2007;1(21):34–36. Russian.]
 19. Tashiro M, Horikawa E, Mochizuki H, Sakurada Y, Kato M, Inokuchi T, Ridout F, Hindmarch I, Yanai K. *Hum Psychopharmacol.* 2005;20(7):501–509. doi: 10.1002/hup.713.
 20. Orriols L, Luxcey A, Contrand B, Bénard-Larivière A, Pariente A, Gadegbeku B, Lagarde E. Road traffic crash risk associated with prescription of hydroxyzine and other sedating H1-antihistamines: A responsibility and case-cross-over study. *Accid Anal Prev.* 2017;106:115–121. doi: 10.1016/j.aap.2017.05.030.
 21. Mansur AT, Kilic Z, Atalay F. Psychological evaluation of patients with cutaneous lichen planus. *Dermatol Psychosomat.* 2004;5:132–136. doi: 10.1159/000081157.
 22. Manolache L, Seceleanu-Petrescu D, Benea V. Lichen planus patients and stressful events. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(4):437–441. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02458.x.
 23. Hampf BGC, Malmström MJ, Aalberg VA, Hannula JA, Vikkula J. Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987;63(4):429–432. doi: 10.1016/0030-4220(87)90254-4.
 24. Akay A, Pekcanlar A, Bozdogan KE, Altintas L, Karaman A. Assessment of depression in subjects with psoriasis vulgaris and lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(4):347–352. doi: 10.1046/j.1468-3083.2002.00467.x.
 25. Lundqvist EN, Wahlin YB, Bergdahl M, Bergdahl J. Psychological health in patients with genital and oral erosive lichen planus. *J EADV.* 2006;20(6):661–666. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01559.x.
 26. Prasad Hiremutt DR, Mhapuskar AA, Singh P, Gupta N. Comparison of Anxiety and Depression Scores in Patients with Oral Lichen Planus and Normal Individuals. *J Int Clin Dent Res Organ.* 2020;12:140–147. doi: 10.4103/jicdro.jicdro_42_19.
 27. Тиунова НВ, Лукиных ЛМ. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта (этиология, патогенез, клиника, современные методы лечения). Н. Новгород: НижГМА; 2013. 116 с. [Tiunova NV, Lukinykh LM. [Lichen planus of the oral mucosa (etiology, pathogenesis, clinical picture, modern methods of treatment)]. *Nizhny Novgorod: NGMA;* 2013. 116 p. Russian.]
 28. Nolen-Hoeksema S. Gender differences in depression. *Cur Direct Psychol Sci.* 2001;10(5):173–176. doi: 10.1111/1467-8721.00142.
 29. Хайретдинова КФ, Юсупова ЛА. Коморбидные тревожные и депрессивные расстройства у больных красным плоским лишаем с учетом гендерных различий. Лечащий врач. 2016;(11):34. [Hayretdinova KF, Yusupova LA. [Comorbid anxiety and depressive disorders in patients with lichen planus, taking into account gender differences] *Lechaschi Vrach. [Consulting Physician].* 2016;(11):34. Russian.]
 30. López-Jornet P, Camacho-Alonso F. Quality of life in patients with oral lichen planus. *J Eval Clin Pract.* 2010;16(1):111–113. doi: 10.1111/j.1365-2753.2009.01124.x.



Optimization of therapy in patients with lichen ruber planus by means of cranial electrotherapy stimulation

M.M. Tlish¹ • P.S. Osmolovskaya¹

Rationale: Taking into account the significance of psychogenic factor in the onset of lichen planus, its correction is advisable. Transcranial electric stimulation is promising, given its autonomous regulating, analgesic, antipruritic, reparative and regenerative, and immunomodulatory effects, in addition to the anti-stress one.

Aim: To assess the effectiveness of the combination therapy including cranial electrotherapy stimulation (CES) with lichen ruber planus.

Materials and methods: This was an open label, prospective, comparative study in 61 patients with common typical form of lichen ruber planus (39 (63%) women and 22 (37%) men) aged 18 to 74 years (mean age 41 ± 14.29 years). The duration of the disease was 11.88 ± 10.15 months (range, 1 to 42 months). The patients were adaptively randomized into two groups of similar gender distribution, age, and disease duration. The patients in the comparison group ($n=30$) were treated conventionally in accordance with the Federal Clinical Guidelines (chloroquine, hydroxyzine, topical corticosteroids). The main group ($n=31$) was administered similar therapy; however, instead of hydroxyzine, CES was performed. The duration of in-patient treatment in both groups was 14 days, with the follow-up lasting for up to 3 months. The results of treatment were assessed by dynamics of pathological changes of the skin (Index of Lichen Planus, ILP), impact of dermatosis on various domains of the patient's life (Dermatology Life Quality Index, DLQI), changes in psychological status (Hamilton Anxiety Scale and Hamilton Depression Scale). In addition, the impact of pruritus on the patients' daily activities was assessed by Behavioral Rating Scores questionnaire (BRS).

Results: At baseline, there were no significant differences between the groups in ILP ($p=0.801$), DLQI ($p=0.501$), BRS ($p=0.521$), Hamilton Anxiety

Scale ($p=0.301$), and Hamilton Depression Scale ($p=0.493$). At the end of treatment, ILP in the CES group decreased 3.25-fold ($p<0.001$), whereas in the group treated with conventional therapy the decrease was 2.1-fold ($p<0.001$); DLQI decreased 2.5-fold ($p<0.001$) and 1.8-fold ($p<0.001$), respectively. The corresponding decreases of Hamilton Anxiety Scale in the treatment groups were 2.3-fold and 1.3-fold, respectively, and those in Hamilton Depression Scale – 2-fold and 1.6-fold, respectively (all $p<0.001$). In addition, statistically significant intergroup differences were found for ILP ($p=0.04$), DLQI ($p<0.001$), Hamilton Anxiety and Depression scale scores ($p=0.021$ and $p=0.006$, respectively). As for the BRS changes, in both groups there was an equally significant ($p<0.001$) decrease, but the intergroup differences were not statistically significant ($p=0.485$).

Conclusion: The proposed combination therapy of patients with lichen ruber planus including CES has led to a decrease in the indicators of the skin process activity within a shorter time period than in the patients under conventional treatment. In addition, the patients of both groups showed normalization of psychological parameters and improvement in dermatological quality of life; however, only in the CES group, these changes were significant.

Key words: lichen ruber planus, cranial electrotherapy stimulation, hydroxyzine

For citation: Tlish MM, Osmolovskaya PS. Optimization of therapy in patients with lichen ruber planus by means of cranial electrotherapy stimulation. Almanac of Clinical Medicine. 2021;49(8):516–524. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-046.

Received 1 September 2021; revised 28 October 2021; accepted 29 October 2021; published online 9 November 2021

Marina M. Tlish – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Dermatology and Venereology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>

Polina S. Osmolovskaya – Assistant, Chair of Dermatology and Venereology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6764-0796>

✉ 4 Mitrofana Sedina ul., Krasnodar, 350063, Russian Federation. Tel.: +7 (961) 818 13 97. E-mail: osmolovskaya_polina@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

M.M. Tlish, the study concept and design, analysis and interpretation of the study results, text editing, approval of the final version of the manuscript; P.S. Osmolovskaya, analysis and interpretation of the study results, text writing and editing; statistical analysis. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹ Kuban State Medical University; 4 Mitrofana Sedina ul., Krasnodar, 350063, Russian Federation



Оригинальная статья

Эффективность узкополосной фототерапии в лечении различных форм псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв

Гуреева М.А.¹ • Молочков А.В.¹ • Баграмова Г.Э.¹ • Сипкин М.С.¹ • Карзанов О.В.²

Актуальность. Ладонно-подошвенные формы псориаза отличаются торпидным течением и устойчивостью к традиционно применяющимся методам системной терапии. При лечении пациентов с диагнозом псориаза в комплексе терапевтических мероприятий принято рассматривать физиотерапию в целом и фототерапию в частности как методы адъювантного лечения. Интерес представляет возможность применения фототерапии в качестве основной терапевтической стратегии при ограниченных формах псориаза, в том числе при его ладонно-подошвенной локализации.

Цель – оценить эффективность, безопасность и переносимость узкополосной фототерапии (UVB 311 нм) в комплексном лечении различных форм псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв в сравнении с традиционно применяющейся терапией.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 77 пациентов, госпитализированных в дерматологический стационар для лечения различных форм псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв. Основную группу составили 42 пациента, получавших комплексную терапию, в состав которой помимо топических кортикостероидов, гепатопротекторов и антигистаминных средств была включена узкополосная фототерапия с использованием фототерапевтического оборудования Dermalight 500-1 (Dr. Hönle Medizintechnik GmbH, Германия). Начальные дозы облучения устанавливали без определения минимальной эритемной дозы,

в зависимости от фототипа кожи пациента, в соответствии с рекомендациями изготовителя медоборудования. Увеличение дозы при каждом последующем сеансе соответствовало 0,06–0,3 Дж/см². Сеансы проводили 5 раз в неделю, на курс 14–21 сеанс. Кумулятивная доза в среднем составляла 22,8 Дж/см². В группу сравнения вошли 35 пациентов, сопоставимых по полу, возрасту и тяжести псориаза, получавших аналогичную терапию, но без назначения узкополосной фототерапии. Эффективность терапии оценивали по изменению индекса тяжести ладонно-подошвенного псориаза PPPASI. Клинические результаты лечения оценивали на 10-й день после окончания полного курса терапии.

Результаты. В результате проведенной терапии серьезных побочных эффектов выявлено не было. В группе пациентов с диагнозом вульгарного псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв, получавших узкополосную фототерапию, снижение PPPASI было более выраженным, чем у пациентов, лечившихся только стандартными методами (U-test, $p=0,015$): снижение индекса PPPASI на 50% и более отмечено у 83,3% (25/30) и у 60% (15/25) соответственно. Среди пациентов с ладонно-подошвенным пустулезным псориазом достигнуть критериев клинической эффективности удалось у 66,6% (8/12) в группе получавших комплексное лечение с фототерапией и у 40% (4/10) пациентов в группе контроля. Различия в распределении этих пациентов по уровням достижения ремиссии в зависимости от лечения не были статистически значимыми (U-test, $p=0,123$).

Заключение. Показана эффективность узкополосной фототерапии UVB 311 нм в лечении больных псориазом с преимущественным поражением ладоней и подошв. Полученные данные позволяют рекомендовать включение узкополосной фототерапии UVB 311 нм с достижением средней кумулятивной дозы 22,8 Дж/см² в стандартный комплекс терапии пациентов с диагнозом вульгарного псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв в качестве не только адъювантной методики, но и основной терапевтической стратегии. Место узкополосной фототерапии UVB 311 нм в лечении ладонно-подошвенного пустулезного псориаза, как и режимы дозирования облучения, а также определение необходимых сроков динамического наблюдения пациентов – предмет дальнейших исследований.

Ключевые слова: вульгарный псориаз, ладонно-подошвенный пустулезный псориаз, узкополосная фототерапия, UVB 311 нм

Для цитирования: Гуреева МА, Молочков АВ, Баграмова ГЭ, Сипкин МС, Карзанов ОВ. Эффективность узкополосной фототерапии в лечении различных форм псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв. Альманах клинической медицины. 2021;49(8):525–532. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-068.

Поступила 31.08.2021; доработана 18.11.2021; принята к публикации 30.12.2021; опубликована онлайн 02.02.2022



Псориаз – системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами [1].

Поражение ладоней и подошв отмечается как при вульгарном псориазе, так и при его пустулезных формах. Вульгарный псориаз с преимущественным поражением ладоней и подошв встречается в 3% всех случаев псориаза [2]. Заболевание характеризуется хроническим и рецидивирующим течением [3]. В качестве первичного поражения обычно наблюдаются бляшки ярко-красного цвета, возвышающиеся над поверхностью кожи с плотно прилегающими, трудно отделяемыми чешуйками желтого или серого цвета [4]. У пациентов также регистрируют псориазические высыпания на других частях тела и поражение ногтей пластин.

Ладонно-подошвенный пустулезный псориаз или ладонно-подошвенный пустулез поражает ладони и/или подошвы и характеризуется высыпаниями в виде стерильных пустул на эритематозно-сквамозном фоне [5]. Распространенность данного заболевания в популяции колеблется от 0,01 до 0,05% [6]. В литературе идет дискуссия, считать ли ладонно-подошвенный пустулезный псориаз и ладонно-подошвенный пустулез одним заболеванием. Если поражение ограничивается областью ладоней и подошв, принято употреблять термин «ладонно-подошвенный пустулез»; если высыпания имеются на других участках тела – «ладонно-подошвенный пустулезный псориаз». Однако, учитывая наличие генетических различий между вульгарным псориазом и ладонно-подошвенным пустулезом, многие авторы поддерживают концепцию, согласно которой ладонно-подошвенный пустулез признается отдельным заболеванием [7, 8].

В терапии псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв применяются наружные средства в виде топических кортикостероидов, синтетических аналогов метаболитов витамина D3, ретиноидов. Системно применяются ретиноиды, преимущественно ацитретин; в некоторых случаях, в основном при сопутствующем псориазическом артрите, используют

Гуреева Марина Александровна – ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института¹

Молочков Антон Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>

Баграмова Гаянэ Эрнстовна – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>

Сипкин Михаил Сергеевич – ординатор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института¹

Карзанов Олег Валерьевич – канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6176-1394>
✉ 121596, г. Москва, ул. Говорова, 13–43, Российская Федерация. E-mail: dr_karzanov@mail.ru

иммуносупрессивные средства, такие как циклоспорин А и метотрексат [5]. Эффективность наружной терапии, как правило, недостаточная, а системная терапия часто сопровождается побочными, нежелательными эффектами и имеет ограничения у пациентов с сопутствующей патологией. Таким образом, поиск и внедрение новых эффективных и безопасных методик терапии различных форм псориаза с поражением ладоней и подошв по-прежнему актуальны.

Большое распространение при лечении данной патологии получили методы фототерапии. Чаще других применяют PUVA-терапию, узкополосную UVB-терапию (311 нм), а также UVA1-терапию (терапия дальним длинноволновым ультрафиолетовым излучением 340–400 нм). Узкополосная UVB-терапия 311 нм была предложена в 80-х гг. прошлого века. Метод разработан в результате исследований J.A. Parrish, установившего, что оптимальный диапазон излучения для псориаза соответствует 296–313 нм, а диапазон 310–313 нм имеет наилучший профиль безопасности [9]. Узкополосная UVB 311 нм характеризуется иммунорегуляторным действием, снижая количество провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-23). ИЛ-6 и ИЛ-23 активируют STAT3, который повышает экспрессию транскрипционных факторов RORγt и RORγ, в свою очередь, усиливающих экспрессию основных цитокинов Th-17 (ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-21 и ИЛ-22) [10, 11]. Излучение UVB 311 нм способно индуцировать апоптоз, вероятно, посредством снижения экспрессии сурвивина – белка, относящегося к семейству ингибиторов апоптоза, который подавляет активацию каспазы-3 [12]. Метод также влияет на ингибирование пролиферации кератиноцитов путем увеличения эпидермальной экспрессии GATA3. В коже GATA3 необходим для правильного формирования эпидермального барьера, регуляции дифференцировки эпидермиса посредством активации калликреина-1 [13, 14].

Учитывая торпидность течения большинства случаев различных форм псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв, устойчивость поражений с локализацией на ладонях и подошвах к традиционно применяющейся местной терапии кортикостероидными средствами, а также высокий профиль безопасности селективной терапии UVB 311 нм, представляется целесообразным оценить эффективность этого метода в комплексном лечении таких пациентов.

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

² АО «Ильинская больница»; 143421, Московская область, г.о. Красногорск, дер. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2/2, Российская Федерация



Традиционно в комплексе терапевтических мероприятий при лечении пациентов с диагнозом псориаза физиотерапия, в том числе и фототерапия, рассматривается как метод адъювантной терапии. Представляется интересным изучить возможность применения фототерапии как основной терапевтической стратегии при ограниченных формах псориаза, в частности его ладонно-подошвенной локализации.

Целью нашей работы была оценка эффективности, безопасности и переносимости узкополосной фототерапии в комплексном лечении различных форм псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв в сравнении с традиционно применяющейся терапией.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ материалов медицинской документации (медицинских карт) 77 пациентов с установленными диагнозами различных форм псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв, находившихся на стационарном лечении в отделении дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в течение 2020–2021 гг.

В целях анализа пациенты были распределены по группам в зависимости от факта присоединения к комплексной терапии UVB 311 нм. Основную группу (больные, получавшие фототерапию) составили 30 пациентов с вульгарным псориазом с преимущественным поражением ладоней и подошв и 12 пациентов с ладонно-подошвенным пустулезным псориазом. Среди пациентов с вульгарным псориазом было 8 мужчин и 22 женщины в возрасте от 25 до 67 лет. У 18 пациентов кожный процесс был распространенным и локализовался на коже ладоней, подошв и других участках тела. У 12 кожный процесс локализовался исключительно в области ладоней и подошв. Тяжесть состояния оценивалась в соответствии с индексом тяжести ладонно-подошвенного псориаза PPPASI [15], который находился в пределах от 6,8 до 14,8 ед., в среднем составлял $12,4 \pm 2,4$. Перед началом лечения узкополосной фототерапией определяли фототип кожи: у 12 пациентов был определен II фототип, у 18 – III фототип. Среди пациентов основной группы с ладонно-подошвенным пустулезным псориазом было 7 женщин и 5 мужчин в возрасте от 26 до 42 лет. Индекс PPPASI варьировал от 14,2 до 26,5, в среднем был $21,4 \pm 4,8$. У 8 пациентов был II фототип, у 4 – III фототип. Все пациенты основной группы (независимо от формы псориаза) получали фототерапию в составе

комплексной терапии, которая включала топические кортикостероиды, гепатопротекторы, антигистаминные средства.

Группу сравнения составили 25 пациентов с вульгарным псориазом с преимущественным поражением ладоней и подошв (индекс PPPASI варьировал от 4,1 до 15,4, в среднем составил $12 \pm 2,6$), а также 10 пациентов с ладонно-подошвенным пустулезным псориазом (индекс PPPASI – от 13,3 до 26,7, в среднем – $20,3 \pm 3,9$), сопоставимых по полу, возрасту и тяжести псориаза с пациентами основной группы и получавших аналогичное лечение, но без назначения узкополосной фототерапии.

Критерием эффективности проводимой терапии считали снижение индекса PPPASI на 50% и более. Клинические результаты лечения оценивали по материалам медицинской документации на 10-й день после окончания полного курса терапии.

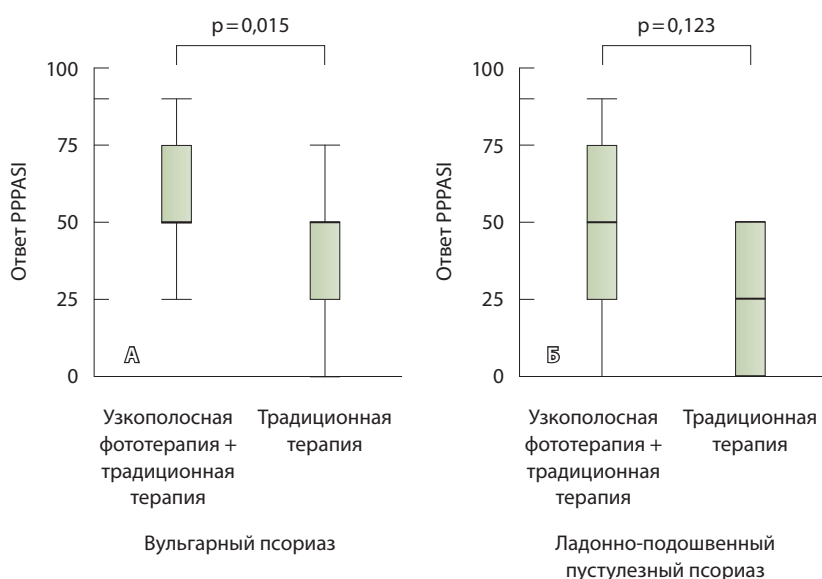
Все пациенты основной группы получали узкополосную фототерапию с использованием фототерапевтического оборудования Dermalight 500-1 (Dr. Hönle Medizintechnik GmbH, Германия). Начальные дозы облучения устанавливали без определения минимальной эритемной дозы, в зависимости от фототипа кожи пациента, в соответствии с рекомендациями изготовителя медицинского оборудования. Увеличение дозы при каждом последующем сеансе соответствовало $0,06–0,3$ Дж/см². Сеансы проводили 5 раз в неделю, на курс – 14–21 сеанс. Кумулятивная доза в среднем составляла $22,8$ Дж/см². Безопасность терапии оценивали по выраженности местной фототоксической реакции после каждой проведенной процедуры. Переносимость терапии оценивали после окончания полного курса лечения.

При госпитализации в дерматологический стационар пациенты подписывали информированное согласие на участие в научных программах клиники, дающее право на обезличенную обработку данных. В связи с особенностями дизайна исследования (обработка ретроспективных данных пациентов в деперсонифицированной форме) этическая экспертиза протокола исследования не проводилась.

Статистический анализ выполняли в программе IBM SPSS Statistics v25 (IBM Corp., США). Описательную статистику для порядковых и качественных переменных рассчитывали в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот, для количественных – в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений. Сравнение порядковых переменных проводили с помощью

**Таблица 1.** Динамика клинической картины пациентов с вульгарным псориазом с преимущественным поражением ладоней и подошв в зависимости от проводимой терапии

Вид терапии	Клиническая эффективность, абс. (%)					Значение p (U-test)
	Без эффекта	PPPASI 25%	PPPASI 50%	PPPASI 75%	PPPASI 90%	
Узкополосная фототерапия в сочетании с традиционной терапией	2 (6)	3 (10)	13 (43)	10 (33)	2 (6)	0,015
Традиционная терапия	6 (24)	4 (16)	11 (44)	4 (16)	–	

**Рис. 1.** Ответ PPPASI у пациентов с вульгарным псориазом с преимущественным поражением ладоней и подошв (А) и с ладонно-подошвенным пустулезным псориазом (Б) в зависимости от терапии

критерия Манна – Уитни. Уровень ошибки первого рода (α) был установлен равным 0,05. Нулевые гипотезы отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Группа вульгарного псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв

У больных основной группы с вульгарным псориазом с преимущественным поражением ладоней и подошв, получавших комплексную терапию с включением UVB 311 нм, в процессе проводимой терапии значимых побочных эффектов и осложнений выявлено не было. Довольно часто после 3–4-го сеанса отмечалось усиление гиперемии – в 17 случаях (56%), усиление зуда – в 13 случаях (43%), что не требовало отмены проводимой терапии.

Клинические результаты лечения пациентов с вульгарным псориазом приведены в табл. 1. В целом критерии эффективности были достигнуты

у 25 (83,3%) пациентов основной группы. В группе сравнения положительная динамика от проводимой терапии была менее выраженной (U-test, $p=0,015$) (рис. 1). Критерии эффективности были достигнуты у 15 (60%) пациентов. Терапия оказалась неэффективной у 6 (24%) пациентов (см. табл. 1).

Необходимо отметить, что у 8 пациентов основной группы с диагнозом вульгарного псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв фототерапия была назначена как адъювантный метод после одного или нескольких курсов неэффективной традиционной терапии с применением системной терапии и местных кортикостероидных препаратов (см. клинический пример).

Клинический пример

Больная Р. 1965 г.р. страдает псориазом в течение 40 лет. Лечилась самостоятельно смягчающими кремами, с незначительным положительным эффектом. В 2020 г. без видимых причин отметила ухудшение – увеличение высыпаний в размере, распространение на правую ладонь. Обратилась к дерматовенерологу по месту жительства, который установил диагноз псориаза. Получала лечение топическими глюкокортикостероидами и 2% салициловой мазью с улучшением. Отмечает сезонность в течении кожного процесса – обострения в осенне-зимний период, улучшение в летний.

В январе 2021 г. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции больная отметила обострение псориаза в виде увеличения в размере высыпаний на коже ладоней, а также впервые появившихся высыпаний на коже стоп, которые сопровождались шелушением и зудом. По поводу обострения заболевания была госпитализирована в дерматовенерологический стационар. Получала лечение гепатопротекторами, антигистаминными препаратами и топическими глюкокортикостероидами без выраженной клинической динамики.

В связи с недостаточной эффективностью к лечению была присоединена узкополосная фототерапия.



Рис. 2. Больная Р. до лечения: **А** – очаговый гиперкератоз на фоне эритемы и инфильтрата с четкими границами на стопе; **Б** – инфильтративно-гиперкератотический очаг с четкими границами в центральной зоне ладони

Получаемое лечение – UVB 311 нм в комбинации с топическими глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами. Проведено 16 сеансов фототерапии. Начальная доза 0,144 Дж/см². Фототерапия проводилась 5 дней в неделю. До начала лечения с применением UVB 311 нм индекс PPPASI составлял 11,4, индекс качества жизни DLQI – 22 (рис. 2). Сразу после начала лечения с применением узкополосной фототерапии пациентка отметила улучшение в виде уменьшения зуда и повышения эластичности кожи. После 4-го сеанса фототерапии UVB 311 нм отмечено усиление гиперемии на местах облучения, разрешившееся самостоятельно через 24 часа. После 16 сеансов фототерапии наблюдалась выраженная клиническая динамика – уменьшение PPPASI на 60,5%. Пациентка выписана с индексом PPPASI 4,5, DLQI – 8 (рис. 3).

Группа ладонно-подошвенного пустулезного псориаза

В основной группе у больных с ладонно-подошвенным пустулезным псориазом не было констатировано значимых побочных эффектов и осложнений проводимой терапии. Как и у больных с вульгарным псориазом этой группы,



Рис. 3. Больная Р. после 16-го сеанса фототерапии UVB 311 нм: **А** – полное разрешение патологического процесса на стопе; **Б** – на месте очага остается минимально выраженная застойная эритема

у большинства пациентов после 3–4-го сеанса фототерапии регистрировали усиление гиперемии – в 10 случаях (83,3%), усиление зуда – в 7 случаях (58%). Несмотря на то что отмены проводимой терапии не потребовалось, реакция обострения у пациентов с ладонно-подошвенным пустулезным псориазом была более выражена и продолжалась значительно дольше, чем у больных с вульгарным псориазом. В целом критерии эффективности были достигнуты у 8 (66,6%) пациентов (табл. 2).

В группе сравнения динамика клинической картины была менее выраженной, различия в распределении этих пациентов по уровням достижения ремиссии в зависимости от лечения не были статистически значимыми (U-test, $p=0,123$) (см. рис. 1). При этом критерии эффективности были достигнуты лишь у 4 из 10 пациентов (40%).

Пустулезный псориаз в целом и его ограниченные формы в частности имеют более торпидное течение и часто характеризуются устойчивостью к проводимой терапии. Ниже приводим клинический пример торпидного неуклонно прогрессирующего течения пустулезного псориаза ладоней и подошв.

Таблица 2. Динамика клинической картины пациентов с ладонно-подошвенным пустулезным псориазом в зависимости от проводимой терапии

Вид терапии	Клиническая эффективность, абс. (%)					Значение p (U-test)
	Без эффекта	PPPAI 25%	PPPAI 50%	PPPAI 75%	PPPAI 90%	
Узкополосная фототерапия в сочетании с традиционной терапией	2 (16)	2 (16)	4 (33)	3 (25)	1 (8)	0,123
Традиционная терапия	3 (30)	3 (30)	4 (40)	–	–	



Рис. 4. Больная М.: **А** – до лечения: выраженный инфильтративный очаг на подошвенной поверхности стопы с гиперкератозом и мелкими пустулами; **Б** – после 20-го сеанса фототерапии UVB 311 нм сохраняется очаг инфильтрации в центральной зоне подошвы, по периферии очага – застойная эритема, гиперкератоз и пустулы полностью разрешились

Клинический пример

Больная М. 1970 г.р. страдает ладонно-подошвенным пустулезным псориазом в течение 3 лет. Неоднократно лечилась у дерматолога по месту жительства, получала топические глюкокортикостероиды, гепатопротекторы, витамины с незначительным эффектом. Отмечает неуклонно прогрессирующее течение без ремиссий. В связи с неэффективностью проводимой терапии в дерматологическом стационаре было начато лечение с применением узкополосной фототерапии UVB 311 нм.

До начала лечения с применением узкополосной фототерапии индекс PPPASI составил 18,6, индекс качества жизни DLQI – 26 (рис. 4А). Было проведено 20 сеансов UVB-терапии 311 нм. Начальная доза 0,144 Дж/см². Фототерапия выполнялась 5 дней в неделю. Через 2 дня после начала фототерапии пациентка отметила улучшение в виде уменьшения зуда и повышения эластичности кожи. После 4-го сеанса фототерапии UVB 311 нм отмечено усиление гиперемии на местах облучения, появление единичных пустул. В последующем регистрировали положительную динамику в виде уменьшения гиперемии, инфильтрации в очагах, прекращения появления пустул. После 20 сеансов фототерапии клиническая динамика была выраженной (рис. 4Б) – ответ PPPASI 75% (пациентка выписана с индексом PPPASI 3,8).

Обсуждение и заключение

Сегодня фототерапия псориаза считается во многом решенной проблемой. Эффективность фототерапии различных форм псориаза в регрессирующей стадии не вызывает сомнений [16].

Основной стратегией фототерапии ограниченных форм псориаза, в том числе при прогрессировании процесса, признан эксимерный лазер (излучение UVB 308 нм) [17], однако широкое внедрение данного метода в клиническую практику ограничивает высокая стоимость оборудования. Применение узкополосной фототерапии (UVB 311 нм) при прогрессировании патологического процесса даже ограниченных форм псориаза на данный момент не рекомендуется, хотя и не противопоказано.

Псориаз с преимущественным поражением ладоней и подошв представляет собой не только лечебную, но и научную проблему: активно обсуждаются теории патогенеза ладонно-подошвенного пустулезного псориаза и вульгарного псориаза с преимущественным поражением ладоней и подошв. Пока не существует единого мнения относительно общности механизмов развития этих патологических состояний или различий в их развитии. Данные, полученные нами в ходе настоящего исследования, показывают достаточно выраженные различия динамики патологического процесса на фоне UVB-терапии 311 нм у пациентов с вульгарным псориазом с преимущественным поражением ладоней и подошв и с ладонно-подошвенным пустулезным псориазом. Примененная нами схема терапии с продолжительностью периода наблюдения 10 дней после окончания курса представляется абсолютно достаточной в случаях вульгарного псориаза и, по-видимому, может быть рекомендована у таких пациентов не только в качестве адъювантной терапии, но и как основа терапевтической стратегии в прогрессирующую стадию заболевания. При ладонно-подошвенном пустулезном псориазе на фоне проведенного курса фототерапии достижение клинического эффекта может быть значительно более пролонгированным из-за более выраженного воспалительного компонента (неизбежного на фоне пустулизации); кроме того, нами отмечена выраженная реакция обострения на первые процедуры фототерапии. Вместе с тем выраженная воспалительная реакция после процедуры рассматривается некоторыми авторами в качестве прогностического фактора клинической эффективности фототерапии [18]. С учетом вышеизложенного результаты, полученные нами после UVB-терапии 311 нм у больных с ладонно-подошвенным пустулезным псориазом, возможно, должны быть оценены в более отсроченные от воздействия периоды, что, к сожалению, было невозможно при выбранном дизайне исследования.



Представляется целесообразным продолжить исследование использования фототерапии при пустулезном псориазе с пролонгированием периода наблюдения после окончания курса фототерапии, применением большего количества процедур (и, как следствие, увеличением суммарной дозы UVB) или сочетанием

фототерапии с системными средствами, нормализующими пролиферативные и дискератотические расстройства. Изучение эффективности фототерапии в группе пациентов с ладонно-подошвенным пустулезным псориазом планируется продолжить в формате проспективного исследования. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Московской области, тема «Разработка лечебно-диагностических алгоритмов у больных хроническими заболеваниями кожи с использованием методов неинвазивной оптической спектрометрии, метода ультрафиолетового облучения, фотобиомодуляции и фотодинамической терапии».

Конфликт интересов

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

Участие авторов

М.А. Гуреева – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; А.В. Молочков – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Г.Э. Баграмова – формирование групп

пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; М.С. Сипкин – разработка дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; О.В. Карзанов – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с псориазом [Интернет]. М.; 2015. Доступно на: https://cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi. [Federal clinical guidelines for the management of patients with psoriasis [Internet]. Moscow; 2015. Russian. Available from: https://cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi.]
2. Engin B, Aşkın Ö, Tüzün Y. Palmoplantar psoriasis. Clin Dermatol. 2017;35(1):19–27. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.09.004.
3. Eriksson MO, Hagforsen E, Lundin IP, Michaëls-son G. Palmoplantar pustulosis: a clinical and immunohistological study. Br J Dermatol. 1998;138(3):390–398. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02113.x.
4. Raposo I, Torres T. Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: Current Treatment and Future Prospects. Am J Clin Dermatol. 2016;17(4):349–358. doi: 10.1007/s40257-016-0191-7.
5. Misiak-Galazka M, Zozula J, Rudnicka L. Palmoplantar pustulosis: Recent advances in etiopathogenesis and emerging treatments. Am J Clin Dermatol. 2020;21(3):355–370. doi: 10.1007/s40257-020-00503-5.
6. Mrowietz U, van de Kerkhof PC. Management of palmoplantar pustulosis: do we need to change? Br J Dermatol. 2011;164(5):942–946. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10233.x.
7. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, Hagforsen E, Michaëls-son G, Evans J, Munro M, Veal C, Allen M, Leman J, David Burden A, Kirby B, Connolly M, Griffiths CE, Trembath RC, Kere J, Saarialho-Kere U, Barker JN. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. J Invest Dermatol. 2003;120(4):627–632. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12094.x.
8. Brunasso AM, Puntoni M, Aberer W, Delfino C, Fancelli L, Massone C. Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmoplantar plaque psoriasis and palmoplantar pustulosis: a case series study. Br J Dermatol. 2013;168(6):1243–1251. doi: 10.1111/bjd.12223.
9. Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. J Invest Dermatol. 1981;76(5):359–362. doi: 10.1111/1523-1747.ep12520022.
10. Rácz E, Prens EP, Kurek D, Kant M, de Ridder D, Mourits S, Baerveldt EM, Ozgur Z, van Ijcken WF, Laman JD, Staal FJ, van der Fits L. Effective treatment of psoriasis with narrow-band UVB phototherapy is linked to suppression of the IFN and Th17 pathways. J Invest Dermatol. 2011;131(7):1547–1558. doi: 10.1038/jid.2011.53.
11. Nurieva RI, Chung Y, Hwang D, Yang XO, Kang HS, Ma L, Wang YH, Watowich SS, Jetten AM, Tian Q, Dong C. Generation of T follicular helper cells is mediated by interleukin-21 but independent of T helper 1, 2, or 17 cell lineages. Immunity. 2008;29(1):138–149. doi: 10.1016/j.immuni.2008.05.009.
12. Nagui NA, Abdel Hay RM, Rashed LA. Effect of narrow band ultraviolet B on survival in psoriatic skin lesions. Eur J Dermatol. 2011;21(6):866–869. doi: 10.1684/ejd.2011.1496.
13. Reich A, Mędrak K. Effects of narrow band UVB (311 nm) irradiation on epidermal cells. Int J Mol Sci. 2013;14(4):8456–8466. doi: 10.3390/ijms14048456.
14. Rácz E, Kurek D, Kant M, Baerveldt EM, Florencia E, Mourits S, de Ridder D, Laman JD, van der Fits L, Prens EP. GATA3 expression is decreased in psoriasis and during epidermal regeneration; induction by narrow-band UVB and IL-4. PLoS One. 2011;6(5):e19806. doi: 10.1371/journal.pone.0019806.
15. Bhushan M, Burden AD, McElhone K, James R, Vanhoutte FP, Griffiths CE. Oral lixarozole in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Dermatol. 2001;145(4):546–553. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04411.x.
16. Yanovsky RL, Huang KP, Buzney EA. Optimizing Narrowband UVB Phototherapy Regimens for Psoriasis. Dermatol Clin. 2020;38(1):1–10. doi: 10.1016/j.det.2019.08.001.
17. Круглова ЛС, Пониц ЕС. Дифференцированное применение фототерапии при псориазе. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2015;14(6):41–47. [Kruglova LS, Ponich ES. [The differential application of phototherapy for the treatment of psoriasis]. Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation. 2015;14(6):41–47. Russian.]
18. Montero-Vilchez T, Martinez-Lopez A, Sierra-Sanchez A, Soler-Gongora M, Jimenez-Mejias E, Molina-Leyva A, Buendia-Eisman A, Arias-Santiago S. Erythema Increase Predicts Psoriasis Improvement after Phototherapy. J Clin Med. 2021;10(17):3897. doi: 10.3390/jcm10173897.



Efficacy of narrowband phototherapy in the treatment of different forms of psoriasis with the predominant affection of palms and soles

M.A. Gureeva¹ • A.V. Molochkov¹ • G.E. Bagramova¹ •
M.S. Sipkin¹ • O.V. Karzanov²

Background: Palmar-plantar psoriasis is characterized by a torpid course and resistance to conventional systemic treatments. Phototherapy is usually considered as an adjuvant treatment of a patient with psoriasis. The potential use of phototherapy as a basic treatment strategy in limited psoriasis, including its plantar-palmar localization, could be of interest.

Aim: To study the efficacy, safety and tolerability of the narrowband phototherapy (UVB 311 nm) in the treatment of different forms of psoriasis with predominant palmar-plantar involvement.

Materials and methods: We retrospectively analyzed the results of treatment of 77 in-patients admitted to the Department of Dermatology for treatment of various types of psoriasis with prevailing palmar and plantar lesions. The main group consisted of 42 patients who were administered combination therapy including topical corticosteroids, hepatic protectors, antihistaminic agents and, in addition, the narrowband phototherapy with a phototherapy device Dermalight 500-1 (Dr. Hönle Medizintechnik GmbH, Germany). The initial radiation doses were set without the determination of the minimal erythema dose, depending on the patient's skin type, in accordance with the guidelines from the manufacturer. At each consecutive session, the dose was increased by 0.06–0.3 J/cm². The sessions were conducted 5 times a week with a total of 14–21 sessions. The mean cumulative dose was 22.8 J/cm². The control group included 35 age-, gender- and psoriasis severity-matched patients who received the same treatments, except the narrowband phototherapy. The treatment efficacy was assessed by changes in the Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index (PPPASI). Clinical results of treatment were evaluated at day 10 after the treatment course had been completed.

Results: No serious adverse events were registered during the treatment. In the patients with psoriasis vulgaris and predominant palmoplantar lesions, receiving the narrowband phototherapy,

the PPPASI reduction was higher than in the patients who received only conventional treatment (U-test, $p=0.015$). A PPPASI decrease of $\geq 50\%$ was observed in 83.3% (25/30) and 60% (15/25) of the patients, respectively. Clinical efficacy criteria were achieved in 66.6% (8/12) of the patients with palmoplantar pustular psoriasis receiving the combination treatment with phototherapy and in 40% (4/10) of the conventionally treated patients in the control group; however, the difference in the distribution of remission achievement was non-significant (U-test, $p=0.123$).

Conclusion: The study has demonstrated the efficacy of UVB 311 nm narrowband phototherapy in the treatment of patients with psoriasis with predominant palmoplantar lesions. The results obtained make it possible to recommend the inclusion of the narrowband phototherapy UVB 311 nm at mean cumulative dose of 22.8 J/cm² into the standardized set of treatments of patients with psoriasis vulgaris with predominant palmoplantar lesions, not only as an adjuvant technique, but also as the main therapeutic strategy. The role of the narrowband phototherapy UVB 311 nm in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis, as well as the dosing regimens of the radiation and determination of the necessary follow-up duration should be the subject of further studies.

Key words: psoriasis vulgaris, palmoplantar pustular psoriasis, narrowband phototherapy, UVB 311 nm

For citation: Gureeva MA, Molochkov AV, Bagramova GE, Sipkin MS, Karzanov OV. Efficacy of narrowband phototherapy in the treatment of different forms of psoriasis with the predominant affection of palms and soles. Almanac of Clinical Medicine. 2021;49(8):525–532. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-068.

Received 31 August 2021; revised 18 November 2021; accepted 30 December 2021; published online 2 February 2022

Marina A. Gureeva – Assistant Professor, Chair of Dermatology and Venereology, Faculty of Continuing Medical Education, Institute of Medicine¹

Anton V. Molochkov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Dermatology and Venereology, Faculty of Continuing Medical Education, Institute of Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>

Gayane E. Bagramova – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatology and Venereology, Faculty of Continuing Medical Education, Institute of Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>

Mikhail S. Sipkin – Resident, Chair of Dermatology and Venereology, Faculty of Continuing Medical Education, Institute of Medicine¹

Oleg V. Karzanov – MD, PhD, Dermatologist²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6176-1394>
✉ 13–43 Govorova ul., Moscow, 121596, Russian Federation. E-mail: dr_karzanov@mail.ru

Funding

The study was performed as a part of the State Task from the Ministry of Health of the Moscow Region "Development of diagnostic and treatment algorithms in patients with chronic skin disorders by means of non-invasive optic spectrometry, ultraviolet radiation, photobiomodulation, and photodynamic therapy".

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

M.A. Gureeva, the study concept and design, data collection and management, analysis of the results, text writing; A.V. Molochkov, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; G.E. Bagramova, patient group recruitment, clinical data collection, analysis and interpretation of the results, text writing; M.S. Sipkin, the design of the clinical part of the study, analysis and interpretation of the results, text writing and editing; O.V. Karzanov, analysis and interpretation of the study results, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ Peoples' Friendship University of Russia;
6 Miklukho-Maklaya ul., Moscow, 117198, Russian Federation

² Ilyinskaya Hospital; 2–2 Rublevskoe Predmest'e ul., Glukhovo der., Krasnogorsk, Moscow Region, 143421, Russian Federation



Оригинальная статья

Исследование сывороточных маркеров иммунного статуса и костного метаболизма способствует раннему выявлению псориатического артрита у больных псориазом

Корешкова К.М.¹ • Хисматуллина З.Р.¹

Актуальность. Псориатический артрит (ПА) – тяжелое осложнение псориаза, приводящее к прогрессирующему поражению опорно-двигательного аппарата, снижению качества жизни и ранней инвалидизации. Критерии CASPAR, широко используемые для установления диагноза ПА, обладают высокой чувствительностью и специфичностью. Однако часть пациентов с псориазом набирают 3 и более баллов по критериям CASPAR в отсутствие установленного ПА. В настоящее время идет поиск биомаркеров ПА, которые могли бы отразить этапы патогенеза деструкции суставов и энтезисов при данном заболевании.

Цель – определить наиболее значимые изменения биохимического статуса у больных ПА, патогенетически связанные с заболеванием.

Материал и методы. Проведено открытое сравнительное исследование в параллельных группах у 60 пациентов с ПА и 40 пациентов с псориазом без ПА. Клиническое обследование включало анкетирование с выяснением анамнестических данных, осмотр дерматологом, определение степени тяжести псориаза (PASI), степени активности ПА. Для оценки биохимического статуса применялось лабораторное обследование с определением в сыворотке крови уровней антител к циклическому цитруллинированному пептиду, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка (СРБ), человеческого лейкоцитарного антигена В27 (HLA В27), иммуноглобулинов А, М и G (IgA, IgM, IgG), компонентов системы комплемента С3 и С4, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также показателей

костного метаболизма – кальция, фосфора, магния, серомукоида, щелочной фосфатазы (ЩФ), остеокальцина, паратиреоидного гормона, витамина D, матриксных металлопротеиназ 1-, 3- и 8-го типов (ММР-1, ММР-3, ММР-8), хрящевого олигомерного белка (СОМР).

Результаты. Диагноз псориаза установлен у 86,6% (n=52) больных ПА. Семейный анамнез псориаза подтверждался у 55,0% (n=22) больных псориазом без ПА и у 60,0% (n=36) больных ПА (p=0,681). У пациентов с ПА по сравнению с больными псориазом без ПА чаще встречались псориатическая онхо-дистрофия (71,6% (n=43) против 35,0% (n=14), p=0,0004), дактилит (28,3% (n=17) против 5,0% (n=2), p=0,004), чаще выявлялись признаки внесуставной костной пролиферации (26,6% (n=16) против 5,0% (n=2), p=0,006). В группе ПА отмечено значительное повышение уровня СРБ (27,4 против 9,5 мг/л, p=0,002), более чем вдвое были выше уровни IgM (2,35 и 1,2 г/л соответственно, p=0,023) и IgG (17,7 и 8,45 г/л соответственно, p<0,0001), а также ЦИК (89,3 и 29,5 ме/мл соответственно, p=0,0003). У больных ПА по сравнению с пациентами с псориазом без ПА были ниже уровни фосфора (0,8 и 1,6 ммоль/л соответственно, p=0,045) и магния (0,5 и 1,0 ммоль/л соответственно, p=0,001), при этом наблюдалось некоторое повышение уровня паратгормона (67,3 и 25,1 нг/мл соответственно, p=0,013). В группе ПА уровень остеокальцина был на 37,3% ниже (17,57 и 24,13 нг/мл соответственно, p=0,004), уровень ММР-1 был выше в 12,3 раза (37,68 и 3,05 нг/мл соответственно, p<0,0001),

а уровень ММР-3 – в 3,7 раза (42,35 и 11,36 нг/мл соответственно, p=0,022). У больных ПА уровень ЩФ оказался выше в 2,52 раза, чем у пациентов с псориазом без ПА (150,2 и 59,5 Ед/мл соответственно, p=0,007), а СОМР – в 2,08 раза (415,2 и 199,5 нг/мл соответственно, p=0,006).

Заключение. У пациентов с ПА сывороточные уровни СРБ, IgM, IgG, ЦИК, ММР-1 и ММР-3, ЩФ, СОМР были выше, а остеокальцина, фосфора, магния – ниже, чем у больных псориазом. Данные параметры не являются специфичными для ПА. Вместе с тем поиск наиболее чувствительных биомаркеров системного иммунного ответа и ремоделирования костной ткани представляется перспективным направлением исследований, так как определение таких маркеров позволит своевременно прогнозировать и выявлять ПА у больных псориазом.

Ключевые слова: псориатический артрит, псориаз, кальциевый обмен, параметры костного метаболизма, матриксные металлопротеиназы

Для цитирования: Корешкова КМ, Хисматуллина ЗР. Исследование сывороточных маркеров иммунного статуса и костного метаболизма способствует раннему выявлению псориатического артрита у больных псориазом. Альманах клинической медицины. 2021;49(8):533–540. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-044.

Поступила 23.07.2021; доработана 12.10.2021; принята к публикации 15.10.2021; опубликована онлайн 21.10.2021



Корешкова Ксения Михайловна – ассистент кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии Института дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6039-8311>
✉ 450000, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, 13–65, Российская Федерация. Тел.: +7 (917) 731 52 37. E-mail: saitik16@yandex.ru

Хисматуллина Зарема Римовна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии Института дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>. Тел.: +7 (987) 255 43 01. E-mail: hizr07@mail.ru

Псориатический артрит (ПА) – хроническое прогрессирующее заболевание суставов и соединительной ткани, как правило, ассоциированное с псориазом и являющееся его грозным осложнением. Распространенность ПА в общей популяции составляет 0,001–1,5%, а среди больных псориазом ПА встречается с частотой от 6,2 до 48% [1]. В России распространенность псориаза достигла 217,4 на 100 000 населения, ПА – 12,3 на 100 000 населения. Мужчины и женщины заболевают ПА одинаково часто, при этом выделяют два пика заболеваемости: один приходится на подростковый (15–18 лет), второй – на зрелый возраст (35–45 лет) [2].

Отмечается тенденция к запоздалой диагностике заболевания. Даже при своевременном выявлении и рациональном лечении ПА значительно снижает качество жизни, затрагивая все ее аспекты, а экономическое бремя, связанное с ПА, оценивается почти в 9 млрд рублей в год (около 450 тысяч рублей на одного пациента) [3]. При несвоевременной диагностике и неполноценном лечении заболевание приводит к ранней утрате трудоспособности, инвалидности и повышенной смертности больных в общей популяции. Диагноз «псориатический артрит» устанавливается с помощью классификационных критериев CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis, 2006) [4–6]. Чувствительность и специфичность данных критериев высоки: 91,4 и 98,7% соответственно. Однако часть пациентов, которые не проходят по данным критериям, в будущем заболевают ПА. Вместе с тем часть пациентов с псориазом набирают по критериям CASPAR 3 и более баллов, но не имеют установленного ПА [6, 7].

Предпринимаются многочисленные попытки выделить прогностические факторы ПА в сыворотке крови, однако специфичные лабораторные показатели для этого заболевания до сих пор не выявлены [8]. Патогенез ПА тесно связан с глубоким феноменом Кёбнера – аналогом кожной изоморфной реакции, при котором происходит постепенное ремоделирование костной и соединительной ткани в ответ на механическое воздействие, в том числе микротравматизацию [7]. Это находит отражение в соответствующих изменениях со стороны биохимических параметров иммунного и костного метаболизма. Уровни иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), матриксных металлопротеиназ 1-, 3- и 8-го типов (ММП-1, 3 и 8), остеокальцина, щелочной фосфатазы (ЩФ), матриксного олигомерного белка хряща (COMP) неспецифичны

для ПА, но отражают величину иммунного воспаления и деструкции соединительной ткани. В этой связи можно предположить, что их изменение – неблагоприятный прогностический признак при псориазе, указывающий на необходимость динамического наблюдения и наступления в отношении развития ПА. У больных ПА высокие значения данных показателей, сохраняющиеся в процессе лечения, также могут свидетельствовать о неблагоприятном течении болезни и/или нерационально подобранной терапии.

Цель – определить у больных ПА наиболее значимые изменения биохимического статуса, патогенетически связанные с ПА.

Материал и методы

Проведено открытое сравнительное исследование в параллельных группах. Обследованы 100 пациентов с псориазом, из которых 60 имели ПА, установленный в соответствии с критериями CASPAR. Гипотеза исследования: изменения параметров иммунного ответа и костного метаболизма могут выступать неблагоприятным прогностическим фактором развития ПА и должны оцениваться у пациентов с псориазом, набирающих 3 и более баллов по критериям CASPAR.

Критерии включения в исследование: подтвержденный диагноз ПА; возраст от 18 до 70 лет включительно; отсутствие других заболеваний опорно-двигательного аппарата, кроме ПА; отсутствие заболеваний и состояний, могущих повлиять на результаты исследования (другие системные заболевания в стадии декомпенсации, органная недостаточность, беременность, лактация, острые инфекционные заболевания, обострение других хронических заболеваний, онкологические заболевания); подписание пациентом информированного согласия. Критерии невключения в исследование: отсутствие информированного добровольного согласия, возраст менее 18 или более 70 лет, участие в других клинических исследованиях.

Исследование проводилось на базе ГБУЗ РКВД № 1 г. Уфа с сентября 2020 по май 2021 г. Продолжительность исследования составила 9 месяцев. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 3 от 18.03.2020).

Основную группу составили 60 пациентов с ПА, находящиеся под наблюдением в ГБУЗ РКВД № 1 г. Уфа и получающие базисную противовоспалительную терапию (метотрексат в дозе 10–15 мг в неделю перорально), а также стандартную

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, Российская Федерация



терапию псориаза (топические глюкокортикостероиды, салициловая мазь). Активность ПА оценивалась по числу болезненных (ЧБС) или припухших (ЧПС) суставов, где низкая активность устанавливалась при ЧБС/ЧПС < 5, отсутствии рентгенологической деструкции и функциональных нарушений; средняя – при ЧБС/ЧПС ≥ 5, единичных рентгенологических деструкциях, умеренных функциональных нарушениях; высокая – при ЧБС/ЧПС ≥ 5, отсутствии ответа на стандартную терапию, распространенных рентгенологических деструкциях и выраженных функциональных нарушениях. Группу сравнения составили 40 больных псориазом без ПА, получающие стандартную терапию (топические глюкокортикостероиды, салициловая мазь), по показаниям – метотрексат (10–15 мг в неделю).

Было проведено анкетирование всех участников с выяснением анамнестических данных, включая длительность псориаза и ПА, частоту и продолжительность рецидивов, количество баллов по критериям CASPAR. Все пациенты были осмотрены дерматологом. Степень тяжести псориаза определяли с помощью индекса тяжести псориаза (англ. Psoriasis Area and Severity Index, PASI), где значение от 10 до 20 баллов соответствовало средней тяжести, более 20 – высокой степени тяжести заболевания. Для оценки биохимического статуса проведено лабораторное обследование с определением в сыворотке крови уровней антител к циклическому цитруллинированному пептиду, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка (СРБ), человеческого лейкоцитарного антигена В27 (HLA В27), иммуноглобулинов А, М и G (IgA, IgM, IgG), компонентов системы комплемента С3 и С4, ЦИК, а также показателей костного метаболизма (кальция, фосфора, магния, серомукоида, ЩФ, остеокальцина,

паратиреоидного гормона, витамина D, MMP-1, MMP-3, MMP-8, COMP).

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ осуществляли с помощью программного обеспечения Statistica (Statistica v.12.6, TIBCO, Талса, США). Предварительный анализ включал проверку на гомогенность дисперсий с использованием критерия Фишера и нормальность распределения выборок с применением критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Непрерывные переменные были даны как среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (m). Для определения статистической значимости различий средних величин использовали t-критерий Стьюдента. Статистическая значимость определялась на уровне 5% (при $p < 0,05$).

Результаты

В исследовании приняли участие 100 больных: 60 основной группы с ПА и 40 группы сравнения с псориазом без ПА. Клинико-анамнестические характеристики пациентов обеих групп были сопоставимы (табл. 1). Средний возраст больных ПА составил 39,6 года, псориазом – 34,9 года. Средняя длительность псориаза была 15,5 и 11,2 года соответственно, средняя длительность ПА – 5,3 года. Не было выявлено значимых различий между средней частотой рецидивов и их длительностью у больных ПА и псориазом.

Критерии CASPAR

В обеих группах были применены диагностические критерии CASPAR (табл. 2). На момент осмотра псориаз был у 86,6% ($n=52$) больных ПА и у 100% ($n=40$) в группе сравнения ($p=0,020$, 2 балла). Семейный анамнез псориаза

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты с ПА ($n=60$)	Пациенты с псориазом без ПА ($n=40$)	Значение p
Возраст, годы	$39,6 \pm 3,8$	$34,9 \pm 3,5$	0,365
Масса тела, кг	$72,3 \pm 6,7$	$65,4 \pm 5,5$	0,427
Длительность псориаза, годы	$15,5 \pm 3,6$	$11,2 \pm 4,2$	0,438
Длительность ПА, годы	$5,3 \pm 1,7$	–	–
Частота рецидивов псориаза в год	$2,1 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,5$	0,887
Длительность рецидива, дни	$26,7 \pm 6,5$	$28,9 \pm 6,8$	0,815
PASI	$20,22 \pm 5,37$	$19,64 \pm 5,4$	0,939

PASI (англ. Psoriasis Area and Severity Index) – индекс площади и тяжести поражения псориазом, ПА – псориазический артрит

Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение

**Таблица 2.** Соответствие пациентов с псориатическим артритом и псориазом критериям CASPAR

Критерии CASPAR (2006)	Пациенты с ПА (n=60), абс. (%)	Пациенты с псориазом без ПА (n=40), абс. (%)	Значение p
Псориаз			
в момент осмотра	52 (86,6)	40 (100)	0,020
в анамнезе	60 (100)	40 (100)	1,000
семейный анамнез псориаза	36 (60)	22 (55)	0,681
Псориатическая ониходистрофия	43 (71,6)	14 (35)	0,0004
Отрицательный ревматоидный фактор	51 (85)	38 (95)	0,191
Дактилит			
в момент осмотра	17 (28,3)	2 (5)	0,003
в анамнезе	6 (10)	0	0,078
Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации	16 (26,6)	2 (5)	0,006

ПА – псориатический артрит; псориатическая ониходистрофия – точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз; рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации – по типу краевых разрастаний на рентгенограммах кистей и стоп

подтверждался у 55,0% (n = 22) больных псориазом и у 60,0% (n = 36) больных ПА (p = 0,681, 1 балл). Псориатическая ониходистрофия значительно чаще встречалась у пациентов с ПА (71,6%, n = 43), чем у пациентов с псориазом без ПА (35,0%, n = 14) (p = 0,0004, 1 балл), как и дактилит (28,3% (n = 17) и 5,0% (n = 2) соответственно, p = 0,004, 1 балл). Среди пациентов с ПА рентгенологические

признаки внесуставной костной пролиферации выявлены в 26,6% (n = 16), эти признаки отмечены также у 2 пациентов в группе псориаза (5,0%, p = 0,006, 1 балл). Таким образом, 3 и более баллов по критериям CASPAR имели не только все пациенты с ПА, но и часть пациентов с псориазом, не предъявлявших жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата (у 22 больных был отягощенный анамнез, у 14 – признаки ониходистрофии, у 2 – признаки внесуставной костной пролиферации). При этом пациенты из группы сравнения, у которых наблюдались проявления дактилита, имели жалобы только на кожные проявления.

Иммунологический статус

При изучении иммунологического статуса были выявлены некоторые межгрупповые различия (табл. 3). У больных ПА по сравнению с больными псориазом без ПА наблюдалось значительное повышение уровня СРБ (p = 0,002), среднее значение СРБ в группе больных псориазом также было выше нормы. Уровни IgM и IgG в группе больных ПА были выше аналогичных показателей группы сравнения более чем вдвое, но уровень IgM у больных ПА и псориазом не выходил за пределы референсных значений, а уровень IgG у больных ПА был несколько выше нормы, при этом различия между группами исследования были статистически значимыми (p = 0,023 и p < 0,0001 соответственно). Кроме того, у пациентов с ПА оказался более высоким уровень ЦИК (p = 0,0003). Данные параметры в совокупности с другими

Таблица 3. Лабораторные показатели при псориазе и псориатическом артрите

Показатель	Референсные значения	Пациенты с ПА (n=60)	Пациенты с псориазом без ПА (n=40)	Значение p
АЦЦП, Ед/мл	< 5	3,6 ± 1,08	2,0 ± 0,13	0,144
СОЭ, мм/ч	< 20	32,8 ± 5,5	25,5 ± 4,6	0,311
СРБ, мг/л	< 5	27,4 ± 4,8	9,5 ± 3,3	0,002
HLA B27, нет/есть	Отрицательно	47/13	38/2	0,024
IgA, г/л	1,5–3	3,7 ± 0,8	2,7 ± 0,1	0,217
IgM, г/л	0,5–3,5	2,35 ± 0,5	1,2 ± 0,03	0,023
IgG, г/л	5,5–16,0	17,7 ± 1,24	8,45 ± 1,1	< 0,0001
С3, г/л	0,9–1,8	1,7 ± 1,0	0,9 ± 0,3	0,445
С4, г/л	0,1–0,4	0,79 ± 0,16	0,1 ± 0,02	0,00004
ЦИК, ме/мл	30–90	89,3 ± 14,15	29,5 ± 8,0	0,0003

С3, С4 – компоненты комплемента С3, С4; СРБ – С-реактивный белок; HLA B27 – человеческий лейкоцитарный антиген B27; IgA, IgG, IgM – фракции иммуноглобулинов А, G, M; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ПА – псориатический артрит; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение



Таблица 4. Показатели костного метаболизма в сыворотке больных псориатическим артритом и больных псориазом без псориатического артрита

Показатель	Референсные значения	Пациенты с ПА (n=60)	Пациенты с псориазом без ПА (n=40)	Значение <i>p</i>
Кальций, ммоль/л	2,15–2,65	2,0 ± 0,16	2,2 ± 0,36	0,612
Фосфор, ммоль/л	0,87–1,45	0,8 ± 0,37	1,6 ± 0,14	0,045
Магний, ммоль/л	0,75–1,25	0,5 ± 0,03	1,0 ± 0,15	0,001
Серомукоид, Ед	0,13–0,2	0,33 ± 0,11	0,15 ± 0,1	0,228
ММР-1, нг/мл	0–30	37,68 ± 4,23	3,05 ± 2,26	< 0,0001
ЩФ, ЕД/мл	< 140	150,2 ± 25,8	59,5 ± 21,1	0,007
Остеокальцин, нг/мл	11–43	17,57 ± 1,4	24,13 ± 1,77	0,004
ПТГ, нг/мл	10–65	67,3 ± 11,2	25,1 ± 12,6	0,013
Витамин D суммарно, нг/мл	50–100	39,3 ± 15,1	55,3 ± 14,5	0,446
ММР-3, нг/мл	0–30	42,35 ± 12,15	11,36 ± 5,68	0,022
ММР-8, нг/мл	0–30	18,25 ± 11,0	8,56 ± 2,15	0,389
СОМР, нг/мл	< 1000	415,2 ± 62,3	199,5 ± 45,3	0,006

СОМР – олигомерный матриксный белок хряща, ММР – матриксная металлопротеиназа, ПА – псориатический артрит, ПТГ – паратгормон, ЩФ – щелочная фосфатаза

Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение

показателями отражают выраженность системного воспаления.

Показатели костного метаболизма

Изменения костного метаболизма чаще выявлялись у больных ПА (табл. 4). Уровни фосфора и магния у больных ПА в среднем были вдвое ниже, чем в группе сравнения ($p=0,045$ и $p=0,001$ соответственно). В группе ПА наблюдалось некоторое повышение уровня паратгормона, который более чем вдвое превышал аналогичный показатель в группе больных псориазом без ПА ($p=0,013$). Уровень остеокальцина в группе ПА оказался на 37,3% ниже, чем у больных псориазом ($p=0,004$). У больных псориазом также был в 12,3 раза выше уровень ММР-1 ($p<0,0001$), в 3,7 раза – уровень ММР-3 ($p=0,022$), в 2,52 раза – уровень ЩФ ($p=0,007$) и в 2,08 раза – уровень СОМР ($p=0,006$).

Обсуждение

Псориатический артрит, будучи наиболее частым и тяжелым осложнением псориаза у больных в возрасте 30–50 лет, характеризуется сочетанным поражением суставов и соединительной

ткани. В исследовании Н.М. Фи́ссо и соавт. у некоторых пациентов с псориазом выявлены рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации (1 балл по критериям CASPAR), однако без признаков артрита, что, по мнению авторов, не позволяет в полной мере опираться на общепринятые классификационные критерии [6]. Признаки дактилита и внесуставной костной пролиферации, которые были обнаружены у некоторых наших пациентов с псориазом без установленного диагноза ПА, вероятно, служат проявлением глубокого феномена Кёбнера. I. Tinazzi предлагает называть феномен Кёбнера при ПА «глубокой кёбнеризацией» и считать ее патогистологической основой ремоделирования сухожильно-связочного аппарата и, в последующем, развития дактилита и артрита, который часто возникает через 1–2 года после дактилитов [7, 9]. J. Hsieh и соавт. считают, что связь ПА и травматизации объясняется активацией иммунной системы биомеханическими факторами, тем самым подтверждая значение глубокого феномена Кёбнера в патогенезе заболевания [10]. Это значит, что у пациентов с псориазом критерии CASPAR можно использовать в качестве

предиктора ПА в случае, когда набирается 3 и более баллов в отсутствие соответствующих жалоб. В этой ситуации даже без явной клинической картины артрита следует проявлять настороженность в отношении раннего выявления ПА у пациента с псориазом, используя дополнительные методы обследования.

Патогенез псориаза и ПА несколько различается – иммунологическая составляющая ПА проявляется высокой экспрессией иммуноглобулинов, ММР и цитокинов, что выражается в повышении этих показателей в сыворотке крови больного. У наших пациентов с ПА наблюдалось увеличение экспрессии ММР-1 и ММР-3, что свидетельствует об интенсивном патологическом ремоделировании суставных тканей и разрушении коллагена. Это коррелирует с данными исследования А.А. Маха и соавт., где у пациентов с ПА отмечено значительное повышение уровня ММР-3 по сравнению с больными псориазом ($p=0,005$) [11]. По результатам исследования V. Chandran и соавт. (2010), в котором приняли участие 26 пациентов с ПА, 26 пациентов с псориазом и 26 здоровых, у больных ПА обнаружился в высокой концентрации уровень ММР-3 [12]. Авторы считают, что ММР-3 является биомаркером, позволяющим дифференцировать ПА от псориаза. В своем следующем исследовании (2013) V. Chandran и соавт. оценили маркеры ответа на терапию ПА и установили, что ММР-3 не только выступает биомаркером ПА, но и может использоваться для контроля ответа на терапию ингибиторами фактора некроза опухоли- α : у 28 пациентов, ответивших на лечение препаратами данной группы, уровень ММР-3 наравне с уровнем СОМР значительно снизился в процессе лечения [13]. По данным D. Cretu и соавт., у пациентов с ПА наблюдается повышение ММР-3, при этом определение уровня ММР-3 в комбинации с СРБ намного эффективнее, чем только СРБ [14]. У наших пациентов с ПА были высокими уровни СРБ и серомукоида. Эти показатели нельзя считать специфичными для ПА, однако их исследование у больных псориазом и ПА помогает отслеживать динамику системного воспаления, оценивать эффективность терапии. В исследовании P. Kustán и соавт. уровень серомукоида у больных псориазом был значительно выше, чем у здоровых, и был особенно высоким у пациентов с тяжелым течением заболевания [15]. Еще одним неспецифичным показателем в качестве биомаркера остеомалиции может служить ЩФ, уровень которой был повышен у наших больных ПА по сравнению с больными псориазом без ПА

[16]. D.R. Jadon и соавт. в своем систематическом обзоре показали, что уровень ЩФ (в частности, ее костной фракции) коррелирует с активностью ПА и в среднем более чем в 2 раза выше у больных тяжелым ПА, чем у пациентов с низкой активностью заболевания; кроме того, уровень ЩФ коррелирует с уровнем остеокальцина [17].

Метаболизм костной ткани в значительной степени зависит от уровней кальция, фосфора, витамина D, паратгормона и остеокальцина. В недавнем исследовании Z. Pethő и соавт. у пациентов с ПА по сравнению с больными псориазом наблюдали снижение в сыворотке крови уровней фосфора (0,96 против 1,1 ммоль/л, $p<0,001$), остеокальцина (17,7 против 17,9 нг/мл, $p=0,186$) и витамина D (47,5 против 64,0 нмоль/л, $p<0,001$), при этом регистрировали повышение содержания паратгормона (4,52 против 3,78 нмоль/л, $p<0,001$) [18], что коррелирует с полученными нами данными. Е.В. Орлов и соавт. отметили у пациентов с ПА повышение уровня паратгормона на 16,7% и снижение содержания остеокальцина до 60% по сравнению с больными псориазом [19]. По мнению авторов, это говорит о сложных взаимосвязях между нейрогуморальной регуляцией и процессом ремоделирования костной ткани. У наших пациентов с ПА мы наблюдали повышенный уровень СОМР по сравнению с больными псориазом. Это согласуется с данными европейского исследования J. Bartosińska и соавт., согласно которому уровень СОМР наряду с остеопротегерином был значительно выше у больных ПА по сравнению со здоровыми людьми [20].

Ограничения исследования. У нашего исследования было ограничение – отсутствие информации о влиянии терапии на течение заболевания.

Заключение

В нашем исследовании показано, что пациенты с псориазом могут набирать 3 и более баллов по критериям CASPAR и при этом не иметь активных жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата. Исследование сывороточных маркеров, задействованных в патогенезе ПА, показало, что изменения параметров костного метаболизма при ПА многогранны и многочисленны: отражают не только активность системного воспаления (СРБ, серомукоид), но также избыточную активацию остеокластов (ММР-1, ММР-3, СОМР, ЩФ, остеокальцин) и нарушения метаболизма кальция (фосфор, магний, паратгормон). Представляется целесообразным поиск доступных биомаркеров для скрининга пациентов, с помощью которых можно прогнозировать развитие и течение ПА. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы не сообщают о конфликте интересов.

Участие авторов

К.М. Корешкова – набор клинического материала, анализ результатов исследования, написание и редактирование текста; З.Р. Хисматуллина – концепция и дизайн исследования, концепция статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи. Оба автора

прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ. Псориазический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1): 60–69. doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69. [Korotaeva TV, Korsakova YuL. [Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment]. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):60–69. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69.]
2. Мишина ОС, Коротаева ТВ. Заболеваемость псориазическим артритом в Российской Федерации: тенденции на современном этапе и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):251–257. doi: 10.14412/1995-44842015-251-257. [Mishina OS, Korotaeva TV. [Incidence of psoriatic arthritis in Russia: trends at the present stage and prospects]. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):251–257. Russian. doi: 10.14412/1995-44842015-251-257.]
3. Лила АМ, Древалъ РО, Шипицын ВВ. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. Современная ревматология. 2018;12(3):112–119. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119. [Lila AM, Dreval RO, Shipitsyn VV. [Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation]. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):112–119. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119.]
4. Tillett W, Costa L, Jadon D, Wallis D, Cavill C, McHugh J, Korendowych E, McHugh N. The CIASsification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria – a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J Rheumatol*. 2012;39(1): 154–156. doi: 10.3899/jrheum.110845.
5. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Ассоциация ревматологов России. Псориаз артропатический. Псориазический артрит. Клинические рекомендации [Интернет]. М.; 2020. 57 с. Доступно на: <http://www.cnikvi.ru/>. [Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists, Association of Rheumatologists of Russia. Arthropathic psoriasis. Psoriatic arthritis. Russian Clinical Guidelines [Internet]. Moscow; 2020. 57 p. Russian. Available from: <http://www.cnikvi.ru/>.
6. Ficco HM, Citera G, Cocco JA. Prevalence of psoriatic arthritis in psoriasis patients according to newer classification criteria. *Clin Rheumatol*. 2014;33(10):1489–1493. doi: 10.1007/s10067-014-2651-x.
7. Tinazzi I, McGonagle D, Aydin SZ, Chessa D, Marchetta A, Macchioni P. 'Deep Koebner' phenomenon of the flexor tendon-associated accessory pulleys as a novel factor in tenosynovitis and dactylitis in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):922–925. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212681.
8. Mulder MLM, van Hal TW, Wenink MH, Koenen HJPM, van den Hoogen FHJ, de Jong EMGJ, van den Reek JMPA, Vriezeekolk JE. Clinical, laboratory, and genetic markers for the development or presence of psoriatic arthritis in psoriasis patients: a systematic review. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):168. doi: 10.1186/s13075-021-02545-4.
9. Ji YZ, Liu SR. Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms. *Biosci Rep*. 2019;39(12):BSR20193266. doi: 10.1042/BSR20193266.
10. Hsieh J, Kadavath S, Efthimiou P. Can traumatic injury trigger psoriatic arthritis? A review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2014;33(5): 601–608. doi: 10.1007/s10067-013-2436-7.
11. Maha AA, Hala MR, Mahmoud FA, Marwa MF, Hany AS, Heba MA, Aza AA, Alshymaa AI, Mohamed SH, Rokia ASB, Mohamed HA. Serum levels of Osteoprotegerin, Matrix Metalloproteinase-III and C-reactive protein in patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis and their correlation with Radiological findings. *J Adv Pharm Edu Res*. 2019;9(1):88–92.
12. Chandran V, Cook RJ, Edwin J, Shen H, Pellett FJ, Shanmugarajah S, Rosen CF, Gladman DD. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1399–1405. doi: 10.1093/rheumatology/keq105.
13. Chandran V, Shen H, Pollock RA, Pellett FJ, Carty A, Cook RJ, Gladman DD. Soluble biomarkers associated with response to treatment with tumor necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(6): 866–871. doi: 10.3899/jrheum.121162.
14. Cretu D, Gao L, Liang K, Soosaipillai A, Diamandis EP, Chandran V. Differentiating Psoriatic Arthritis From Psoriasis Without Psoriatic Arthritis Using Novel Serum Biomarkers. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):454–461. doi: 10.1002/acr.23298.
15. Kustán P, Kőszegi T, Miseta A, Péter I, Ajtay Z, Kiss I, Németh B. Urinary Orosomucoid A Potential Marker Of Inflammation In Psoriasis. *Int J Med Sci*. 2018;15(11):1113–1117. doi: 10.7150/ijms.25687.
16. Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline phosphatase: an overview. *Indian J Clin Biochem*. 2014;29(3):269–278. doi: 10.1007/s12291-013-0408-y.
17. Jadon DR, Nightingale AL, McHugh NJ, Lindsay MA, Korendowych E, Sengupta R. Serum soluble bone turnover biomarkers in psoriatic arthritis and psoriatic spondyloarthropathy. *J Rheumatol*. 2015;42(1):21–30. doi: 10.3899/jrheum.140223.
18. Pethő Z, Kalina E, Pap Z, Hodosi K, Falcsik R, Balogh Á, Szekanecz Z, Bhattoa HP. Characterization of bone metabolism in hungarian psoriatic arthritis patients: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):70. doi: 10.1186/s12891-021-03952-z.
19. Орлов ЕВ, Арнаутова МС, Гергель НИ. Оценка метаболического статуса и клеточного состава крови при псориазе и псориазическом артрите. Медицинский альманах. 2013;(5):197–200. [Orlov EV, Arnautova MS, Gergel NI. [Assessment of metabolic status and cellular composition of blood in psoriasis and psoriatic arthritis]. *Medical Almanac*. 2013;(5):197–200. Russian.]
20. Bartosińska J, Michalak-Stoma A, Juszkiewicz-Borowiec M, Kowal M, Chodorowska G. The Assessment of Selected Bone and Cartilage Biomarkers in Psoriatic Patients from Poland. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:194535. doi: 10.1155/2015/194535.



Evaluation of serum markers of the immune response and bone metabolism facilitates early detection of psoriatic arthritis in patients with psoriasis

K.M. Koreshkova¹ • Z.R. Khismatullina¹

Relevance: Psoriatic arthritis (PA) is a severe complication of psoriasis, leading to progressive damage to the musculoskeletal system, a decrease in the quality of life and early disability. CASPAR criteria, widely used for PA diagnosis, are highly sensitive and specific. However, some patients with psoriasis score ≥ 3 with CASPAR criteria without an established PA diagnosis. At present, there is a search for PA biomarkers, which could mirror the stages of pathogenesis of joint and entheses destruction in this disease.

Aim: To identify the most significant changes in biochemical parameters in patients with PA, that would be pathophysiologically associated with the disease.

Materials and methods: We performed an open label comparative parallel group study in 60 patients with PA and 40 patients with psoriasis without PA. Clinical assessments included filling in the questionnaires, past history, dermatologist consultation, severity of psoriasis by PASI, and PA activity. Clinical chemistry examination included the levels of antibodies to citrullinated peptide, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein (CRP), human leukocyte antigen HLA B27, immunoglobulins A, M, and G, complement system components C3, C4, circulating immune complexes (CIC), as well as bone metabolism parameters (calcium, phosphorus, magnesium, serum, alkaline phosphatase (AP), osteocalcin, parathyroid hormone, vitamin D, matrix metalloproteinases MMP-1, MMP-3, MMP-8, and cartilage oligomeric matrix protein (COMP)).

Results: Psoriasis was diagnosed in 86.6% ($n=52$) of the patients with PA. Family history of psoriasis was confirmed in 55.0% ($n=22$) of the patients with psoriasis without PA and in 60.0% ($n=36$) of the patients with PA ($p=0.681$). Compared to the patients with psoriasis without PA, the patients with PA had higher prevalence of psoriatic onychodystrophy (71.6%, $n=43$, vs. 35.0%, $n=14$, $p=0.0004$), dactylitis (28.3%, $n=17$, vs. 5.0%, $n=2$, $p=0.004$), extra-articular bone proliferation signs (26.6%, $n=16$, vs. 5.0%, $n=2$, $p=0.006$). In the patients with PA, compared to those without PA, there was a significant increase in CRP levels (27.4 vs. 9.5 mg/l, $p=0.002$), more than 2-fold increase in IgM and

IgG (IgM, 2.35 vs. 1.2 g/l, $p=0.023$; IgG, 17.7 vs. 8.45 g/l, $p<0.0001$), and CIC (89.3 vs. 29.5 mU/ml, $p=0.0003$). Serum phosphorus and magnesium levels in the patients with PA were lower than in the psoriasis patients without PA (phosphorus 0.8 vs. 1.6 mmol/l, respectively, $p=0.045$, magnesium 0.5 vs. 1.0 mmol/l, respectively, $p=0.001$), with somewhat higher parathyroid hormone levels (67.3 vs. 25.1 ng/ml, respectively, $p=0.013$). Osteocalcin levels in the PA patients were by 37.3% lower than in the patients with psoriasis without PA (17.57 vs. 24.13 ng/ml, respectively, $p=0.004$). MMP-1 levels in the PA group were 12.3-fold higher than in the non-PA group (37.68 vs. 3.05 ng/ml, respectively, $p<0.0001$), and MMP-3 levels were 3.7-fold higher (42.35 vs. 11.36 ng/ml, respectively, $p=0.022$). In the patients with PA, AP levels were 2.52-fold higher than in the control group (150.2 vs. 59.5 U/ml, respectively, $p=0.007$), and COMP levels were 2.08-fold higher (415.2 vs. 199.5 ng/ml, respectively, $p=0.006$).

Conclusion: The patients with PA have higher serum CRP, IgM, IgG, CIC, MMP-1, MMP-3, AP, and COMP levels and lower osteocalcin, phosphorus, and magnesium concentrations, than the patients with psoriasis. These parameters are not PA-specific; however, the search for the most sensitive biomarkers of the systemic immune response and bone remodeling seems to be a promising area of research, since identification of such markers would allow for timely prediction and detection of PA in patients with psoriasis.

Key words: psoriatic arthritis, psoriasis, calcium metabolism, bone metabolism, matrix metalloproteinases

For citation: Koreshkova KM, Khismatullina ZR. Evaluation of serum markers of the immune response and bone metabolism facilitates early detection of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. Almanac of Clinical Medicine. 2021;49(8):533–540. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-044.

Received 23 July 2021; revised 12 October 2021; accepted 15 October 2021; published online 21 October 2021

Ksenia M. Koreshkova – Assistant, Chair of Dermatovenereology, Institute of Additional Professional Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6039-8311>

✉ 13–65 50 Let SSSR ul., Ufa, 450000, Russian Federation. Tel.: +7 (917) 731 52 37.

E-mail: saitik16@yandex.ru

Zarema R. Khismatullina – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Dermatovenereology, Institute of Additional Professional Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>.

Tel.: +7 (987) 255 43 01. E-mail: hizr07@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

K.M. Koreshkova, clinical data collection, analysis of the study results, text writing and editing; Z.R. Khismatullina, the study concept and design, the paper concept, approval of the final version of the manuscript. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹ Bashkir State Medical University; 3 Lenina ul., Ufa, 450008, Russian Federation



Оригинальная статья

Противоопухолевая эффективность перфузии изолированной нижней конечности раствором с повышенным рН на крысиной модели перевивной опухоли лимфосаркомы Плисса

Богданов А.А.¹ • Егоренков В.В.¹ • Волков Н.М.¹ • Моисеенко Ф.В.^{1,2,3} • Молчанов М.С.¹ • Верлов Н.А.^{1,4} • Гулина Л.С.⁴ • Моисеенко В.М.¹

Богданов Алексей Александрович – заместитель директора по научной работе¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7887-4635>. E-mail: aleks_aa@mail.ru

Егоренков Виталий Викторович – канд. мед. наук, заместитель директора по медицинской части¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3473-2053>. E-mail: v.egorenkov@inbox.ru

Волков Никита Михайлович – канд. мед. наук, начальник отделений химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6232-257X>. E-mail: volkovnm@gmail.com

Моисеенко Федор Владимирович – д-р мед. наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии¹; науч. сотр. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации²; профессор кафедры онкологии хирургического факультета³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>. E-mail: moiseenkofv@gmail.com

Молчанов Максим Сергеевич – заведующий отделением хирургических методов лечения опухолей кожи, костей и мягких тканей¹. E-mail: molchanoff.m@gmail.com

Верлов Николай Александрович – канд. биол. наук, вед. науч. сотр.¹, заведующий Ресурсным центром отделения молекулярной и радиационной биофизики⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3756-0701> ✉ 188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, мкр. Орлова Роща, 1, Российская Федерация. E-mail: verlov_na@pnpi.nrcki.ru

Гулина Лидия Сергеевна – мл. науч. сотр. Ресурсного центра отделения молекулярной и радиационной биофизики⁴

Моисеенко Владимир Михайлович – д-р мед. наук, профессор, директор¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4807-7915>. E-mail: moiseyenkov@gmail.com

Актуальность. Метод регионарной изолированной перфузии позволяет локально увеличить концентрацию противоопухолевого препарата, провести терапевтическую процедуру в условиях гипотермии или гипертермии, уменьшить или даже полностью исключить системное влияние цитостатика на организм пациента. Перспективным представляется также использование изолированной перфузии для изменения рН микроокружения опухоли, что потенциально может обеспечить противоопухолевый эффект.

Цель – оценка эффективности перфузии конечности крысы 4% раствором NaHCO₃ в эксперименте *in vivo* на модели перевивной опухоли лимфосаркомы Плисса.

Материал и методы. Работа проводилась на самцах крыс Wistar с перевивной лимфосаркомой Плисса. Была проведена перфузия изолированной конечности, в качестве перфузата применяли изотонический раствор натрия хлорида или 4% раствор гидрокарбоната натрия. У животных в эксперименте оценивали динамику роста опухолевого узла, выживаемость, а также результаты общеклинического анализа крови на разных этапах эксперимента. После гибели животных проводили некропсию с последующим гистологическим анализом материала опухоли.

Результаты. Медиана выживаемости в группе с перфузией 4% гидрокарбонатом натрия (N=6) составила 17,2 суток, тогда как в группе без перфузии (N=4) и в группе с перфузией физиологическим раствором (N=5) 13,2 и 13,6 суток

соответственно. Наблюдалось снижение риска летального исхода в группе с перфузией 4% гидрокарбонатом натрия в сравнении с группой с перфузией физиологическим раствором на основании оценки регрессии Кокса (отношение рисков 0,129; 95% доверительный интервал 0,028–0,583; p=0,0079). Динамика роста опухолевого узла в группах с перфузией не имела выраженных различий.

Заключение. Однократное воздействие на опухолевое микроокружение в модельном эксперименте с изолированной перфузией конечности с трансплантированной лимфосаркомой Плисса не приводит к изменению кинетики опухолевого роста, однако сопровождается увеличением выживаемости животных.

Ключевые слова: лимфосаркома Плисса, перфузия, гидрокарбонат натрия, противоопухолевая терапия, экспериментальная онкология

Для цитирования: Богданов АА, Егоренков ВВ, Волков НМ, Моисеенко ФВ, Молчанов МС, Верлов НА, Гулина ЛС, Моисеенко ВМ. Противоопухолевая эффективность перфузии изолированной нижней конечности раствором с повышенным рН на крысиной модели перевивной опухоли лимфосаркомы Плисса. Альманах клинической медицины. 2021;49(8):541–549. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-070.

Поступила 26.11.2021; доработана 29.12.2021; принята к публикации 30.12.2021; опубликована онлайн 02.02.2022

¹ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»; 188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, мкр. Орлова Роща, 1, Российская Федерация



Кисотно-щелочное равновесие имеет большое значение в жизнедеятельности организма. Оно обеспечивает нужные условия для ферментативных реакций, адекватное функционирование гормонов и работу всех систем органов и тканей. В норме pH артериальной крови составляет 7,36, венозной крови – 7,44, межклеточной (интерстициальной) жидкости – 7,26–7,38, внутриклеточной жидкости – 7,1–7,2 [1, 2]. Поддержание внутриклеточного pH критически важно для жизни клеток, постоянство pH определяется функционированием буферных систем организма. В тканевой жидкости, ликворе, лимфе и крови главную роль играет гидрокарбонатная система, во внутриклеточной жидкости – фосфатная и белковая системы. Все буферные системы обладают ограниченной емкостью, ее восполнение возможно при участии респираторной и выделительной систем. Главный регулятор внутриклеточного pH – мембранные транспортные белки. Так, Na^+/H^+ -обменник катализирует транспорт ионов в направлении их концентрационных градиентов, удаляя избыток кислот из клетки. В результате действия переносчика $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ снижается закисление внутриклеточной среды за счет прямого транспорта ионов HCO_3^- в клетку.

Развитие и рост опухоли сопровождаются изменением кислотно-щелочного баланса, что связано с особенностями жизнедеятельности клеток в условиях гипоксии. В опухолевой ткани, как правило, ввиду недостаточного кровоснабжения и, как следствие, перехода на анаэробное дыхание накапливаются метаболиты гликолиза, развивается локальный ацидоз, при этом внеклеточный pH понижается до уровня 6,5–6,9 [3–6].

Возможность достижения терапевтического эффекта с помощью компенсации изменений внеклеточного pH основывается на гипотезе pH-индуцированной опухолевой инвазии (англ. acid-mediated tumor invasion hypothesis). Продукция опухолью кислот, приводящая к снижению pH межклеточного пространства, способствует активации лизосомальных ферментов, таких как цистеиновые протеиназы (катепсины В и L), аспартатная протеиназа (катепсин D) и металлопротеиназы опухолей [7]. Ферменты, разрушая близлежащие структуры, облегчают инфильтрацию опухоли в соседние ткани.

Эксперименты, проведенные на модели метастазирующего рака молочной железы, показали, что добавление мышам в питье NaHCO_3 приводило к увеличению внеклеточного pH опухоли и существенному угнетению метастазирования [8].

Так как при этом не регистрировали изменений внутриклеточного pH, наблюдаемый эффект авторы связали с отсутствием выраженного влияния бикарбоната на рост опухоли. Предположительно, для изменения значений внутриклеточного pH необходима большая концентрация бикарбоната. Однако это связано с ограничениями – увеличить дозу бикарбоната в питье животных не представляется возможным ввиду возникновения системно непереносимого алкалоза. В рамках проведенного экспериментального исследования *in vitro* было также показано, что низкие значения pH способствуют чрезмерной экспрессии катепсина В, ассоциируемой со злокачественными новообразованиями [8].

Целью данного исследования было определение возможности влияния на микроокружение опухолевых клеток за счет изменения pH.

Материал и методы

Эксперимент с использованием лабораторных животных проводили на базе Ресурсного центра ОМРБ НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ. Содержание животных и манипуляции с ними в эксперименте проводились в соответствии с российскими и международными нормативными актами, регламентирующими работу с лабораторными животными, и правилами биоэтики. Протокол исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ОМРБ НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ. Продолжительность исследования составила 8 недель. Животные были включены в четыре этапа. Наблюдение за животными продолжалось до достижения конечной точки, которой была гибель животного.

Животные

В эксперименте использовали самцов крыс Wistar с массой тела на момент начала эксперимента 350–400 г. Подопытные крысы после поступления из специализированного питомника проходили 14-дневный период карантина в карантинном блоке вивария для исключения из исследования животных с соматической и/или инфекционной патологией. Крысы содержались в количестве не более 6 особей в клетке без ограничений доступа к питьевой воде и корму. Животные содержались в стандартных условиях вивария (12/12 часов – день/ночь, температура 20–22 °C, влажность 50–70%). Моделирование опухолевого процесса проводилось для всех животных, включенных в исследование, посредством подкожной трансплантации в дистальную область бедра взвеси клеток лимфосаркомы Плисса



в физиологическом растворе объемом 0,5 мл, концентрация 10^6 клеток/мл.

Установка для перфузии

На основе ранее опубликованных материалов, посвященных перфузии органов и конечностей лабораторных животных [9], была разработана установка для проведения регионарной изолированной перфузии конечности лабораторной крысы. Установка для перфузии представляет собой систему силиконовых трубок, тройников, термостата, состоит из операционного столика, системы термостабилизации, четырехканального перистальтического насоса, а также емкости для перфузата. Перфузат, нагретый до температуры 37–38 °С, подавался перистальтическим насосом через систему трубок в катетер, установленный в бедренной артерии. От катетера система трубок через перистальтический насос откачивала кровь и отработанный перфузат из конечности. Таким образом раствор, нагретый в термостате, проходил через насос и поступал в артерию крысы, затем, пройдя по конечности, выходил из вены и по венозной трубке поступал в емкость для слива.

Процедура перфузии конечности

В начале эксперимента всех животных предварительно наркотизировали с использованием смеси препаратов тилетамина и золазепама внутримышечно, из расчета 5 мг действующего вещества на 100 г веса. После введения в наркоз выбривали участок паховой области и внутреннюю поверхность бедра, после чего животное фиксировали на операционном столе.

В группе «контроль» (N=6) перфузию выполняли изотоническим раствором хлорида натрия (0,9% NaCl, физиологический раствор для инфузий) в течение 20 минут. Группе «терапия» (N=6) перфузию осуществляли 4% раствором натрия гидрокарбоната (pH 7,8–8,2). Для исследования эффективности перфузионного раствора животным в группах «контроль» и «терапия» была проведена регионарная изолированная перфузия задней правой конечности на 2-е сутки после перевивки опухоли. В группе «патогенез» (N=4) после перевивки опухолевого узла манипуляций с животными не проводилось.

Перед процедурой перфузии установку готовили к работе. Для этого трубки заполняли перфузатом, венозный катетер отключали от емкости с перфузатом, кожу в рабочей области обрабатывали спиртом, делали надрез 17–20 мм вдоль линии «бедро – брюшина». Посредством

хирургических зондов организовывали доступ с последующим выделением сосудисто-нервного пучка, который затем разделяли на нерв, артерию и вену. На артерию и вену накладывали свободные узлы проксимальней и дистальней места введения катетера, затем катетер вводили в артерию в дистальном направлении и фиксировали с помощью узла, наложенного заранее. Узел проксимальнее места введения катетера также затягивался. Для удобства перед катетеризацией пережимали артерию дистальней, для обеспечения ее лучшего кровенаполнения. Удостоверившись в отсутствии пузырьков воздуха, к катетеру присоединяли артериальную трубку установки и начинали подавать перфузат в режиме минимального потока (скорость 0,25 мл в минуту). Аналогичным образом катетеризировалась вена, катетер от которой подключался ко входу перистальтического насоса. Поток постепенно доводили до рабочего значения 3 мл/мин. Перфузию проводили в течение 45 минут, после чего систему с помощью тройников переключали на емкость с физиологическим раствором для проведения очистки сосудов конечности от перфузата. Через 10 минут катетеры извлекали из сосудов, снимали дистальные узлы. Спустя несколько минут снимали проксимальные узлы. Перед зашиванием брюшины выполняли визуальный контроль нормальной циркуляции крови в магистральных сосудах.

После проведения перевивки опухолевого узла во всех группах каждые двое суток измеряли линейные размеры опухолевого узла, ежедневно проводили визуальный осмотр животных, оценивали изменения в поведении животных, объеме потребляемой пищи и питья.

Гистологическое исследование

Для гистологического исследования материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном растворе формалина 24 часа. Далее материал помещали в гистологические кассеты, проводили по изопропиловым спиртам и выдерживали в промежуточных смесях и минеральном масле. Затем образцы последовательно помещали в парафины для проводки и заливали в парафин для заливки.

Из парафиновых блоков на санном микротоме Slide 2002 Compact изготавливали срезы толщиной 6 мкм так, чтобы плоскость среза проходила перпендикулярно к поверхности ткани. Срезы монтировали на предметные стекла. Полученные препараты окрашивали гематоксилином и эозином, затем их помещали под покровные стекла в среду для заключения препаратов.



Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения R language в среде RStudio. Для сравнения выборок использовали тест Стьюдента, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался как p менее 0,05. При оценке выживаемости животных в эксперименте применяли оценку отношения рисков на основе регрессии Кокса.

Результаты

В группе «контроль» непосредственно в процессе проведения перфузии зарегистрирована гибель одного животного вследствие постманипуляционного внутреннего кровотечения, что обусловлено технической сложностью проводимых манипуляций. Погибшее животное не было включено в окончательную статистику.

Данные о торможении роста опухолевого узла в группах с перфузией представлены на рис. 1 и 2. Динамика гибели животных в группах с перфузией и в группе «патогенез» отражена на рис. 3. Перфузия конечности раствором с щелочным pH не привела к статистически значимому изменению роста опухолевого узла. Однако можно отметить, что в группе «терапия» на фоне статистически значимой лучшей выживаемости опухоли достигали больших размеров.

Медиана выживаемости в группе с перфузией 4% гидрокарбонатом натрия составила 17,2 суток, тогда как в группе без перфузии и в группе с перфузией физиологическим раствором 13,2 и 13,6 суток соответственно. Наблюдалось снижение риска летального исхода в группе «терапия» в сравнении с группой «контроль» на основании оценки регрессии Кокса (отношение рисков 0,129; 95% доверительный интервал 0,028–0,583; $p=0,0079$).

На 5 и 10-е сутки после перфузии в группе «контроль» наблюдали увеличение абсолютных значений уровня лейкоцитов и тромбоцитов (рис. 4) при снижении количества циркулирующих эритроцитов. В группе «терапия» также на фоне снижения числа эритроцитов отмечена выраженная лимфоцитопения и тромбоцитопения. Изменения, однако, не были статистически значимыми. Тем не менее можно предположить, что выраженный провоспалительный сдвиг в группе «контроль» обусловлен наличием некротических участков в ткани опухоли с сопутствующим перифокальным воспалением.

На гистологических препаратах выявлялись идентичные изменения мышечной ткани

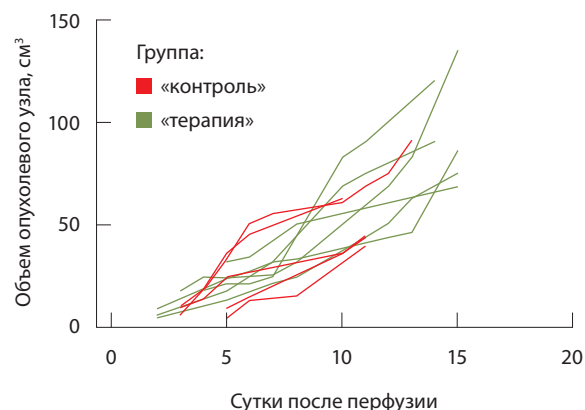


Рис. 1. Динамика роста опухолевого узла

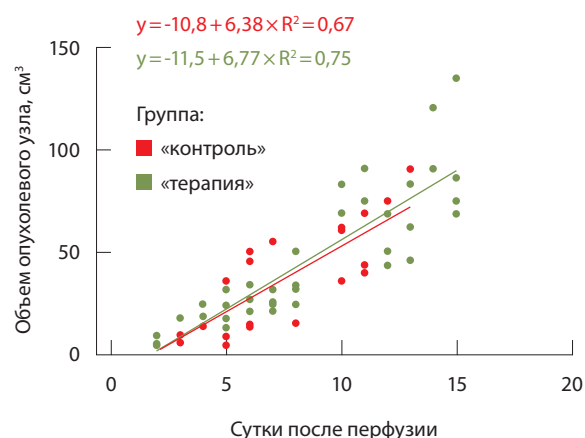


Рис. 2. Линейная модель усредненных данных роста опухолевого узла

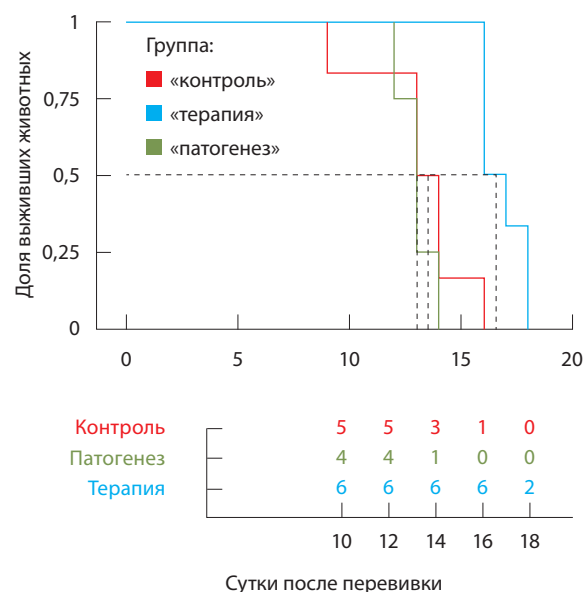


Рис. 3. Кривая выживаемости на основе оценки Каплана – Мейера

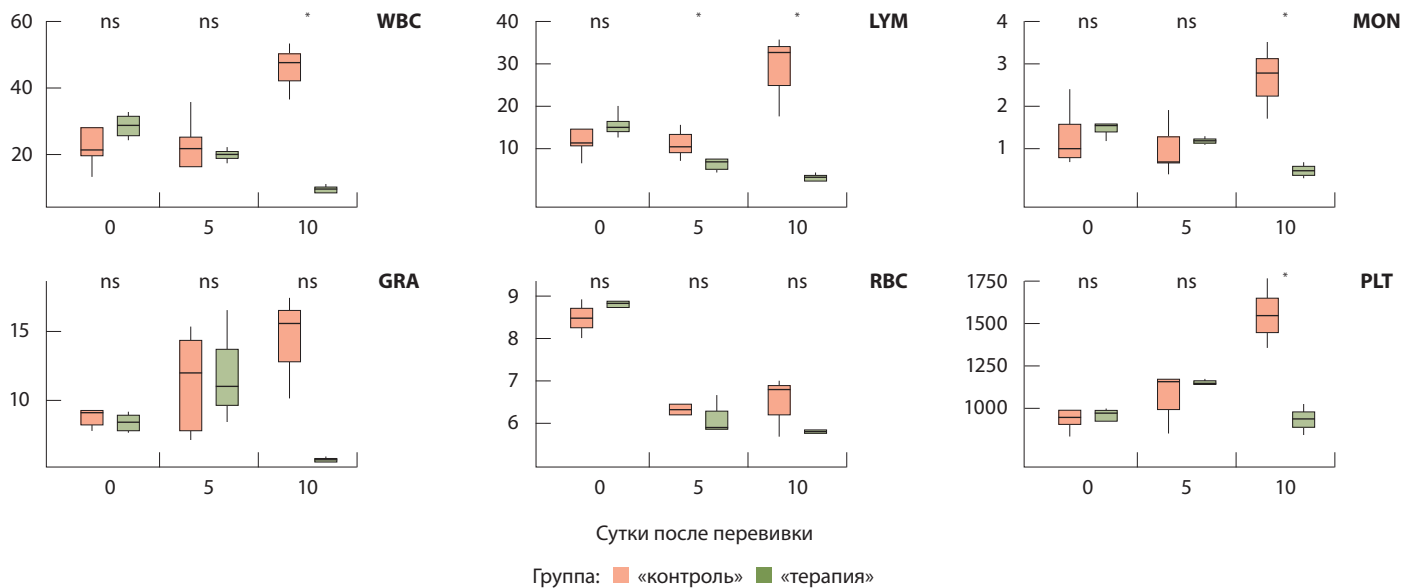


Рис. 4. Данные общеклинического анализа крови животных в день перфузии (0), на 5 и 10-е сутки после перфузии; WBC – количество лейкоцитов, 10⁹ шт./л; LYM – количество лимфоцитов, 10⁹ шт./л; MON – количество моноцитов, 10⁹ шт./л; GRA – количество гранулоцитов, 10⁹ шт./л; RBC – количество эритроцитов, 10¹² шт./л; PLT – количество тромбоцитов, 10⁹ шт./л; ns – $p > 0,05$, * $p \leq 0,05$ (данные проходили проверку на нормальность распределений и равенство дисперсий, поэтому был использован критерий Стьюдента)

в группах с перфузией и в группе без перфузии (рис. 5). В контрольных образцах (правое бедро животного) визуализировалась структура мышечного волокна с признаками дистрофии (см. рис. 5А, В). Поперечная исчерченность была сохранена. Между мышечными волокнами наблюдались прослойки эндомизия. Часть миоцитов была с дистрофическими изменениями. В опытных образцах (левое бедро животного, место перевивки и формирования первичного опухолевого узла) отмечался выраженный некроз мышечных тканей, лимфоидный инфильтрат (см. рис. 5Б, Г).

Обсуждение

Превращение нормальных клеток в опухолевые – крайне сложный и обычно длительный процесс, в течение которого приобретение популяцией клеток свойств, характерных для опухолевых клеток, сопровождается накоплением генетических нарушений. Для характеристики этого процесса принято применять аналогию с эволюционной теорией Дарвина [10–12]. Его генетические основы описаны довольно хорошо, а фенотипические взаимодействия, как и непосредственно физические взаимодействия между клетками и микроокружением, которые выступают движущей силой клональной селекции, изучены и описаны неполно [13]. Среди наиболее ярких особенностей межклеточного пространства опухолевой ткани выделяют низкий pH (около 6). Этот феномен – следствие

преобладания аэробного гликолиза (эффект Варбурга) как основного механизма синтеза аденозинтрифосфата. При этом образуется большое количество молочной кислоты, которая, выделяясь в микроокружение, становится причиной локального ацидоза [14]. Низкий pH микроокружения опухоли – один из важнейших факторов,

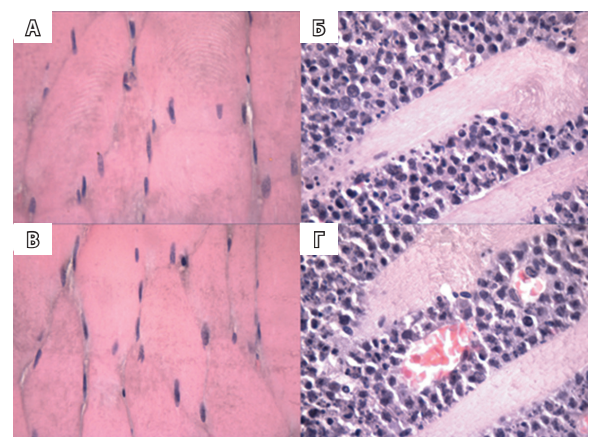


Рис. 5. Микроскопический анализ гистологического материала (окраска гематоксилин-эозином): **А** – правое бедро, группа «контроль», 14-е сутки (× 100); **Б** – левое бедро, место перевивки и формирования первичного опухолевого узла, группа «контроль», 14-е сутки (× 100); **В** – правое бедро, группа «терапия», 14-е сутки (× 100); **Г** – левое бедро, место перевивки и формирования первичного опухолевого узла, группа «терапия», 14-е сутки (× 100)



обеспечивающих благоприятные условия для развития малигнизированных клеток. Во-первых, сама кислотность участвует в определении преимущественных условий существования клеток опухоли по сравнению со здоровыми; во-вторых, высокая кислотность обеспечивает локальную иммуносупрессию и уклонение злокачественных клеток от иммунного контроля; в-третьих, низкий уровень pH в опухолевом микроокружении способствует дезактивации многих лекарственных препаратов, в том числе цитостатических [15]. Таким образом, альтернативным воздействием, характеризующимся противоопухолевой активностью или как минимум способностью повысить эффективность лекарственной терапии, видится манипуляция с микроокружением опухоли, в частности повышение pH. Этот подход, в отличие, например, от цитостатического, представляется более перспективным, так как мишенью становятся только опухолевые клетки и обеспечиваются функциональные преимущества здоровых клеток по сравнению с опухолевыми.

Попытки воздействия на pH опухолевой ткани предпринимались как в предклинических, так и в клинических исследованиях. В эксперименте наиболее изучено системное введение бикарбоната – так называемая буфер-терапия, которая уменьшает образование метастазов, восстанавливает функцию иммунной системы, замедляет рост опухоли и увеличивает общую выживаемость животных. Однако при воспроизведении подобных подходов в клинике столкнулись с плохой переносимостью пациентами высоких пероральных доз бикарбонатов. Системное внутривенное введение высоких доз бикарбонатов рискованно в связи с возможностью развития некорректируемого ацидоза. В качестве относительно альтернативы можно рассматривать местное повышение pH путем внутриартериальной химиоэмболизации или изолированной перфузии [10, 11].

В рамках нашего исследования была поставлена задача сформировать модель для достижения физиологически значимых локо-регионарных изменений pH с целью определения влияния этого воздействия на скорость роста опухоли

и выживаемость животных, а также, в будущем, на эффективность различных противоопухолевых препаратов, включая активированные Т-лимфоциты, как основное эффекторное звено современного поколения ингибиторов контрольных точек. На примере экспериментальных животных нам удалось апробировать модель индукции изолированного изменения pH, которое в нашей работе не оказало влияния на скорость роста опухоли. Предположительно, одной из причин отсутствия противоопухолевого воздействия могла стать недостаточная продолжительность воздействия на микроокружение, а также степень снижения pH. Тем не менее наш эксперимент выявил существенное увеличение продолжительности жизни животных, которые подверглись изменению опухолевого микроокружения. Это может быть серьезным аргументом для более углубленного изучения данного подхода с детальным контролем физических условий на фоне перфузии (возможно, неоднократным проведением процедур), с более продолжительным контролем опухолевых очагов с применением современных методов оценки их физиологической активности.

Ограничения исследования

Среди недостатков и ограничений нашего исследования необходимо упомянуть небольшое число включенных животных, а также узкий профиль молекулярных исследований, проведенных на полученном после инфузий материале опухоли, что обуславливает необходимость продолжения исследований в этом направлении.

Заключение

В нашей работе была сформирована модель индукции локо-регионарных изменений микроокружения опухоли. На примере изменения pH мы оценили скорость роста опухоли и продолжительность жизни экспериментальных животных. Различий в объеме опухолевой ткани между экспериментальной и контрольной группами не выявлено. Вместе с тем продолжительность жизни животных была выше в группе с изменением микроокружения опухоли. ©

Приложение 1

Оснащение эксперимента по перфузии магистральных сосудов нижней конечности крысы

Установка для перфузии

1. Элементы установки

1.1. Перистальтический насос с регулируемым потоком



- 1.2. Катетер внутривенный периферический 26G
- 1.3. Трубки медицинские разных диаметров
- 1.4. Соединительные элементы, тройники
- 1.5. Система термостабилизации животного
- 1.6. Термостат с термометром
- 1.7. Ультрафиолетовая лампа
- 1.8. Столик операционный ветеринарный
- 1.9. Емкости для раствора
- 1.10. Штативы
2. Хирургические инструменты
3. Раствор для перфузии

Процедура перфузии

1. Подготовить (заполнить раствором, выключить насос, отсоединить венозный катетер от емкости с перфузатом) и проверить установку и рабочее место.
2. Подготовить животное в соответствии с *Приложением 2*.
3. Обработать операционное поле спиртом.
4. Сделать надрез около 12 мм (см. рис. I).
5. Продвигаясь вглубь, найти сосудисто-нервный пучок, обнажить тройку «артерия – вена – нерв». Вена темно-красная, артерия светлее, нерв – белесоватый.
6. Аккуратно отделить сосудисто-нервный пучок от окружающей соединительной ткани.
7. Отделить щипцами нерв от артерии и вены (см. рис. II и III).
8. Отделить вену от артерии (так же щипцами).
9. Перевязать артерию и вену (артерию не затягивать) проксимальней места введения катетера.
10. Завязать свободный узел на артерии и вене дистальной места введения катетера для последующей его фиксации.
11. Ввести катетер в вену, после установки зафиксировать с помощью нити (см. рис. IV).
12. Пережать артерию дистальной, обеспечив хорошее кровенаполнение, затянуть проксимальный узел, затем ввести катетер, зафиксировать его нитью.
13. Включить насос в режиме минимального потока. Постепенно довести поток до 3 мл/мин.
14. Длительность перфузии 30 минут.
15. Отсоединить оба порта, подключить к емкости с чистым физиологическим раствором, убедиться в отсутствии пузырьков воздуха.

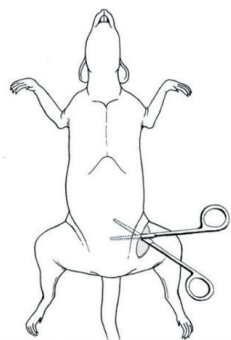


Рис. I. Место надреза

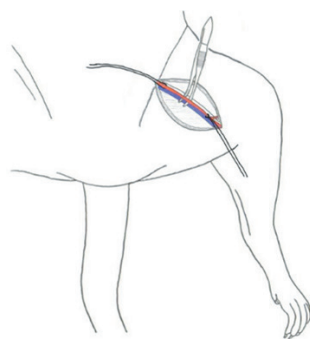


Рис. II. Разделение нерва, артерии и вены производится с помощью пинцета

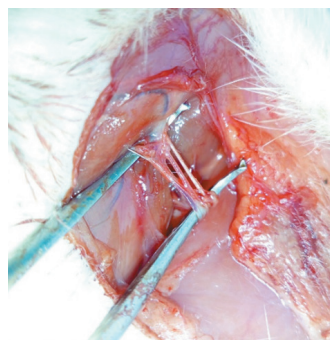


Рис. III. Разделенные вена, артерия и нерв (слева направо)

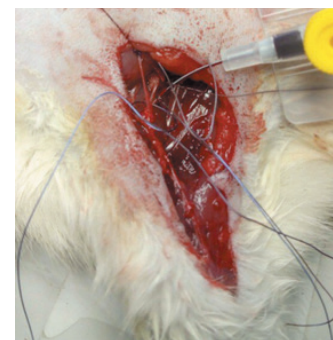


Рис. IV. Катетер, введенный и зафиксированный в артерии



16. Остановить насос, развязать (разрезать) узлы, фиксирующие катетеры, вынуть канюли.
17. Развязать узел на вене, затем на артерии. Убедиться в нормальной циркуляции крови. При кровотечении использовать гемостатическую губку.
18. Зашить разрез.

Приложение 2

Подготовка и введение животного в эксперимент

1. Взвесить животное.
2. Наркотизировать (тилетамин + золазепам 5 мг / 100 г внутримышечно).
3. Выбрать рабочую область (паховая область и внутренняя поверхность бедра).
4. Зафиксировать животное на операционном столе.

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено за счет средств бюджета на научные исследования ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.А. Богданов – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование рукописи; В.В. Егоренков – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Н.М. Волков, Ф.В. Моисеенко и В.М. Моисеенко – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; М.С. Молчанов – сбор и обработка материала, анализ клинко-экспериментальных результатов исследования, написание текста; Н.А. Верлов – сбор и обработка материала,

анализ полученных данных, анализ клинко-экспериментальных результатов исследования, написание текста, редактирование рукописи; Л.С. Гулина – сбор и обработка материала, анализ клинко-экспериментальных результатов исследования, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Hamm LL, Nakhoul N, Hering-Smith KS. Acid-base homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(12):2232–2242. doi: 10.2215/CJN.07400715.
2. Lagadic-Gossman D, Huc L, Lecureur V. Alterations of intracellular pH homeostasis in apoptosis: origins and roles. Cell Death Differ. 2004;11(9):953–961. doi: 10.1038/sj.cdd.4401466.
3. Swietach P, Vaughan-Jones RD, Harris AL, Hulikova A. The chemistry, physiology and pathology of pH in cancer. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2014;369(1638):20130099. doi: 10.1098/rstb.2013.0099.
4. Griffiths JR. Are cancer cells acidic? Br J Cancer. 1991;64(3):425–427. doi: 10.1038/bjc.1991.326.
5. Gatenby RA, Gawlinski ET, Gmitro AF, Kaylor B, Gillies RJ. Acid-mediated tumor invasion: a multidisciplinary study. Cancer Res. 2006;66(10):5216–5223. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4193.
6. Koltai T. The Ph paradigm in cancer. Eur J Clin Nutr. 2020;74(Suppl 1):14–19. doi: 10.1038/s41430-020-0684-6.
7. Estrella V, Chen T, Lloyd M, Wojtkowiak J, Cornell HH, Ibrahim-Hashim A, Bailey K, Balagurunathan Y, Rothberg JM, Sloane BF, Johnson J, Gatenby RA, Gillies RJ. Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion. Cancer Res. 2013;73(5):1524–1535. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2796.
8. Robey IF, Baggett BK, Kirkpatrick ND, Roe DJ, Dosescu J, Sloane BF, Hashim AI, Morse DL, Raghunand N, Gatenby RA, Gillies RJ. Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases. Cancer Res. 2009;69(6):2260–2268. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5575.
9. Milas M, Feig B, Yu D, Oriuchi N, Cromeens D, Ge T, Wong FC, Kim EE, Pollock R. Isolated limb perfusion in the sarcoma-bearing rat: a novel preclinical gene delivery system. Clin Cancer Res. 1997;3(12 Pt 1):2197–2203.
10. Azzarito T, Venturi G, Cesolini A, Fais S. Lansoprazole induces sensitivity to suboptimal doses of paclitaxel in human melanoma. Cancer Lett. 2015;356(2 Pt B):697–703. doi: 10.1016/j.canlet.2014.10.017.
11. Ferrari S, Perut F, Fagioli F, Brach Del Prever A, Meazza C, Parafioriti A, Picci P, Gambarotti M, Avnet S, Baldini N, Fais S. Proton pump inhibitor chemosensitization in human osteosarcoma: from the bench to the patients' bed. J Transl Med. 2013;11:268. doi: 10.1186/1479-5876-11-268.
12. Spugnini EP, Buglioni S, Carocci F, Francesco M, Vincenzi B, Fanciulli M, Fais S. High dose lansoprazole combined with metronomic chemotherapy: a phase I/II study in companion animals with spontaneously occurring tumors. J Transl Med. 2014;12:225. doi: 10.1186/s12967-014-0225-y.
13. Federici C, Petrucci F, Caimi S, Cesolini A, Logozzi M, Borghi M, D'Ilio S, Lugini L, Violante N, Azzarito T, Majorani C, Brambilla D, Fais S. Exosome release and low pH belong to a framework of resistance of human melanoma cells to cisplatin. PLoS One. 2014;9(2):e88193. doi: 10.1371/journal.pone.0088193.
14. Warburg O. On the origin of cancer cells. Science. 1956;123(3191):309–314. doi: 10.1126/science.123.3191.309.
15. Luciani F, Spada M, De Milito A, Molinari A, Rivoltini L, Montinaro A, Marra M, Lugini L, Logozzi M, Lozupone F, Federici C, Iessi E, Parmiani G, Arancia G, Belardelli F, Fais S. Effect of proton pump inhibitor pretreatment on resistance of solid tumors to cytotoxic drugs. J Natl Cancer Inst. 2004;96(22):1702–1713. doi: 10.1093/jnci/djh305.



Antitumor efficacy of an isolated hind leg perfusion with a pH-increased solution in the Pliss' lymphosarcoma graft rat model

A.A. Bogdanov¹ • V.V. Egorenkov¹ • N.M. Volkov¹ •
F.V. Moiseenko^{1, 2, 3} • M.S. Molchanov¹ • N.A. Verlov^{1, 4} •
L.S. Gulina⁴ • V.M. Moiseyenko¹

Background: The technique of regional isolated perfusion makes it possible to increase local levels of an anti-tumor agent, to perform the treatment procedure under hypothermia or hyperthermia, to reduce or even eliminate any systemic effect of a cytostatic on the patient. In this context, the use of isolated perfusion to modify the pH milieu of the tumor seems to be a promising strategy that could potentially ensure the anti-tumor effect.

Aim: To evaluate the efficacy of a rat limb perfusion with 4% NaHCO₃ solution *in vivo* in the Pliss' lymphosarcoma rat graft model.

Materials and methods: The experiment was carried out in Wistar rats with Pliss' lymphosarcoma graft. The isolated limb was perfused with an isotonic sodium chloride solution (the control group) or a 4% sodium bicarbonate solution (the treatment group). The following parameters were assessed: tumor node growth over time, survival rate, hematology analysis at various time points of the experiment, and histological examination of autopsy samples from the tumor.

Results: Median survival in the group perfused with 4% NaHCO₃ (N=6) was 17.2 days, whereas in the non-perfused group (the pathogenesis group) (N=4) and in the group perfused with isotonic saline (N=5) they were 13.2 and 13.6 days,

respectively. The risk of death in the treatment group was lower compared to that in the control group (Cox regression model, hazard ratio 0.129; 95% confidence interval 0.028–0.583; p=0.0079). There were no significant differences in the tumor growth rate over time in the perfused groups.

Conclusion: A single exposure of the tumor micro-milieu in the model with isolated perfusion of the limb with Pliss' lymphosarcoma graft does not lead to any changes in the tumor growth kinetics, but is associated with a change in the animal survival.

Key words: Pliss' lymphosarcoma, perfusion, sodium bicarbonate, antitumor therapy, experimental oncology

For citation: Bogdanov AA, Egorenkov VV, Volkov NM, Moiseenko FV, Molchanov MS, Verlov NA, Gulina LS, Moiseyenko VM. Antitumor efficacy of an isolated hind leg perfusion with a pH-increased solution in the Pliss' lymphosarcoma graft rat model. Almanac of Clinical Medicine. 2021;49(8):541–549. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-070.

Received 26 November 2021; revised 29 December 2021; accepted 30 December 2021; published online 2 February 2022

Funding

The study was financed from the research budget of Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological).

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

A.A. Bogdanov, the study concept and design, data analysis, text editing; V.V. Egorenkov, data collection and management, data analysis, text writing; N.M. Volkov, F.V. Moiseenko and V.M. Moiseyenko, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; M.S. Molchanov, data collection and management, analysis of clinical and experimental study results, text writing; N.A. Verlov, data collection and management, data analysis, analysis of clinical and experimental study results, text writing and editing; L.S. Gulina, data collection and management, analysis of clinical and experimental study results, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Alexey A. Bogdanov – Deputy Director for Science¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7887-4635>. E-mail: aleks_aa@mail.ru

Vitaliy V. Egorenkov – MD, PhD, Deputy Director for Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3473-2053>. E-mail: v.egorenkov@inbox.ru

Nikita M. Volkov – MD, PhD, Head of Departments of Chemotherapy and Radiotherapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6232-257X>. E-mail: volkovnm@gmail.com

Fedor V. Moiseenko – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Chemotherapy¹; Research Fellow, Science Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation²; Professor, Chair of Oncology, Faculty of Surgery³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>. E-mail: moiseenkofv@gmail.com

Maxim S. Molchanov – Head of Department of Surgical Methods of Skin, Bones and Soft Tissues Tumors Therapy¹. E-mail: molchanoff.m@gmail.com

Nikolay A. Verlov – PhD (in Biol.), Leading Research Fellow¹; Head of Resource Center, Department of Molecular and Radiation Biophysics⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3756-0701>

✉ 1 Orlova Roshcha mikrorayon, Gatchina, Leningrad Region, 188300, Russian Federation. E-mail: verlov_na@npni.nrcki.ru

Lidia S. Gulina – Junior Research Fellow, Resource Center, Department of Molecular and Radiation Biophysics⁴

Vladimir M. Moiseyenko – MD, PhD, Professor, Director¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4807-7915>. E-mail: moiseyenko@gmail.com

¹ Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological); 68A Leningradskaya ul., Pesochnyy poselok, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation

² N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya ul., Pesochnyy poselok, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya ul., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

⁴ Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Center "Kurchatov Institute"; 1 Orlova Roshcha mikrorayon, Gatchina, Leningrad Region, 188300, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Изменение течения псориаза после перенесенного заболевания COVID-19. Серия клинических наблюдений

Сухова Т.Е.¹ • Молочкова Ю.В.¹ • Карташова М.Г.¹ • Карзанов О.В.¹

Сухова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, доцент, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии отдела терапии, доцент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3559-3614>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 141 60 27.
E-mail: tats64@mail.ru

Молочкова Юлия Владимировна – д-р мед. наук, доцент, руководитель отделения дерматовенерологии отдела терапии, доцент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9021-6494>.
E-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

Карташова Мария Геннадиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения дерматовенерологии отдела терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0376-2644>. E-mail: maxa.ka@mail.ru

Карзанов Олег Валерьевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения дерматовенерологии отдела терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2461-546X>. E-mail: dr_karzanov@mail.ru

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

За время пандемии COVID-19 исследователи и клиницисты повсеместно отмечают изменения в течении хронических заболеваний различных органов и систем, по всей видимости, обусловленные системным действием возбудителя инфекции. При инфекции SARS-CoV-2 могут наблюдаться как специфические гетерогенные поражения кожи, в том числе у пациентов без анамнеза кожных заболеваний, так и обострение хронических дерматозов или изменение их клинических проявлений. В литературе имеются описания манифестации и обострения псориаза у пациентов, перенесших COVID-19. Ретроспективно проанализированы данные медицинской документации 22 пациентов с обострением псориаза, перенесших коронавирусную инфекцию в легкой или средней тяжести форме, находившихся с апреля 2020 по апрель 2021 г. на стационарном лечении в отделении дерматовенерологии. Из 22 пациентов было 7 мужчин в возрасте от 42 до 74 лет (средний возраст $57,7 \pm 14,1$ года) и 15 женщин в возрасте от 40 до 78 лет (средний возраст $59,2 \pm 10,3$ года). Давность заболевания псориазом варьировала от 1 до 15 лет (средняя $8,7 \pm 4,7$). Средний индекс PASI до перенесенной коронавирусной инфекции составил $10,2 \pm 5,21$. У большинства пациентов при обострении псориаза после перенесенного заболевания COVID-19 отмечено статистически значимое увеличение индекса PASI: у 12 пациентов – до $18,59 \pm 4,82$ ($p < 0,05$), у 5 – до $32,22 \pm 1,71$ ($p < 0,01$), у 2 – до 59 ± 6 ($p < 0,01$). У 3 пациентов после

перенесенного заболевания COVID-19 наряду с увеличением площади высыпаний (индекс PASI от 10 до 17 баллов; в среднем $13,4 \pm 2,63$) был впервые диагностирован псориазический артрит.

На примере клинического наблюдения пациента 33 лет, страдавшего вульгарным псориазом на протяжении 15 лет, показано выраженное ухудшение течения доброкачественно протекавшего вульгарного псориаза вплоть до развития генерализованного пустулезного псориаза Цумбуша после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 и быстрое клиническое улучшение в результате инициации генно-инженерной биологической терапии препаратом секукинумаб.

Данная серия клинических наблюдений представляет интерес в свете накопления знаний о новой коронавирусной инфекции и ее влиянии на течение псориаза.

Ключевые слова: псориаз, генерализованный пустулезный псориаз, COVID-19, секукинумаб

Для цитирования: Сухова Т.Е., Молочкова Ю.В., Карташова М.Г., Карзанов О.В. Изменение течения псориаза после перенесенного заболевания COVID-19. Серия клинических наблюдений. Альманах клинической медицины. 2021;49(8):550–557. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-065.

Поступила 18.10.2021; доработана 21.12.2021; принята к публикации 24.12.2021; опубликована онлайн 18.01.2022



Сведения о новой коронавирусной инфекции, названной международным комитетом по таксономии SARS-CoV-2, постоянно дополняются данными о поражении различных органов и систем, что обусловлено системным действием возбудителя инфекции [1]. Наиболее частое клиническое проявление инфекции SARS-CoV-2 – двусторонняя пневмония, несколько реже наблюдается острый респираторный дистресс-синдром, сообщения о полиорганных поражениях, в том числе сопровождающихся кожными высыпаниями, весьма немногочисленны. Вместе с тем постепенно накапливаются клинические наблюдения новых симптомов поражения кожи или необычного течения хронических кожных процессов в условиях неблагоприятной эпидемической обстановки (<https://static-0.minzdrav.gov.ru>).

Кожные высыпания могут быть первыми признаками начала коронавирусной инфекции. Они включают ангиит кожи, розовый лишай, папуло-сквамозную сыпь, кореподобную сыпь, инфекционную эритему, папуло-везикулезные высыпания (по типу милиарии или эккринной потницы), токсидермию, крапивницу, искусственное поражение (трофические изменения тканей лица) [2]. Поражения кожи могут возникать на фоне инфекции SARS-CoV-2 у людей, ранее не имевших заболеваний кожи. Кроме того, при COVID-19 у больных хроническими дерматозами наблюдается обострение кожного заболевания и изменение его типичных клинических проявлений.

Псориаз – системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в его развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами; частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [3]. Вследствие развивающихся гипервоспалительных реакций COVID-19 может быть триггерным фактором манифестации или обострения псориаза у людей, перенесших эту инфекцию [4].

Мы представляем серию клинических наблюдений пациентов с выраженным обострением псориаза, развившимся на фоне инфекции SARS-CoV-2, перенесенной в легкой и среднетяжелой форме, не потребовавшей госпитализации. На наш взгляд, данное наблюдение

интересно тем, что обострение развилось не после, а именно в разгаре коронавирусной инфекции и в ряде случаев, вероятно, послужило триггерным фактором дальнейшей трансформации вульгарного псориаза в жизнеугрожающее состояние – генерализованный пустулезный псориаз Цумбуша.

Материал и методы

С апреля 2020 по апрель 2021 г. в отделении дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского мы наблюдали 22 пациента с выраженным обострением псориаза, перенесших в анамнезе инфекцию SARS-CoV-2. У всех пациентов обострение псориаза возникло во время заболевания COVID-19. У всех пациентов диагноз SARS-CoV-2 был подтвержден лабораторно, инфекция протекала в легкой и среднетяжелой форме, пациенты лечились амбулаторно. Мы провели ретроспективный анализ медицинской документации этих пациентов с целью установления влияния коронавирусной инфекции на течение вульгарного псориаза.

Из 22 пациентов было 7 мужчин в возрасте от 42 до 74 лет (средний возраст $57,7 \pm 14,1$ года) и 15 женщин в возрасте от 40 до 78 лет (средний возраст $59,2 \pm 10,3$ года). Давность заболевания псориазом варьировала от 1 до 15 лет (средняя $8,7 \pm 4,7$). Перед госпитализацией в отделение дерматовенерологии всем пациентам выполнялась этиологическая лабораторная диагностика: определение РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (полимеразная цепная реакция). В каждом случае при госпитализации проводили сбор анамнестических сведений, оценку клинической картины псориаза, всем больным выполняли клиничко-лабораторное обследование, включавшее исследование периферической крови, биохимических показателей плазмы крови (печеночные пробы, коагулограмма), общий анализ мочи, электрокардиограмму.

У каждого пациента индекс распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index) учитывали в 6 временных точках: 1) во время обострения псориаза, возникшего до заболевания COVID-19; 2) по окончании курса лечения обострения (ретроспективные данные, сроки наблюдения от 11 месяцев до 3 лет); 3) в периоды ремиссии до заболевания COVID-19 (анамнестические данные); 4) во время госпитализации, связанной с обострением псориаза, развившимся на фоне коронавирусной инфекции; 5) по окончании курса лечения;



б) в отдаленные сроки от 3 до 15 месяцев после перенесенной COVID-19.

Настоящая работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Каждый пациент при поступлении в стационар подписал информированные согласия на обработку и передачу персональных данных, а также на обработку и передачу специальных категорий персональных данных, проведение лабораторных методов обследования и введение лекарственных препаратов.

При статистической обработке полученных результатов для описания количественных данных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$). Для оценки статистической значимости различий сравниваемых средних арифметических величин использовали таблицу значений вероятностей ($p\%$) с вычислением t -критерия Стьюдента с поправкой для множественных сравнений. Анализ проводили с применением программ Statistica 13.2 (Dell inc., США), Microsoft Excel (Microsoft corp., США).

Результаты

Во время предыдущего обострения псориаза (сроки наблюдения – от 11 месяцев до 3 лет до заболевания COVID-19) и по окончании курса его лечения кожный процесс у пациентов характеризовался признаками легкого (у 13 человек) или среднетяжелого (9 человек) течения. В период обострения индекс PASI не превышал 26 (в среднем составлял $10,2 \pm 5,21$), а после проведенного лечения снизился до 1–7 баллов (в среднем $3,1 \pm 2,1$, $p < 0,01$). До заболевания COVID-19 у всех наблюдаемых пациентов течение псориаза было благоприятным: в периоды ремиссии у 9 пациентов отмечены проявления в виде дежурных бляшек в области конечностей, у 13 – ограниченные высыпания (индекс PASI не превышал 5 баллов). У 13 пациентов псориазический процесс сопровождался несколькими заболеваниями других органов и систем, у 1 больного псориазу сопутствовало злокачественное новообразование внутренних органов (рак легкого, ремиссия).

Все 22 пациента в период с апреля 2020 по апрель 2021 г. перенесли COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме, лечились и наблюдались по месту жительства без госпитализации и были выписаны с клиническим и этиологическим выздоровлением. Все пациенты после

перенесенной инфекции SARS-CoV-2 отметили патоморфоз имеющегося заболевания кожи. Обострение псориаза в каждом случае произошло на 2–12-й день коронавирусной инфекции (в среднем на $6,63 \pm 2,8$ дня). Терапию по поводу обострения псориаза, развившегося во время коронавирусной инфекции, получали в лечебных учреждениях дерматологического профиля по месту жительства, применялись гепатопротекторы, антигистаминные, десенсибилизирующие препараты, дезинтоксикационные средства, топические и системные глюкокортикостероиды. В связи с отсутствием положительной динамики пациенты были направлены в специализированное учреждение – дерматоневрологическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

При поступлении в стационар у всех пациентов определение РНК SARS-CoV-2 дало отрицательный результат. У 1 пациента выявлены иммуноглобулины класса G (IgG) к SARS-CoV-2, вдвое превышающие норму, иммуноглобулины класса M (IgM) в пределах референсных значений (остальным пациентам тест на антитела не проводился).

Клинические проявления псориаза и лабораторные показатели после перенесенной коронавирусной инфекции

При первичном осмотре у 12 (54%) пациентов отмечалось распространение площади высыпаний и значимое увеличение показателя индекса PASI – от 13 до 23 баллов (в среднем $18,59 \pm 4,82$, $p < 0,01$). У 5 (23%) пациентов на фоне распространения площади высыпаний наблюдалось выраженное утолщение бляшек, усиление гиперемии и статистически значимое увеличение индекса PASI от 30 до 35 баллов (в среднем $32,22 \pm 1,71$, $p < 0,01$), что можно расценить как тяжелое течение псориаза в данный период.

У 3 (14%) пациентов наряду с распространением площади высыпаний (индекс PASI 10–17 баллов; в среднем $13,4 \pm 2,63$, $p > 0,05$) был впервые диагностирован псориазический артрит. У 2 (9%) пациентов манифестировал пустулезный псориаз: процесс распространился по всему кожному покрову, занимая более 90% поверхности кожи, и характеризовался состоянием эритродермии. Кожные покровы имели выраженную инфильтрацию, у всех пациентов обращали на себя внимание множественные, изолированные мелкие и сливные пустулы и фликтены, также определялась обильная эксфолиация с большим количеством крупных



и мелких сухих белых чешуек, отторгающихся спонтанно (рис. 1). Индекс PASI при этом составлял 65 и 53 балла (в среднем 59 ± 6 , $p < 0,01$), в последнее обострение, не связанное с инфекцией SARS-CoV-2, – 17 и 7 баллов соответственно.

В результате лабораторного обследования пациентов выявлены не совсем типичные для псориаза отклонения показателей: в абсолютных числах лимфопения составляла от 0,8 до $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ (в среднем $0,9 \pm 0,06$), в относительных числах (лейкоцитарная формула) лимфопения была от 4 до 7% (в среднем $5,6 \pm 0,9$). Уровень фибриногена крови варьировал от 5,95 до 8,45 г/л (в среднем $7,1 \pm 0,89$), уровень С-реактивного белка (СРБ) – от 41 до 96 мг/л (в среднем $71,2 \pm 13,8$).

Динамика клинических и лабораторных показателей у больных псориазом на фоне терапии

Медикаментозное лечение 20 пациентов, учитывая получаемую ранее терапию, включало системные глюкокортикостероиды, прямые антикоагулянты, ингибитор протонного насоса, препараты калия и магния, растворы, влияющие на водно-электролитный баланс, противогрибковые средства, антибиотики цефалоспорины, тетрациклин, наружную терапию. Двум пациентам с впервые развившимся пустулезным псориазом проведена инициация генно-инженерным биологическим препаратом секукинумаб.

У всех наблюдаемых пациентов на фоне лечения отмечалось быстрое, на 5–7-й день, улучшение кожного процесса. У 20 пациентов оно проявилось в виде уплощения высыпаний и уменьшения гиперемии, при сохранении площади высыпаний и некоторого уменьшения суставных болей. Индекс PASI составил 15–20 баллов (в среднем $17,6 \pm 0,72$). У 2 пациентов с пустулезным псориазом наблюдалось разрешение мелких пустулезных высыпаний в течение 2–3 дней от начала применения секукинумаба. Через 6–7 суток от начала лечения при сохраняющейся площади поражения кожи значительно уменьшалась гиперемия, отек, инфильтрация, разрешалась эксфолиация. Индекс PASI составил 23 и 34 балла.

Через 10 дней при повторном лабораторном обследовании у пациентов отмечалось сохранение лимфопении, уровень СРБ имел тенденцию к снижению, значения фибриногена были на уровне верхней границы нормы.

Отдаленные результаты

После лечения пациенты наблюдались в сроки от 3 до 15 месяцев. Повторного заболевания

коронавирусной инфекцией не отмечалось ни у одного из пациентов. Прогрессирования псориаза, включая генерализацию высыпаний и пустулизацию, с нарушением общего состояния также отмечено не было. У 16 пациентов псориаз регрессировал до дежурных бляшек (индекс PASI 3–7 баллов; в среднем $5,47 \pm 1,33$). У 6 больных псориаз был в стационарной стадии – высыпания стали более распространенными по сравнению с исходным (доковидным) уровнем, что отразилось в статистически значимом увеличении индекса PASI. В этой группе индекс PASI при выписке после обострения, связанного с COVID-19, составлял 10–12 баллов (в среднем $11,3 \pm 0,77$), тогда как ранее у этих же пациентов после проведенного лечения отмечалось снижение индекса PASI до 1–7 баллов (в среднем $3,1 \pm 2,1$, $p < 0,01$). Наблюдение пациентов продолжается.

Приводим клиническое наблюдение пациента 33 лет, страдающего вульгарным псориазом на протяжении 15 лет, у которого на фоне коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 произошла манифестация генерализованного пустулезного псориаза.

Клиническое наблюдение

Больной И., 1988 г.р., поступил в отделение дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 25.06.2021 с жалобами на высыпания по всему кожному покрову, сопровождающиеся незначительным непостоянным зудом. Из анамнеза известно, что болен с марта 2006 г., когда на фоне стресса впервые появились папулы розового цвета на разгибательных поверхностях локтевых суставов. Обратился к дерматологу по месту жительства, который установил диагноз псориаза. Лечился наружными кортикостероидными средствами с положительным эффектом. Постепенно процесс распространился на кожу коленных суставов и поясницу. В течение всего времени псориаз находился в стадии дежурных бляшек. Больной отмечал ежегодные обострения в весеннее время, лечился амбулаторно наружными средствами. В марте 2020 г. произошло очередное обострение кожного процесса, сопровождавшееся увеличением размеров, усилением гиперемии, шелушения и инфильтрации дежурных бляшек в области локтевых и коленных суставов, появлением папулезных элементов розового цвета с мелкими чешуйками на поверхности и склонностью к слиянию единичных папул на коже поясницы и коже груди. Индекс PASI был равен 7 баллам. Получал лечение у дерматолога по месту жительства; на фоне терапии местными кортикостероидами,



Рис. 1. Пациент И. Пустулезный псориаз, частичная псориатическая эритродермия. **А** – на туловище и верхних конечностях на фоне яркой гиперемии, занимающей практически весь кожный покров, определяются множественные мелкие пустулы, массивная эксфолиация. **Б** – на нижних конечностях видны ярко-красные, сливающиеся в единый обширный процесс бляшки, мелкие пустулы, эксфолиация. **В** – кожа ладоней и предплечий тотально гиперемирована с пустулезными высыпаниями, выраженной эксфолиацией



Рис. 2. Пациент И. спустя 3 месяца от начала лечения препаратом секукинумаб. **А** – кожа верхних конечностей без высыпаний, на туловище единичные фрагментированные розовые бляшки. **Б** – на коже нижних конечностей участки застойной гиперемии

гипосенсибилизирующими препаратами и гепатопротекторами процесс разрешился до дежурных бляшек. Индекс PASI был 1 балл.

В середине апреля 2021 г., на 8-е сутки простудного заболевания, классифицированного как COVID-19 (PHK SARS-CoV-2, положительный результат от 13.04.2021), произошло резкое обострение кожного процесса, стали появляться красные пятна и папулы, сливающиеся в бляшки на коже туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся зудом; индекс PASI 19 баллов. С 06.05.2021 по 15.05.2021 с диагнозом «вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия» получал стандартную терапию по месту

жительства в лечебном учреждении дерматологического профиля. При обследовании в общем анализе крови выявлена анемия (гемоглобин 111 г/л), тромбоцитопения ($118 \times 10^9/\text{л}$), лимфопения (лимфоциты 13,5%).

Антитела IgM к Coronavirus (SARS-CoV-2) от 13.05.2021: nCov IgM – 0,27 (норма 2,0). Антитела IgG к Coronavirus (SARS-CoV-2) от 13.05.2021: nCov IgG – 21,78 (норма 10,0).

Получал десенсибилизирующую, антигистаминную, гепатопротекторную, наружную кортикостероидную терапию. Выписан с некоторым улучшением – индекс PASI 15 баллов. В связи с обнаружением



антител к Coronavirus COVID-19 рекомендована консультация терапевта по месту жительства. 18.05.2021 обратился к терапевту, получал лечение комбинированным препаратом ритонавира и лопинавира.

С конца мая 2021 г. пациент отметил ухудшение кожного процесса, появление гиперемированных пятен на коже туловища. 05.06.2021 впервые стали появляться мелкие пустулезные элементы на коже живота, кистей, стоп; температура тела повысилась до 38,2 °С. За 3 дня процесс распространился по всему кожному покрову с образованием гнойных озер в области тыла кистей, в подколенных ямках, на голенях. 08.06.2021 обратился к терапевту, была назначена наружная обработка антисептиками и мазевая терапия (назвать препарат затрудняется). За 4 дня пустулезный процесс временно разрешился. Однако кожный процесс приобрел характер частичной эритродермии. Температура тела повышалась до 38,5 °С. 18.06.2021 были взяты мазки из носоглотки и ротоглотки: РНК SARS-CoV-2 не обнаружено. 24.06.2021 выполнен рентген органов грудной клетки в двух проекциях: рентгенологических данных за острую патологию органов грудной клетки не получено.

28.06.2021 поступил в отделение дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. При поступлении: процесс представлен частичной эритродермией от ярко-красного до застойного цвета; в области туловища, верхних и нижних конечностей – множественные пустулы; массивная эксфолиация по всему кожному покрову (см. рис. 1). На волосистой части головы – чешуйко-корки бело-желтого цвета, эктропион нижних век, стянутость губ (маскообразное лицо). Субъективно незначительный непостоянный зуд. Индекс PASI составил 53 балла. При лабораторном обследовании, проведенном 29.06.2021, в общем анализе крови выявлен лейкоцитоз до $11,9 \times 10^9/\text{л}$, относительная лимфопения до 11,5%, тромбоцитоз $629 \times 10^9/\text{л}$, относительный и абсолютный нейтрофилез, увеличение скорости оседания эритроцитов по Панченкову до 16 мм/ч; в биохимическом анализе крови – гипопроteinемия до 63 г/л, креатинемия до 67 мкмоль/л, повышение СРБ до 41 мг/л; в коагулограмме крови – уровень фибриногена 6,7 г/л.

На основании анамнеза, клинической картины и результатов лабораторного обследования больному был установлен диагноз «пустулезный псориаз, частичная псориазическая эритродермия». Инициировано лечение генно-инженерным биологическим препаратом секукинумаб 300 мг подкожно. На фоне проводимой терапии в течение 3 суток прекратилось появление пустул, значительно уменьшились гиперемия и эксфолиация. Через 7 дней индекс PASI составил 23 балла, а через 14 дней – 15 баллов. При осмотре через 3 месяца индекс PASI был равен 3 баллам (рис. 2).

Настоящий клинический пример демонстрирует выраженное ухудшение течения доброкачественно протекавшего вульгарного псориаза вплоть до развития генерализованного пустулезного псориаза Цумбуша после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

Обсуждение и заключение

Влияние коронавирусной инфекции на течение хронических дерматозов продолжает активно изучаться. Представления о воздействии инфекционного агента на организм в целом, на течение различных хронических заболеваний и дерматозов, в том числе и псориаза, только формируются. Применяемые сегодня методы лечения псориаза предполагают увеличение рисков развития и усугубления ряда инфекционных процессов [5–7]. А некоторые методы лечения псориаза, оказывающие иммуносупрессивное воздействие, в случае инфицирования коронавирусом SARS-CoV-2 могут увеличить риск развития тяжелой формы COVID-19. Вместе с тем, по данным S.K. Mahil и соавт., применение биологической терапии псориаза у заболевших COVID-19 способствовало менее частой госпитализации этих пациентов [8]. Особенности влияния COVID-19 на больных псориазом пока не определены, данные противоречивы, в литературе нет доказательств того, что инфекция SARS-CoV-2 воздействует на больных псориазом иначе, чем на людей без псориаза. При этом клиницисты наблюдали изменения проявлений псориаза у пациентов, перенесших COVID-19. Ö. Kutlu и A. Metin опубликовали клиническое наблюдение обострения псориаза у пациента, перенесшего COVID-19, которое они связывают с применением осельтамивира и гидроксихлорохина [9]. S. Shakoei и соавт. наблюдали обострение и более тяжелое течение пустулезного псориаза у больной на фоне новой коронавирусной инфекции, при этом быстрое разрешение высыпаний, произошедшее в результате терапии COVID-19, без специфического лечения псориаза, авторы объясняют непосредственным действием инфекции SARS-CoV-2 [10]. По-видимому, обострению псориаза способствовала общая гипервоспалительная реакция, индуцированная SARS-CoV-2.

Активно обсуждается вопрос целесообразности лечения псориаза биологическими препаратами в ситуации пандемии COVID-19. Ряд клиницистов придерживается позиции ограничения и сокращения продолжительности приема биологических препаратов при псориазе, отдавая предпочтение базовым методам лечения



перед иммуносупрессирующим [11]. Другие авторы подчеркивают опасность сокращения сроков и прерывания биологической терапии псориаза, поскольку это вызывает дисрегуляцию воспалительных цитокинов, которая, в свою очередь, может не только привести к обострению псориаза, но и вызвать более агрессивную ответную реакцию организма, потенциально усилить цитокиновый шторм и иммунные реакции в случае заражения инфекцией SARS-CoV-2 [12, 13]. Мы поддерживаем эту точку зрения, поскольку предварительные исследования применения различных биологических препаратов для терапии псориаза не выявили увеличения риска возникновения у пациентов вирусных инфекций и их осложнений. Доказательств того, что инфекция SARS-CoV-2 наиболее часто поражает больных, получающих биологическую терапию псориаза, сегодня нет.

В настоящей публикации мы показали изменение течения псориаза в условиях пандемии

у 22 пациентов на фоне перенесенной инфекции SARS-CoV-2. Отмечены следующие особенности: усугубление клинических проявлений болезни – от увеличения площади поражения кожи и дебютных проявлений суставной составляющей этого заболевания до стремительного развития эритродермии и трансформации вульгарного псориаза в пустулезный – у больных с предшествующим многолетним хроническим благоприятным течением процесса; нетипичные для псориаза отклонения в лабораторных показателях (лимфопения, повышение уровня фибриногена крови и СРБ); неэффективность стандартной терапии и быстрый клинический ответ после присоединения к лечению системных глюкокортикостероидов и антикоагулянтов, а также генно-инженерного биологического препарата секукиумаб. Наблюдение представляет интерес в свете накопления знаний о новой коронавирусной инфекции и ее влиянии на течение псориаза. ©

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме и фотографий в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Т.Е. Сухова – ведение пациентов в стационаре, концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста; Ю.В. Молочкова – ведение пациентов в стационаре, концепция и дизайн исследования, интерпре-

тация результатов, написание текста; М.Г. Карташова и О.В. Карзанов – ведение пациентов в стационаре, обработка и анализ данных, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. World Health Organization. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) [Internet]. Available from: <http://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Seirafianpour F, Sodagar S, Pour Mohammad A, Panahi P, Mozafarpour S, Almasi S, Goodarzi A. Cutaneous manifestations and considerations in COVID-19 pandemic: A systematic review. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13986. doi: 10.1111/dth.13986.
3. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016. 768 с. [Federal Clinical Guidelines. *Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections.* 5th ed. Moscow: Delovoy Express; 2016. 768 p. Russian.]
4. Ozaras R, Berk A, Ucar DH, Duman H, Kaya F, Mutlu H. Covid-19 and exacerbation of psoriasis. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13632. doi: 10.1111/dth.13632.
5. Yiu ZZN, Parisi R, Lunt M, Warren RB, Griffiths CEM, Langan SM, Ashcroft DM. Risk of hospitalization and death due to infection in people with psoriasis: a population-based cohort study using the Clinical Practice Research Datalink. *Br J Dermatol.* 2021;184(1):78–86. doi: 10.1111/bjd.19052.
6. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, Goyal K, Fakharzadeh S, Calabro S, Chevrier V, Langholf W, You Y, Leonardi CL. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):961.
7. Yiu ZZN, Ashcroft DM, Evans I, McElhone K, Lunt M, Smith CH, Walton S, Murphy R, Reynolds NJ, Ormerod AD, Griffiths CEM, Warren RB; BADBIR Study Group. Infliximab is associated with an increased risk of serious infection in patients with psoriasis in the U.K. and Republic of Ireland: results from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *Br J Dermatol.* 2019;180(2):329–337. doi: 10.1111/bjd.17036.
8. Mahil SK, Dand N, Mason KJ, Yiu ZZN, Tsakok T, Meynell F, Coker B, McAteer H, Moorhead L, Mackenzie T, Rossi MT, Rivera R, Mahe E, Carugno A, Magnano M, Rech G, Balogh EA, Feldman SR, De La Cruz C, Choon SE, Naldi L, Lambert J, Spuls P, Jullien D, Bachelez H, McMahon DE, Freeman EE, Gisondi P, Puig L, Warren RB, Di Meglio P, Langan SM, Capon F, Griffiths CEM, Barker JN, Smith CH; PsoProtect study group. Factors associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with psoriasis-insights from a global registry-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):60–71. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.007.
9. Kutlu Ö, Metin A. A case of exacerbation of psoriasis after oseltamivir and hydroxychloroquine in a patient with COVID-19: Will cases of psoriasis increase after COVID-19 pandemic? *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13383. doi: 10.1111/dth.13383.



10. Shakoei S, Ghanadan A, Hamzelou S. Pustular psoriasis exacerbated by COVID-19 in a patient with the history of psoriasis. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14462. doi: 10.1111/dth.14462.
11. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. COVID-19 and psoriasis: Is it

time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13298. doi: 10.1111/dth.13298.

12. Bardazzi F, Loi C, Sacchelli L, Di Altobrando A. Biologic therapy for psoriasis during the covid-19 outbreak is not a choice. *J Der-*

matolog Treat. 2020;31(4):320–321. doi: 10.1080/09546634.2020.1749545.

13. Megna M, Ruggiero A, Marasca C, Fabbro-cini G. Biologics for psoriasis patients in the COVID-19 era: more evidence, less fears. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(4):328–329. doi: 10.1080/09546634.2020.1757605.

Changes in the clinical course of psoriasis post-COVID-19: a clinical case series

T.E. Sukhova¹ • Yu.V. Molochkova¹ • M.G. Kartashova¹ • O.V. Karzanov¹

During COVID-19 pandemic, researchers and clinicians worldwide have noted changes in the course of chronic disorders of various organs and systems, which are likely to be related to systemic effects of the pathogen. Specific heterogeneous skin lesions have been identified in SARS-CoV-2 infection, including those in the patients without any history of skin disorders and exacerbation of chronic dermatoses and/or changes in their clinical manifestation. Post-COVID-19 manifestation and exacerbation of psoriasis have been also described in the literature.

We retrospectively analyzed medical files of 22 in-patients with exacerbation of psoriasis after mild or moderate SARS-CoV-2 infection in the Department of Dermatovenereology from April 2020 to April 2021. There were 7 male patients aged 42 to 74 (mean $\pm$ SD 57.7 ± 14.1) years and 15 female patients aged 40 to 78 (59.2 ± 10.3) years. The duration of psoriasis ranged from 1 to 15 (8.7 ± 4.7) years. Their mean PASI before the coronavirus infection had been 10.2 ± 5.2 . In the majority of the patients the psoriasis exacerbation after COVID-19 was associated with a significant increase of PASI to 18.59 ± 4.82 ($n = 12$, $p < 0.05$), 32.22 ± 1.71 ($n = 5$, $p < 0.01$), and to 59 ± 6 ($n = 2$, $p < 0.01$). In 3 patients,

in addition to the increase of the rash area (PASI 10 to 17, mean 13.4 ± 2.63), psoriatic arthritis was newly diagnosed after COVID-19.

We present a clinical case of a 33-year old male patient with a 15-year history of psoriasis, dramatic worsening of his benign psoriasis vulgaris with its transformation to the Zumbusch type of generalized pustular psoriasis after SARS-CoV-2 infection and rapid clinical improvement after the initiation of treatment with an interleukin-17A inhibitor secukinumab.

This clinical case series may contribute to the knowledge on the new coronavirus infection and its effects on the course of psoriasis.

Key words: psoriasis, generalized pustular psoriasis, COVID-19, secukinumab

For citation: Sukhova TE, Molochkova YuV, Kartashova MG, Karzanov OV. Changes in the clinical course of psoriasis post-COVID-19: a clinical case series. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(8):550–557. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-065.

Received 18 October 2021; revised 21 December 2021; accepted 24 December 2021; published online 18 January 2022

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent to the publication of personal medical information in an anonymized form and photo content in the Almanac of Clinical Medicine journal.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

T.E. Sukhova, in-patient management of the cases, the study concept and design, data analysis, text writing; Yu.V. Molochkova, in-patient management of the cases, the study concept and design, interpretation of the results, text writing; M.G. Kartashova and O.V. Karzanov, in-patient management of the cases, data management and analysis, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Tatiana E. Sukhova – MD, PhD, Associate Professor, Senior Research Fellow, Department of Dermatovenereology; Associate Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermato-Oncology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3559-3614>

✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 141 60 27. E-mail: tats64@mail.ru

Yulia V. Molochkova – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Dermatovenereology; Associate Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermato-Oncology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9021-6494>. E-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

Mariia G. Kartashova – MD, PhD, Research Fellow, Department of Dermatovenereology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0376-2644>. E-mail: maxa.ka@mail.ru

Oleg V. Karzanov – MD, PhD, Research Fellow, Department of Dermatovenereology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2461-546X>. E-mail: dr_karzanov@mail.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Дебют гистиоцитоза из клеток Лангерганса во взрослом возрасте. Клиническое наблюдение

Чернышева О.В.¹ • Дорохина О.В.² • Хлебникова А.Н.² • Селезнева Е.В.³

Чернышева Ольга Владимировна – врач-дерматовенеролог¹

Дорохина Ольга Владимировна – канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог²

Хлебникова Альбина Николаевна – д-р мед. наук, профессор, врач-дерматовенеролог²

✉ 141008, Московская область, г. Мытищи, ул. Мира, 1/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 102 96 96. E-mail: alb9696@yandex.ru

Селезнева Елена Владимировна – канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог³

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса в основном диагностируется у детей, его манифестация во взрослом возрасте встречается довольно редко. Высыпания на коже могут носить неспецифический характер и имитировать ряд дерматозов. Вследствие этого клиническая диагностика затруднительна, пациенты, как правило, в течение нескольких лет ошибочно наблюдаются у дерматолога с разными диагнозами.

В статье приводится наблюдение гистиоцитоза из клеток Лангерганса с поражением кожи у женщины 35 лет, которая 2 года наблюдалась с диагнозами пиодермии, себорейного дерматита, кандидоза складок. Учитывая клиническую картину заболевания и возраст начала заболевания, авторы предположили наличие семейной доброкачественной пузырчатки Хейли – Хейли либо фолликулярного дискератоза Дарье. Однако при гистологическом исследовании были выявлены признаки гистиоцитоза из клеток Лангерганса, которые подтвердились результатами иммуногистохимического исследования с антителами к лангерину, CD1a, протеину S-100. Для обследования

и проведения специфической терапии больная была направлена к гематологу.

При резистентных процессах, не отвечающих длительно на стандартную терапию, необходимо для уточнения диагноза проводить гистологическое исследование, позволяющее выявлять редко встречающиеся в практике дерматолога заболевания.

Ключевые слова: гистиоцитоз, клетки Лангерганса, кожные складки, себорейные зоны, лангерин, CD1a, протеин S-100

Для цитирования: Чернышева ОВ, Дорохина ОВ, Хлебникова АН, Селезнева ЕВ. Дебют гистиоцитоза из клеток Лангерганса во взрослом возрасте. Клиническое наблюдение. Альманах клинической медицины. 2021;49(8):558–563. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-064.

Поступила 07.07.2021; доработана 21.12.2021; принята к публикации 24.12.2021; опубликована онлайн 18.01.2022

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) – редкое заболевание, развивающееся в результате инфильтрации различных органов клетками Лангерганса. В среднем в США ежегодно регистрируется 1200 новых случаев [1]. Чаще всего заболевание встречается в возрасте от 0 до 15 лет, на долю детей приходится 64% заболевших [2]. Частота в данной возрастной группе варьирует от 3 до 8 на 1 млн человек [3]. Среди взрослых заболевание регистрируется с частотой 1–2 случая на 1 млн человек, при этом в 2 раза чаще у мужчин [4]. Заболевание протекает в различных формах, в зависимости от количества вовлеченных органов выделяют моносистемный и мультисистемный ГКЛ [5]. Моносистемный ГКЛ характеризуется хорошим прогнозом и высокой частотой спонтанных ремиссий. При данном варианте возможно унифокальное поражение костей (эозинофильная гранулема), кожи, лимфатических узлов, легких или гипофиза либо мультифокальное

поражение костей или лимфатических узлов [5, 6]. При мультисистемном ГКЛ вовлекаются 2 и более органов без нарушения либо с нарушением функции [7]. Ко второму варианту относят болезнь Леттерера – Сиве и болезнь Хенда – Шюллера – Крисчена. Первая характеризуется острым течением, множественными деструкциями костей, гепатоспленомегалией, поражением лимфатических узлов, изменениями крови [7]. Вторая включает классическую триаду – несахарный диабет, экзофтальм, эозинофильную гранулему костей, в процесс также могут быть вовлечены селезенка, печень, лимфатические узлы, легкие [8]. При мультисистемном ГКЛ, как правило, присутствует кожная сыпь, которая носит разнообразный характер. Встречаются папулезно-сквамозные элементы желтоватого цвета, эритема, петехии, эрозии, рубчики, инфильтративно-опухолевые элементы. Излюбленной локализацией выступает волосистая часть головы и крупные складки кожи,



хотя возможны и генерализованные высыпания [9, 10].

Учитывая разнообразие кожных проявлений ГКЛ, в большинстве случаев пациенты первое время наблюдаются с различными дерматозами, при этом длительность ведения больных с ошибочными диагнозами варьирует от нескольких месяцев до нескольких лет. При локализации в области волосистой части головы чаще всего диагностируется себорейный дерматит, при локализации в складках – кандидоз, микоз, пиодермия, интертриго, экзема [8, 11]. Солитарные очаги на гладкой коже нередко рассматривают как лимфоплазию, саркоидоз, кожные метастазы [12]. В случаях распространенных высыпаний на коже туловища и конечностей ошибочно диагностируется каплевидный параспориоз, пруриго, красный плоский лишай [10, 13].

Решающее значение в диагностике ГКЛ имеет биопсия кожи с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. В дерме выявляют инфильтраты, состоящие из гистиоцитов с эозинофильной цитоплазмой и почкообразными ядрами, в инфильтрате могут присутствовать эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, гигантские многоядерные клетки [1, 2, 5]. Может наблюдаться экзоцитоз клеток инфильтрата с формированием микроабсцессов. При иммуногистохимическом исследовании гистиоциты инфильтрата экспрессируют маркеры CD1a, CD207, S-100 [1, 2, 5].

Поскольку ГКЛ представляет собой серьезную диагностическую проблему в связи с разнообразием кожных клинических проявлений и сходством с другими заболеваниями, приводим собственное клиническое наблюдение гистиоцитоза из клеток Лангерганса с поражением кожи у женщины 35 лет, которая 2 года наблюдалась с диагнозом пиодермии, себорейного дерматита, кандидоза складок.

Клиническое наблюдение

Пациентка Н. 35 лет обратилась с жалобами на высыпания на коже волосистой части головы, лица, аксиллярных, паховых складок и складок под молочными железами. Два года назад отметила появление высыпаний на коже волосистой части головы, трихологом был диагностирован себорейный дерматит и рекомендовано использование лечебных шампуней, которые пациентка применяла без эффекта. Спустя несколько месяцев после эпиляции зоны бикини и подмышечных впадин отметила появление в указанных областях эрозивных мокнущих высыпаний. Обратилась на прием к дерматологу, который диагностировал пиодермию

и рекомендовал антибиотикотерапию амоксициллином с незначительным улучшением. В дальнейшем в течение года самостоятельно принимала курсами амоксициллин без эффекта. При повторном обращении к дерматологу с очагов в складках был взят анализ на патогенные грибы, при микроскопии материала выявлены грибы рода *Candida*. Получала местную противогрибковую и антибактериальную терапию, комбинированные топические глюкокортикостероиды без эффекта. Процесс продолжал распространяться. Для уточнения диагноза и лечения больная была направлена в стационар.

При поступлении общее состояние удовлетворительное, кожный процесс носил распространенный характер, локализовался на коже волосистой части головы, лица, аксиллярных, паховых, межъягодичной складках, складках под молочными железами. На коже волосистой части головы по всей поверхности отмечалось наслоение экссудативных корок желтого цвета. На коже лба, в периаурикулярной области – множественные папулы розово-желтого цвета, сливающиеся



Рис. 1. Больная Н., 35 лет. Папулы розово-желтого цвета, сливающиеся в бляшки, покрыты корками желтого цвета: **А** – высыпания в области лба, **Б** – высыпания в височной области



Рис. 2. Больная Н., 35 лет. Высыпания в правой аксиллярной складке (бляшка розового цвета, покрыта эрозиями по типу «мозговых извилин»)

в обширные бляшки, покрытые экссудативными чешуйками и чешуйко-корками желтого цвета (рис. 1). В подмышечных складках и складках под молочными железами инфильтрированные бляшки размером $4,0 \times 8,0$ см красного цвета, на поверхности которых определялись множественные эрозии по типу «мозговых извилин» (рис. 2). В паховых складках и складке под животом гиперемия розово-красного цвета, на фоне которой наблюдались папулы красного цвета и инфильтрированные бляшки с изъязвлением (рис. 3). В межъягодичной складке – бляшка розового цвета с шелушением на поверхности. Субъективно: болезненность в очагах.

На основании анамнеза и клинической картины заболевания больной предварительно было установлено два диагноза. Учитывая возраст начала болезни, наличие бляшек с четкими границами в аксиллярных складках и складках под молочными железами с множественными эрозиями на их поверхности по типу «мозговых извилин», первый предположительный диагноз – семейная доброкачественная пузырчатка Хейли – Хейли. Наличие папул розово-желтого цвета, сливающихся в бляшки, расположенных в себорейных зонах, которые были покрыты корками желтого цвета, и поражение складок позволили также предположить наличие у пациентки фолликулярного дискератоза Дарье. Для подтверждения диагноза было рекомендовано провести дообследование с выполнением диагностической биопсии.

При обследовании в общем анализе крови гемоглобин $133,7$ г/л, эритроциты $4,70 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 533×10^9 /л, лейкоциты $6,50 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 0, сегментоядерные нейтрофилы – 69,0, эозинофилы – 1,0, базофилы – 1,0, лимфоциты – 22,0, моноциты – 7,0, скорость оседания эритроцитов – 61 мм/ч. В общем анализе мочи относительная плотность – 1002, реакция 5,50, белок – нет, лейкоциты

250 лек/мкл, эритроциты 0,3 мг/л. В биохимическом анализе крови билирубин $10,7$ мкмоль/л, общий белок 73 г/л, креатинин 70 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 12 ед/л, аспартатаминотрансфераза 15 ед/л. Исследование на флору с очагов: выделен микроорганизм *P. mirabilis* (концентрация 2×10^9), *S. aureus* (концентрация 2×10^7).

При гистологическом исследовании наблюдался эпидермис с паракератозом, скопления клеточного детрита в роговом слое, акантоз, фокусы спонгиоза, участки атрофии. В верхних отделах дермы – отек, лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов и нейтрофилов. Отмечались скопления крупных клеток с эозинофильной цитоплазмой в верхних отделах дермы и эпидермиса. Гистологические изменения соответствовали поражению кожи при гистиоцитозе из клеток Лангерганса. Для уточнения диагноза было рекомендовано проведение иммуногистохимического исследования.

При иммуногистохимическом исследовании в верхних отделах дермы и эпидермиса визуализировались скопления крупных клеток с эозинофильной цитоплазмой, экспрессирующих CD1a, лангерин (CD207), S-100 (рис. 4). Заключение: по совокупности данных гистологического и иммуногистохимического исследования у пациентки определялся гистиоцитоз из клеток Лангерганса.

До получения результатов гистологического исследования проводилось лечение: метронидазол 250 мг внутривенно, цефтриаксона натрия соль 1000 мг внутримышечно, флуконазол 150 мг, доксициклина моногидрат 100 мг 2 раза, наружно обработка хлоргексидином.



Рис. 3. Больная Н., 35 лет. Высыпания в паховых складках и складке под животом (очаги гиперемии розового цвета с папулами красного цвета на поверхности и очагами инфильтрации с изъязвлением)

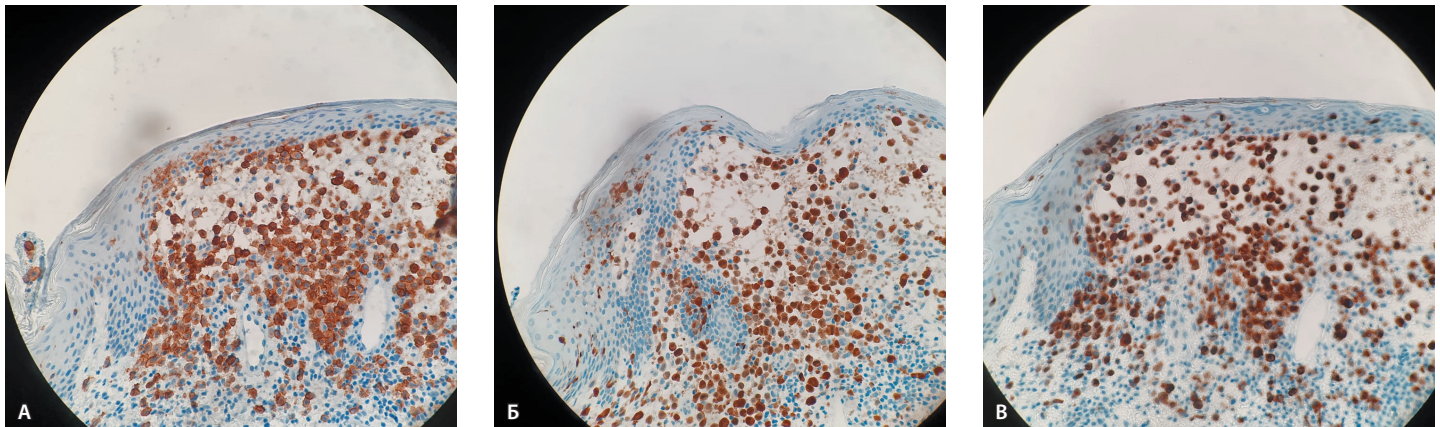


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование биоптата кожи. Экспрессия протеина S-100 (А), CD207 (Б), CD1a+ (В) клетками инфильтрата. ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера; $\times 200$

Учитывая анамнез, клиническую картину, данные гистологического и иммуногистохимического исследования, пациентке был установлен диагноз гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Для дальнейшего обследования и проведения специфической терапии была направлена к гематологу.

Обсуждение

ГКЛ – довольно редкое заболевание, преимущественно дебютирующее в детском возрасте (большинство заболевших – дети в возрасте до 3 лет) [2]. На долю пациентов, заболевающих во взрослом возрасте, приходится менее 30% [1]. Несмотря на то что локализация высыпаний в себорейных областях, на волосистой части головы и крупных складках кожи характерна для ГКЛ, чаще всего у взрослых изначально устанавливают ошибочные диагнозы. При этом период допостановки заключительного диагноза может длиться несколько лет. Чаще всего высыпания на волосистой части головы и в себорейных зонах определяются как себорейный дерматит [11, 14]. Аналогичный диагноз был установлен нашей пациентке трихологом, вследствие чего она в течение нескольких месяцев безрезультатно использовала лечебные шампуни. Высыпания в крупных складках обычно принимают за микотический процесс. Так, у пациентки 69 лет в течение 4 лет папулезные высыпания в аногенитальной области рассматривали как микотическое поражение [9]. Эритематозные очаги в аксиллярных складках у больной 65 лет в течение года рассматривали как аллергический дерматит, при дальнейшем распространении эритематозных высыпаний на складки под молочными железами и паховую область и их эрозивации был заподозрен кандидоз, который лечили антимикотиками в течение 1,5 года [15]. В целом

до проведения биопсии и гистологического исследования, в результате которого был диагностирован ГКЛ, процесс протекал 2,5 года [15]. Нашу пациентку при появлении высыпаний в крупных складках изначально вели с диагнозом пиодермии, а в дальнейшем, учитывая неэффективность антибиотикотерапии, диагноз был изменен на кандидоз кожи. Схожие с нашим случаем диагностические ошибки были сделаны при ведении пациента 35 лет, диагноз ГКЛ которому был установлен через 8 лет от момента появления в области лица и волосистой части головы первых высыпаний, расцененных изначально как себорейный дерматит [16]. При вовлечении в процесс аксиллярных и паховых складок параллельно был диагностирован кандидоз и рекомендовано лечение местными антимикотиками. Неэффективность антимикотической терапии и распространение процесса по складкам привели к смене диагноза на семейную доброкачественную пузычатку Хейли – Хейли [16]. При этом одновременно у пациента нарастала соматическая симптоматика, он был неоднократно госпитализирован в терапевтическое отделение с диагнозом буллезной болезни легких, хронической обструктивной болезни легких II стадии, несахарного диабета, аутоиммунного тиреоидита, эутиреоза, однако данную патологию не рассматривали как единый процесс с вовлечением кожи [16]. Длительно протекающий процесс в складках кожи, не отвечающий на антибактериальную и антимикотическую терапию, наличие эрозий по типу «мозговых извилин» на поверхности бляшек, локализирующихся в аксиллярных складках и складках под молочными железами, мы также расценили клинически как семейную доброкачественную пузычатку Хейли – Хейли. Однако наличие папулезных высыпаний на волосистой части головы,



в области лба и периаурикулярно, покрытых желтыми экссудативными корками, не позволяло исключить фолликулярный дискератоз Дарье, при котором также могут поражаться складки кожи. Поскольку подобный процесс очень редко встречается в практике дерматолога, на этапе клинического обследования не представлялось возможным объединить все кожные проявления воедино. Тем не менее окончательный диагноз был установлен после получения результатов гистологического и иммуногистохимического исследований, свидетельствовавших об инфильтрации дермы и эпидермиса крупными клетками с эозинофильной цитоплазмой, экспрессирующими CD1a, лангерин (CD207) и S-100 – типичные маркеры клеток Лангерганса.

Заключение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса – заболевание, преимущественно возникающее в детском возрасте, манифестация его у взрослых встречается достаточно редко. При первичном поражении

кожных покровов пациенты обращаются за медицинской помощью к дерматологу, задача которого – своевременно диагностировать заболевание и направить больного для дообследования и лечения к гематологу. Высыпания на коже локализуются преимущественно в области волосистой части головы, лба, периаурикулярно и могут напоминать себорейный дерматит. В процесс также вовлекаются кожные складки, симулируя кандидоз, пиодермию, семейную доброкачественную пузырчатку Хейли – Хейли и ряд других дерматозов. Задача дерматолога в случае неэффективности терапии при вышеперечисленных заболеваниях – не забывать, что подобную локализацию могут иметь кожные высыпания при ГКЛ, и своевременно рекомендовать диагностическую биопсию. Окончательный диагноз ГКЛ выставляется на основании обнаружения в дерме инфильтрата, состоящего из крупных клеток с эозинофильной цитоплазмой, которые при иммуногистохимическом исследовании экспрессируют лангерин (CD207), CD1a, протеин S-100. ☺

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

О.В. Чернышева – подготовка фактического материала для написания статьи, концепция статьи; О.В. Дорохина – подготовка фактического материала для написания ста-

ти, сбор и анализ литературы; А.Н. Хлебникова – концепция статьи, написание текста; Е.В. Селезнева – сбор и анализ литературы, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Kobayashi M, Tojo A. Langerhans cell histiocytosis in adults: Advances in pathophysiology and treatment. *Cancer Sci.* 2018;109(12): 3707–3713. doi: 10.1111/cas.13817.
2. Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(6):1035–1044. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.059.
3. Simko SJ, Garnezy B, Abhyankar H, Lupo PJ, Chakraborty R, Har Lim KP, Hicks MJ, Wright TS, Levy ML, McClain KL, Allen CE. Differentiating skin-limited and multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr.* 2014;165(5):990–996. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.07.063.
4. Flores-Terry MA, Sanz-Trenado JL, García-Arpa M, Cortina-de la Calle MP. Cutaneous Langerhans Cell Histiocytosis Presenting in Adulthood. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2019;110(2):167–169. doi: 10.1016/j.aden-gl.2018.12.005.
5. Елькин ВД, Седова ТГ, Копытова ЕА, Плотникова ЕВ. Лангергансоподобный гистиоцитоз (патология кожи и висцеральные поражения). *Терапевтический архив.* 2017;89(4):115–120. doi: 10.17116/terarkh2017894115-120. [Elkin VD, Sedova TG, Kopytova EA, Plotnikova EV. [Langerhans cell histiocytosis: skin diseases and visceral lesions]. *Therapeutic Archive.* 2017;89(4):115–120. Russian. doi: 10.17116/terarkh2017894115-120.]
6. Gomides MDA, Berbert ALCV, Janones RS, Mantese SAO. Multifocal Cutaneous Langerhans Cell Histiocytosis. *J Clin Exp Dermatol Res.* 2018;9(4). doi: 10.4172/2155-9554.1000457.
7. Kim SS, Hong SA, Shin HC, Hwang JA, Jou SS, Choi SY. Adult Langerhans' Cell histiocytosis with multisystem involvement: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(48):e13366. doi: 10.1097/MD.00000000000013366.
8. Горланов ИА, Заславский ДВ, Минеева ОК, Леина ЛМ, Милявская ИР, Передере-
- ев СС, Большакова ЕС. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (гистиоцитоз X): клиническое наблюдение. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2013;(1):51–55. [Gorlanov IA, Zaslavsky DV, Mineyeva OK, Leina LM, Milyavskaya IR, Peredereyev SS, Bolshakova YeS. [Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X): a case study]. *Vestnik Dermatologii i Venereologii [Dermatology and Venereology Bulletin].* 2013;(1):51–55. Russian.]
9. Scolaro BL, Pereira GB, Ogata DC, Vieira da Cunha FSPF, Martins Effting AC, Guanabara RO. Langerhans' cell histiocytosis diagnosed due to dermatological perianal lesion. *J Coloproctol.* 2017;37(3):242–246. doi: 10.1016/j.jcol.2017.03.007.
10. Taverna JA, Stefanato CM, Wax FD, Demierre MF. Adult cutaneous Langerhans cell histiocytosis responsive to topical imiquimod. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(5):911–913. doi: 10.1016/j.jaad.2006.01.061.



11. Querings K, Starz H, Balda BR. Clinical Spectrum of Cutaneous Langerhans' Cell Histiocytosis Mimicking Various Diseases. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(1):39–43. doi: 10.2340/00015555-0003.
12. Stocksclaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Haematol.* 2006;76(5):363–368. doi: 10.1111/j.1600-0609.2006.00648.x.
13. Utsav S, Geng S. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis: Report of two cases. *Am J Case Reports.* 2011;12:154–158. doi: 10.12659/AJCR.882097.
14. Fronek LF, Grubbs H, Dorton DW, Miller R. Isolated Cutaneous Langerhans Cell Histiocytosis Presenting in an Adult Male. *Cureus.* 2020;12(8):e9861. doi: 10.7759/cureus.9861.
15. Карамова АЭ, Чикин ВВ, Знаменская ЛФ, Нефедова МА, Михина ВА, Батталова НС. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослой пациентки. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(4):57–66. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-57-66. [Karomova AE, Chikin VV, Znamenskaya LF, Nefedova MA, Mikhina VA, Battalova NS. [Langerhans cell histiocytosis in an adult patient]. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* [Dermatology and Venereology Bulletin]. 2019;95(4):57–66. Russian. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-57-66.]
16. Старостенко ВВ, Анисимова ЛА, Сидоренко ОА, Опруженкова ЕП. Гистиоцитоз X: верификация диагноза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018;94(2):63–68. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-2-63-68. [Starostenko VV, Anisimova LA, Sidorenko OA, Opruzhenkova EP. [Histiocytosis X: verification of diagnosis]. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* [Dermatology and Venereology Bulletin]. 2018;94(2):63–68. Russian. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-2-63-68.]

Adult-onset of Langerhans cell histiocytosis: a clinical case

O.V. Chernysheva¹ • O.V. Dorokhina² • A.N. Khlebnikova² • E.V. Selezneva³

Langerhans cell histiocytosis is mainly diagnosed in children, and its manifestation in adult age is quite uncommon. Skin rashes may be non-specific and mimic a number of dermatoses. Therefore, the clinical diagnosis is challenging and as a rule, such patients are misinterpreted and managed for other disorders by a dermatologist for some years. We present a clinical case of Langerhans cell histiocytosis with skin involvement in a 35-year female patient, who had been treated by a dermatologist for 2 years for pyoderma, seborrheic dermatitis, and skin fold candidiasis. Taking into account the clinical signs and symptoms and age of manifestation, we initially suspected familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease) or follicular dyskeratosis (Darier's disease). However, the histological assessment showed Langerhans cell histiocytosis confirmed by immunohistochemistry with anti-langerin, anti-CD1a, and anti-protein S-100 antibodies. The

patient was referred to a hematologist for further work-up and specific treatment. In cases of any treatment resistant disorders, which do not respond to long-term conventional treatment, it is necessary to reconsider the diagnosis by means of histological investigation. It would allow for identification of a disease, which is uncommon in dermatology practice.

Key words: histiocytosis, Langerhans cells, skin folds, seborrheic areas, langerin, CD1a, protein S-100

For citation: Chernysheva OV, Dorokhina OV, Khlebnikova AN, Selezneva EV. Adult-onset of Langerhans cell histiocytosis: a clinical case. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(8):558–563. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-064.

Received 7 July 2021; revised 21 December 2021; accepted 24 December 2021; published online 18 January 2022

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed her informed consent to the publication of personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

O.V. Chernysheva, preparation of the data for the manuscript, the paper concept; O.V. Dorokhina, preparation of the data for the manuscript, literature search and analysis; A.N. Khlebnikova, the paper concept, text writing; E.V. Selezneva, literature search and analysis, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Olga V. Chernysheva – Dermatovenereologist¹

Olga V. Dorokhina – MD, PhD, Dermatovenereologist²

Albina N. Khlebnikova – MD, PhD, Professor, Dermatovenereologist²

✉ 1/2 Mira ul., Mytishchi, Moscow Region, 141008, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 102 96 96. E-mail: alb9696@yandex.ru

Elena V. Selezneva – MD, PhD, Dermatovenereologist³

¹ Shchyolkovo's dermatovenereologic clinic; 10 Novaya Fabrika ul., Shchelkovo, Moscow Region, 141100, Russian Federation

² Mytishchi's dermatovenereologic clinic; 1/2 Mira ul., Mytishchi, Moscow Region, 141008, Russian Federation

³ Oxygen clinic; 9 3-ya Frunzenskaya ul., Moscow, 119270, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Клиническое наблюдение синдрома Барракера – Симонса

Седова Т.Г.¹ • Елькин В.Д.¹ • Коберник М.Ю.¹ • Бородина Е.Н.¹

Седова Татьяна Геннадьевна –

канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии лечебного факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2660-0536>

✉ 614990, г. Пермь,

ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация. Тел.: +7 (908) 249 91 99.

E-mail: sedovca-1978@yandex.ru

Елькин Владимир Дмитриевич – д-р

мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии лечебного факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4727-9531>

Коберник Марина Юрьевна –

канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии лечебного факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3549-0076>

Бородина Елена Николаевна –

канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2411-8287>

Синдром Барракера – Симонса (СБС) относится к группе липодистрофий со сложным этиопатогенезом и характеризуется прогрессирующей утратой подкожной жировой клетчатки, что связано, предположительно, с аутоиммунной деструкцией адипоцитов. СБС часто ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями. Первые признаки СБС обнаруживаются в детском или пубертатном возрасте. Характерно постепенное начало с поражения лица и распространение патологического процесса в цефалокаудальном направлении без вовлечения нижних конечностей; при этом прослеживается четкая демаркация между липодистрофической и непораженной зонами. Диагностика СБС преимущественно основывается на клинических проявлениях; лабораторные исследования в большей степени необходимы для уточнения сопутствующей патологии.

Представлено описание редкого клинического наблюдения синдрома Барракера – Симонса у женщины 61 года в сочетании с хроническим гломерулонефритом с С3-гипокомплементемией. Заболевание началось в 11 лет с похудения лица, при этом наследственность по СБС не отягощена. Из сопутствующих заболеваний особо обращают на себя внимание хронический гломерулонефрит и ангиопатия сетчатки обоих глаз. При лабораторном исследовании в общем анализе мочи выявлены протеинурия и микрогематурия; в биохимическом анализе крови – снижение С3 компонента комплемента. Патологический кожный

процесс представлен трофическими изменениями кожи и мягких тканей лица, шеи, верхних конечностей и туловища с четкой демаркационной линией в области верхней трети бедер, где сохранена нормальная подкожно-жировая клетчатка. В области лица наблюдается выраженная гипотрофия кожи, лицо обезображено, напоминает «лицо мертвеца». Для диагностики синдрома Барракера – Симонса помимо оценки клинических проявлений были использованы методы неинвазивной диагностики и данные патоморфологического исследования биоптата кожи, приведено описание картины выявленных изменений.

Больные СБС подлежат диспансерному наблюдению с мониторингом общеклинического и биохимического профиля и нуждаются в углубленном комплексном обследовании узких специалистов для выявления и коррекции сопутствующей патологии.

Ключевые слова: синдром Барракера – Симонса, клиническая картина, диагностика

Для цитирования: Седова ТГ, Елькин ВД, Коберник МЮ, Бородина ЕН. Клиническое наблюдение синдрома Барракера – Симонса. Альманах клинической медицины. 2021;49(8):564–570. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-067.

Поступила 14.12.2021; доработана 28.12.2021; принята к публикации 30.12.2021; опубликована онлайн 18.01.2022

Липодистрофии (ЛД) – гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся частичной или полной утратой подкожной жировой клетчатки. Они в значительной степени отличаются друг от друга по клиническим проявлениям, патогенезу, течению,

частоте, иногда в зависимости от этнической принадлежности. Номенклатура заболеваний обширна, она включает: врожденную генерализованную ЛД (синдром Берардинелли – Сейна), приобретенную парциальную ЛД (синдром Лоренса), семейную парциальную ЛД (синдром



Кёбберлинга и Даннигена), приобретенную парциальную ЛД (синдром Барракера – Симонса), синдром Накао – Нишимура, CANDLE, JMP, ВИЧ-ассоциированную ЛД, лепречаунизм (синдром Донохью), синдром Парри – Ромберга. Липодистрофия – один из компонентов ряда генетических заболеваний: синдромов AREDYLD, SHORT, Рабсона – Менденхолла, прогероидных [1–4].

Самая редкая форма ЛД – синдром Барракера – Симонса (СБС), его частота в популяции составляет менее 1:1 000 000. Первые описания заболевания принадлежат итальянскому врачу и анатому G.B. Morgagni (1775), испанскому врачу L. Barraquer-Ferre (1906) и немецким – A. Simons (1911) и E. Holländer (1910) [1, 5]. К настоящему времени в зарубежной и отечественной литературе насчитывается не более 300 публикаций, посвященных СБС.

Синдром Барракера – Симонса (син.: приобретенная парциальная липодистрофия) характеризуется прогрессирующей утратой подкожной жировой клетчатки, связанной, предположительно, с аутоиммунной деструкцией адипоцитов, в патогенез которой вовлечена активация системы комплемента (у 70% больных обнаружено снижение сывороточных уровней С3). Кроме того, в 80% случаев выявлены циркулирующие аутоантитела (С3-нефритический фактор), блокирующие деградацию фермента С3-конвертазы [5, 6]. Однако точный механизм возникновения СБС остается неизвестным.

СБС часто ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями (системной красной волчанкой, дерматомиозитом/полимиозитом, очаговой склеродермией), более редко или в единичных случаях с гипотиреозом, ревматоидным артритом, височным артериитом Хортона, лейкоцитокластическим васкулитом, дерматозом Дюринга, пернициозной анемией, IgA-нефропатией, нередко предшествующими развитию ЛД [2, 7–10].

Изучению молекулярно-генетических механизмов возникновения СБС посвящена только одна работа – R.A. Hegele и соавт. (2006), в которой отмечены мутации гена *LMNB2* у 4 из 9 больных [11]. В литературе описаны семейные случаи СБС [1].

Кроме того, для дебюта СБС необходимы дополнительные триггерные факторы, в качестве которых, в частности, могут выступать предшествующие острые вирусные инфекции (корь, скарлатина, ветряная оспа и др.), хронические бактериальные инфекции (тонзиллит, пиодермии), отмечавшиеся многими исследователями [1, 5].

СБС подвержены различные этнические группы, но страдают преимущественно европейцы, при этом в основном женщины – согласно разным источникам, соотношение женщин и мужчин составляет от 4:1 до 8:1 [1, 12].

Первые признаки утраты подкожной клетчатки обнаруживаются в детском или пубертатном возрасте (усредненный возраст 7 лет), однако регистрируются случаи старта заболевания в IV–V декадах жизни. ЛД обычно начинается с лица и постепенно в течение нескольких месяцев – 2 лет распространяется на шею, крайне редко захватываются нижележащие участки. Иногда прослеживается четкая демаркация между липодистрофической и непораженной зонами. У некоторых пациентов могут наблюдаться компенсаторные отложения жировой ткани в области ягодиц, поясницы, бедер [1]. Атрофические изменения создают ложную картину гипертрофии мышц, придают лицу характерный облик, который сравнивают с «лицом мертвеца». Процесс, достигнув того или иного уровня, стабилизируется без дальнейшей динамики клинической картины до конца жизни [13].

В отличие от других типов ЛД, при СБС инсулинорезистентность и связанные с ней метаболические нарушения менее тяжелые и наблюдаются значительно реже: диабет примерно у 10%, гипертриглицеридемия – у 30% больных. Осложнения в виде мембранопролиферативного гломеруло-нефрита 2-го типа регистрируются в 20% случаев в среднем через 8 лет после начала СБС [1, 5, 9, 14, 15].

Сведения о глазной патологии при СБС очень скудные. Сообщается о снижении остроты зрения в результате хороидальной неоваскуляризации, пигментных изменений ретины. В области макул наблюдались округлые хорошо отграниченные бледно-желтые депозиты вариабельных размеров, напоминающие друзы. Эти друзоподобные отложения оказались аналогичными плотными депозитами в базальных мембранах клубочков почек [16, 17].

Иногда СБС сочетается с нейросенсорной глухотой, эпилепсией, задержкой умственного развития, опухолями и кальцинатами в области гипоталамуса. Имеются единичные сообщения о вовлечении костного мозга, развитии инсульта [1, 18–20].

Гистологические изменения при СБС не отличаются особой специфичностью от других типов ЛД. Отмечают уменьшение размеров адипоцитов, потерю связей между ними, разрушение



отдельных клеток. Иногда возможны периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов.

Диагностика СБС в классических случаях обычно не вызывает затруднений и в основном базируется на клинических проявлениях, лабораторные исследования необходимы для исключения ассоциированных нарушений [21].

Диагностические критерии СБС, предложенные А. Misra и соавт. (2004), включают:

I. Основной критерий: постепенное начало двусторонней симметричной утраты адипозной ткани в цефалокаудальном направлении – голова, шея, туловище, живот, верхние конечности без вовлечения нижних.

II. Вспомогательные критерии:

А. Клинические:

- 1) начало заболевания в детском/пубертатном возрасте;
- 2) отсутствие в семейном анамнезе СБС;
- 3) наличие аутоиммунных заболеваний.

Б. Лабораторные:

- 1) пониженные сывороточные уровни СЗ;
- 2) наличие в сыворотке СЗ-нефритического фактора;
- 3) протеинурия;
- 4) выявление мембранопролиферативного гломерулонефрита при биопсии почек;
- 5) характерное распределение жировой ткани при аксиальной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии.

Прогноз при СБС зависит от вовлечения почек и развития метаболических нарушений, ассоциированных аутоиммунных заболеваний.

Дифференциальный диагноз включает другие типы ЛД, мандибулоакральную дисплазию, *anorexia nervosa*, лепречаунизм (синдром Донохью), синдромы Коккейна, Вернера, SHORT и другие геродермические синдромы.

Лечение СБС пока остается нерешенной проблемой. В основном прибегают к коррекции косметического дефекта лица (имплантации силикона, полиметилметакрилата). Применение с этой же целью имплантации аутологичной жировой ткани, по оценке разных авторов, хотя и безопасно и в некоторой степени тормозит прогрессирование ЛД, но малоэффективно, так как в конечном итоге имплантаты подвергаются постепенному рассасыванию [22].

В США FDA (Food and Drug Administration – Комитет по контролю лекарственных препаратов и пищевых продуктов) разрешил использовать для терапии генерализованной ЛД метрелептин (рекомбинантный человеческий лептин). Однако

при СБС его применение санкционировано только в случае наличия тяжелых метаболических нарушений. При этом препарат оказался менее эффективным, чем при других формах ЛД [23–25].

Больные СБС подлежат мониторингу с контролем наличия гипогликемии, уровней холестерина и триглицеридов, печеночных ферментов, сывороточных уровней СЗ и СЗ-нефритического фактора, наличия аутоиммунных заболеваний, с проведением исследований в области молекулярной генетики [1, 2].

В качестве демонстрации приводим описание наблюдаемого нами клинического случая синдрома Барракера – Симонса.

Клиническое наблюдение

Больная Б. 1960 г.р. направлена на консультацию в ГБУЗ ПК «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер» с жалобами на прогрессирующее ухудшение внешнего вида, мышечную слабость, повышенную утомляемость, депрессию, головные боли и парестезии в области патологических изменений. Пациентка отмечала интенсификацию клинических симптомов заболевания в течение 50 лет жизни.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка больна с 11-летнего возраста, когда впервые обратила внимание на бледность и похудение лица. С течением времени патологический процесс распространился на шею, затем верхний плечевой пояс и туловище. Больная неоднократно обследовалась и наблюдалась у неврологов с диагнозом «прогрессирующая мышечная гипотрофия лица и туловища I и II степени, нейродистрофический синдром», при этом назначаемая терапия не была эффективна. При осмотре глазного дна окулистами установлен ангиопатия и прогрессирующая дистрофия сетчатки обоих глаз. Больная находится на диспансерном наблюдении у нефролога и гастроэнтеролога с ассоциированными с СБС заболеваниями. В течение жизни неоднократно консультирована ревматологами, однако данных за диффузные заболевания соединительной ткани выявлено не было. При обследовании узкими специалистами (отоларинголог, инфекционист, стоматолог, гинеколог) очагов острой и хронической инфекции не обнаружено.

Из анамнеза жизни известно, что наследственность по липодистрофиям и системным заболеваниям соединительной ткани не отягощена. Перенесенные и сопутствующие заболевания: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки и привратника, субкомпенсированный стеноз привратника, дуодено-стаз; хронический гломерулонефрит, гипертонический вариант; хроническая болезнь почек, стадия 1;



Рис. 1. Больная Б., 61 год. Атрофия подкожной жировой клетчатки в цефалокаудальном направлении с демаркационной линией в области верхней трети бедер

ангиопатия и прогрессирующая дистрофия сетчатки обоих глаз; мигренозная цефалгия, кризовое течение.

Аллергологический анамнез не отягощен. Профессиональный анамнез спокоен, профессиональных вредностей нет. Вредные привычки и деструктивные пороки образа жизни пациентка отрицает.

Семейно-половой анамнез: постменопауза. Всего беременностей 3, родов – 2, медицинский аборт – 1. Дети и внуки здоровы, признаков ЛД и ассоциированных с ними заболеваний не установлено.

Проведено общеклиническое обследование: в общем анализе крови – хроническая гипохромная анемия легкой степени тяжести (эритроциты – $3,85 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 105 г/л, лейкоциты – $7,0 \times 10^9/л$, тромбоциты – $220 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов – 10 мм/ч). В общем анализе мочи – протеинурия и микрогематурия (удельный вес 1,010, эпителий 1–3 в поле зрения, лейкоциты 5–8 в поле зрения, эритроциты 5–10 в поле зрения, белок 0,066–0,3 г/л). Биохимический анализ крови – С3-гипокомplementемия (С3 компонент



Рис. 2. Больная Б., 61 год. Поражение лица

комплемента – 0,6 г/л, норма 0,9–1,8 г/л), остальные показатели в пределах возрастной нормы.

Ультразвуковое исследование внутренних органов: признаки диффузных изменений почек и печени, правосторонний нефроптоз. Контрастная ренография: ренограммы асимметричны, секреторно-выделительная функция почек снижена. Фиброгастродуоденоскопия: грубая рубцово-язвенная деформация привратника и луковицы двенадцатиперстной кишки с признаками стеноза.

Status localis: патологический процесс распространенный, симметричный, отмечается поражение кожи и мягких тканей лица, шеи, верхних конечностей и туловища. Представлен трофическими изменениями кожи с вовлечением ее придатков (сальные и потовые железы, волосы и ногти) и четкой демаркационной зоны в области верхней трети бедер, где сохранена нормальная подкожно-жировая клетчатка (рис. 1). Цвет кожных покровов в очагах поражения бледно-телесный с сероватым оттенком в зонах подлежащей костной ткани. Кожа пораженных участков легко собирается в складку. В области лица отмечается гипотрофия кожи и мягких тканей, лицо имеет характерный облик, сравнимый с «лицом мертвеца» (рис. 2). Видимые слизистые оболочки интактны.

Наряду с клиническим осмотром пациентке проведена неинвазивная диагностика очагов поражения с биопсией кожи в изучаемой анатомической области.

Дерматоскопия: отмечаются признаки диффузной атрофии кожи и ее придатков. Кожный рисунок сглажен, пушковые, щетинистые и длинные волосы разрежены. В зонах патологически измененных тканей визуализируются множественные мономорфные сосуды, соответствующие признакам трофически измененной кожи.

Ультразвуковое высокочастотное исследование кожи 25 МГц в области правого плеча (середина, наружная поверхность): эпидермис 50–70 мкм (норма для женщин астенического телосложения указанной



анатомической зоны 80–100 мкм), дерма – от 910 до 950 мкм (норма для женщин астенического телосложения указанной анатомической зоны 1000–1200 мкм). Дерма гипоэхогенна, однородна по структуре, средняя ультразвуковая плотность – 30–35 единиц; отграничение от гиподермы четкое. Гиподерма визуализируется хорошо, толщина однородная от 2 до 4 мм (норма для женщин астенического телосложения указанной анатомической зоны 7–15 мм). Ультразвуковая плотность гиподермы снижена, однородна: 2–3 единицы. Заключение: данные могут говорить о диффузной липодистрофии подкожно-жировой клетчатки с признаками атрофии эпидермиса и дермы.

Патоморфологическое исследование биоптата кожи (наружная поверхность правого плеча): эпидермис, дерма и придатки кожи (сальные и потовые железы) атрофичны, отмечается почти полное отсутствие жировой ткани.

Больной установлен диагноз синдрома Барракера – Симонса.

С учетом выявленной соматической патологии пациентке рекомендовано углубленное обследование в ревматологическом отделении ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница». Дополнительно больная направлена на консультацию к врачу-генетику для медико-генетического исследования генов, ассоциированных с липодистрофиями. Пациентке показано длительное динамическое наблюдение узкими специалистами (дерматовенеролог, нефролог, невролог, гастроэнтеролог) с коррекцией сопутствующих заболеваний.

Обсуждение

Первые признаки заболевания у нашей пациентки были отмечены в 11 лет и характеризовались побледнением и похудением кожи лица, что соответствует данным литературы о манифестации СБС [1, 5, 12, 13]; при этом наследственной предрасположенности по липодистрофиям не выявлено. С течением времени атрофические изменения лица стали более выраженными, сопоставимыми с «лицом мертвеца» [13]. В хронологическом порядке было установлено прогрессирование и постепенное распространение патологического процесса на шею, затем верхний плечевой пояс и туловище. При длительном наблюдении за больной установлено, что кожа и мягкие ткани нижних конечностей в патологический процесс практически не вовлекались, а при визуальном осмотре отмечается четкая граница между зоной липодистрофии и непораженной кожей [13].

Вышеперечисленные особенности заболевания следует расценивать как основной

и вспомогательные диагностические критерии СБС – последовательная двусторонняя симметричная липодистрофия в цефалокаудальном направлении без вовлечения нижних конечностей, начало заболевания в препубертатном возрасте, отсутствие в семейном анамнезе СБС. Выявленная в ходе обследования пациентки соматическая патология – хронический гломерулонефрит, ассоциированный с С3-гипокомплементемией и протеинурией – также относится к дополнительным диагностическим признакам СБС [5, 6, 9, 14, 15]. В свою очередь, обнаруженные ангиопатия и дистрофия сетчатки, мигренозная цефалгия, поражение органов желудочно-кишечного тракта позволяют расценивать СБС в рамках системного аутоиммунного процесса [5, 6, 16, 17], что указывает на необходимость последующего углубленного обследования пациентки ревматологами. Кроме того, больной показаны молекулярно-генетические методы исследования для идентификации генов, ассоциированных с развитием синдромов липодистрофий [2].

Заключение

Описанное нами клиническое наблюдение представляет собой редкую форму прогрессирующей липодистрофии – синдром Барракера – Симонса. Патологический процесс характеризовался утратой подкожной жировой клетчатки в области лица, шеи, туловища с четкой демаркационной зоной в области верхней трети бедер. Для диагностики и дифференциального диагноза были использованы методы неинвазивной диагностики (приведено сравнение норм указанной локализации у лиц астенического телосложения) и данные патоморфологического исследования биоптата кожи, описана картина обнаруженных изменений. У пациентки наряду со специфическим поражением кожи и подкожно-жировой клетчатки наблюдалась сочетанная соматическая патология, ассоциированная у каждого второго пациента СБС с хроническим гломерулонефритом и С3-гипокомплементемией. Это указывает на необходимость всестороннего обследования таких пациентов узкими специалистами (эндокринологи, нефрологи, офтальмологи) и последующей коррекции выявленной патологии. Больные СБС подлежат диспансерному наблюдению с мониторингом общеклинического и биохимического профиля. Пациентам с подозрением на СБС показано молекулярно-генетическое исследование с секвенированием генов, ассоциированных с липодистрофиями. ©



Дополнительная информация

Согласие пациента

В связи с гибелью пациентки согласие на публикацию ее медицинской информации и фото в журнале «Альманах клинической медицины» было получено у ее законного представителя (сына).

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Т.Г. Седова – сбор и анализ данных литературы, написание текста; В.Д. Елькин – концепция и дизайн статьи; М.Ю. Коберник – участие в обследовании пациентки, анализ клинического материала; Е.Н. Бородина – подготовка фактического материала для написания статьи, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Авторы выражают благодарность безвозмездно ушедшему Л.С. Митрюковскому за предоставленные фотоматериалы.

Литература / References

1. Мураховская ЕВ, Старкова НТ. К диагностике синдрома Барракера – Симонса. Проблемы эндокринологии. 1998;44(3):29–31. doi: 10.14341/probl199844329-31. [Murakhovskaya EV, Starkova NT. [To the diagnosis of Barraquer-Simons syndrome]. Problems of Endocrinology. 1998;44(3):29–31. Russian. doi: 10.14341/probl199844329-31.]
2. Соркина ЕЛ, Тюльпачов АН. Наследственные и приобретенные липодистрофии: молекулярно-генетические и аутоиммунные механизмы. Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):39–42. doi: 10.14341/omet2018139-42. [Sorkina EL, Tiulpakov AN. [Inherited and acquired lipodystrophies: molecular-genetic and autoimmune mechanisms]. Obesity and Metabolism. 2018;15(1):39–42. Russian. doi: 10.14341/omet2018139-42.]
3. Garg A. Clinical review: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(11):3313–3325. doi: 10.1210/jc.2011-1159.
4. Rother KI, Brown RJ. Novel forms of lipodystrophy: why should we care? Diabetes Care. 2013;36(8):2142–2145. doi: 10.2337/dc13-0561.
5. Misra A, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2004;83(1):18–34. doi: 10.1097/01.md.0000111061.69212.59.
6. Mathieson PW, Peters DK. Lipodystrophy in MCGN type II: the clue to links between the adipocyte and the complement system. Nephrol Dial Transplant. 1997;12(9):1804–1806. doi: 10.1093/ndt/12.9.1804.
7. Torrelo A, España A, Boixeda P, Ledo A. Partial lipodystrophy and dermatomyositis. Arch Dermatol. 1991;127(12):1846–1847.
8. Pope E, Janson A, Khambalia A, Feldman B. Childhood acquired lipodystrophy: a retrospective study. J Am Acad Dermatol. 2006;55(6):947–950. doi: 10.1016/j.jaad.2006.05.005.
9. Payapvipapong K, Niumpradit N, Nakakes A, Buranawuti K. A rare case of acquired partial lipodystrophy (Barraquer-Simons syndrome) with localized scleroderma. Int J Dermatol. 2014;53(1):82–84. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05435.x.
10. de Lucas-Collantes C, Pozo-Román J, Aparicio-López C, de Prada-Vicente I, Argente J. Acquired partial lipodystrophy (Barraquer-Simons syndrome) and IgA nephropathy. Nephrologia. 2016;36(5):556–558. doi: 10.1016/j.nefro.2016.03.003.
11. Hegele RA, Cao H, Liu DM, Costain GA, Charlton-Menys V, Rodger NW, Durrington PN. Sequencing of the reannotated LMNB2 gene reveals novel mutations in patients with acquired partial lipodystrophy. Am J Hum Genet. 2006;79(2):383–389. doi: 10.1086/505885.
12. Quinn K, Purcell SM. Lipodystrophies. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2018.
13. Oliveira J, Freitas P, Lau E, Carvalho D. Barraquer-Simons syndrome: a rare form of acquired lipodystrophy. BMC Res Notes. 2016;9:175. doi: 10.1186/s13104-016-1975-9.
14. Prasad NR, Reddy PA, Menon B, Karthik TS, Ahmed F, Chakravarthy M. Recurrent stroke as a presenting feature of acquired partial lipodystrophy. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(Suppl 2):S455–S457. doi: 10.4103/2230-8210.104130.
15. Akinci B, Koseoglu FD, Onay H, Yavuz S, Altay C, Simsir IY, Ozisik S, Demir L, Korkut M, Yilmaz N, Ozen S, Akinci G, Atik T, Calan M, Secil M, Comlekci A, Demir T. Acquired partial lipodystrophy is associated with increased risk for developing metabolic abnormalities. Metabolism. 2015;64(9):1086–1095. doi: 10.1016/j.metabol.2015.06.004.
16. Jansen J, Delaere L, Spielberg L, Leys A. Long-term fundus changes in acquired partial lipodystrophy. BMJ Case Rep. 2013;2013:bcr2013201218. doi: 10.1136/bcr-2013-201218.
17. Pratyusha G, Votruba M. Retinal changes in a patient with acquired partial lipodystrophy (Laignel-Lavastine and Viard Syndrome). Acta Ophthalmol. 2015;93(7):e598–e599. doi: 10.1111/aos.12690.
18. Faguer S, De Sandre-Giovannoli A, Hemery M, Lévy N, Lamant L, Arveiler B, Rooryck C, Prouheze C, Vigouroux A, Chauveau D, Calvas P, Chassaing N. A 10 Mb duplication in chromosome band 5q31.3-5q33.1 associated with late-onset lipodystrophy, ichthyosis, epilepsy and glomerulonephritis. Eur J Med Genet. 2011;54(3):310–313. doi: 10.1016/j.ejmg.2011.01.005.
19. Small JE, Jassam YN, Small KM, Chea P, Popov V, Li S, Srinivasan J. Barraquer-Simons Syndrome. Am J Med Sci. 2016;352(3):280–284. doi: 10.1016/j.amjms.2016.05.007.
20. Spranger S, Spranger M, Tasman AJ, Reith W, Voigtländer T, Voigtländer V. Barraquer-Simons syndrome (with sensorineural deafness): a contribution to the differential diagnosis of lipodystrophy syndromes. Am J Med Genet. 1997;71(4):397–400. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19970905)71:4<397::aid-ajmg5>3.0.co;2-r.
21. Eisinger AJ, Shortland JR, Moorhead PJ. Renal disease in partial lipodystrophy. Q J Med. 1972;41(163):343–354.
22. Heidemann LN, Thomsen JB, Sørensen JA. Barraquer-Simons syndrome: a unique patient's perspective on diagnosis, disease progression and recontouring treatment. BMJ Case Rep. 2016;2016:bcr2016216134. doi: 10.1136/bcr-2016-216134.
23. Chong AY, Lupsa BC, Cochran EK, Gorden P. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. Diabetologia. 2010;53(1):27–35. doi: 10.1007/s00125-009-1502-9.
24. Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, Brown RJ. Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(5):1802–1810. doi: 10.1210/jc.2014-4491.
25. Walker UA, Kirschfink M, Peter HH. Improvement of acquired partial lipodystrophy with rosiglitazone despite ongoing complement activation. Rheumatology (Oxford). 2003;42(2):393–394. doi: 10.1093/rheumatology/keg076.



A clinical case of Barraquer-Simons syndrome

T.G. Sedova¹ • V.D. Elkin¹ • M.Yu. Kobernik¹ • E.N. Borodina¹

Barraquer-Simons syndrome (SBS) belongs to the group of lipodystrophy with complex etiology and pathophysiology and is characterized by progressive loss of subcutaneous fat, presumably related to autoimmune destruction of adipocytes. SBS is frequently associated with autoimmune disorders. Its first signs are found in childhood or puberty. It is characterized by gradual onset from the face with subsequent extension of the pathological process downwards without the involvement of the lower extremities. At the same time, there is a clear delimitation between the lipodystrophic and unaffected zones. The diagnosis of SBS is mainly based on clinical manifestations. Laboratory work-up is needed mostly to clarify any concomitant disorders.

We describe a rare clinical case of the Barraquer-Simons syndrome in a 61-year-old woman, associated with chronic glomerulonephritis and C3-hypocomplementemia. The disease manifested at the age of 11 years with the fat loss in the face area. No familial history of SBS could be identified. Among the concomitant diseases, chronic glomerulonephritis and bilateral retinal angiopathy are of particular interest. The laboratory assessments showed proteinuria and microhematuria in the urine analysis and decreased C3 component of the complement in blood chemistry analysis. The skin pathology was

represented by atrophy of the skin and soft tissues in the face, neck, upper limbs and trunk areas, with a clear delimitation in the upper third of the thighs, where normal subcutaneous fat was preserved. There was pronounced skin hypotrophy in the face area, with face disfiguration resembling a "dead man's face". To diagnose the Barraquer-Simons syndrome, in addition to the assessment of clinical manifestations, we used non-invasive diagnostic methods and the results of histological examination of a skin biopsy samples (the description of the specimen is given).

Patients with SBS should be followed up with the monitoring of their clinical and biochemical profiles and need an in-depth comprehensive examination by medical specialists to identify and treat their concomitant disorders.

Key words: Barraquer-Simons syndrome, clinical pattern, diagnostics

For citation: Sedova TG, Elkin VD, Kobernik MYu, Borodina EN. A clinical case of Barraquer-Simons syndrome. Almanac of Clinical Medicine. 2021;49(8):564–570. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-067.

Received 14 December 2021; revised 28 December 2021; accepted 30 December 2021; published online 18 January 2022

Tatiana G. Sedova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Dermatology and Venereology, Medical Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2660-0536>

✉ 26 Petropavlovskaya ul., Perm, 614990, Russian Federation. Tel.: +7 (908) 249 91 99. E-mail: sedovca-1978@yandex.ru

Vladimir D. Elkin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Dermatology and Venereology, Medical Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4727-9531>

Marina Yu. Kobernik – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Dermatology and Venereology, Medical Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3549-0076>

Elena N. Borodina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy No. 1, Medical Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2411-8287>

Informed consent statement

Due to the patient's death, the consent for the publication of her medical information and photos in the Almanac of Clinical Medicine journal has been obtained from her legal representative (son).

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

T.G. Sedova, literature search and analysis, text writing; V.D. Elkin, the paper concept and design; M.Yu. Kobernik, assessment of the patient and analysis of the clinical data; E.N. Borodina, preparation of the manuscript, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge recently deceased L.S. Mitryukovsky for the photos.

¹Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University; 26 Petropavlovskaya ul., Perm, 614990, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Клиническое наблюдение семейного энтеропатического акродерматита, обусловленного новой генетической мутацией в экзоне 10 гена *SLC39A4*

Стадникова А.С.¹ • Тамразова О.Б.^{1,2} • Захарова И.Н.³ • Дмитриева Ю.А.³ • Таганов А.В.² • Юдина А.Е.¹ • Баграмова Г.Э.²

Стадникова Антонина Сергеевна – канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3420-4442>

✉ 125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 457 85 87. E-mail: tonya-st@yandex.ru

Тамразова Ольга Борисовна – д-р мед. наук, профессор РАН, врач-дерматовенеролог¹; профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>. E-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Захарова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>. E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Дмитриева Юлия Андреевна – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0668-7336>. E-mail: jadmitrieva@mail.ru

Таганов Алексей Викторович – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>. E-mail: matiss7177@yandex.ru

Юдина Анастасия Евгеньевна – заведующая неонатологическим отделением¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6920-8024>. E-mail: yudina209@gmail.com

Баграмова Гаянэ Эрнстовна – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>. E-mail: bagramovaga@mail.ru

Энтеропатический акродерматит – редкая форма генодерматозов, группы наследственных заболеваний с преимущественным поражением кожи. Дебют заболевания у детей ассоциирован с прекращением грудного вскармливания и началом использования продуктов на основе коровьего молока, что затрудняет дифференциальную диагностику энтеропатического акродерматита с аллергодерматозами. В статье представлено описание семейного случая энтеропатического акродерматита у девочки 4-месячного возраста с выраженными кожными изменениями и диареей. Наличие отягощенного семейного анамнеза по энтеропатическому дерматиту позволило сразу заподозрить данный диагноз у пациентки и назначить препарат сульфата цинка еще до получения результатов генетического исследования. Положительный эффект от терапии был получен в течение нескольких дней. При проведении генетического исследования у пациентки была выявлена новая мутация в экзоне 10 гена *SLC39A4*. Правильный

сбор анамнеза жизни, настороженность врачей в отношении цинкдефицитных состояний при акральном дерматите в сочетании с алопецией и диареей у детей раннего возраста позволит своевременно установить правильный диагноз и определить дальнейшую тактику терапии.

Ключевые слова: генодерматозы, энтеропатический акродерматит, дети, дефицит цинка, ген *SLC39A4*

Для цитирования: Стадникова АС, Тамразова ОБ, Захарова ИН, Дмитриева ЮА, Таганов АВ, Юдина АЕ, Баграмова ГЭ. Клиническое наблюдение семейного энтеропатического акродерматита, обусловленного новой генетической мутацией в экзоне 10 гена *SLC39A4*. Альманах клинической медицины. 2021;49(8):571–577. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-069.

Поступила 01.10.2021; доработана 21.12.2021; принята к публикации 30.12.2021; опубликована онлайн 02.02.2022

¹ ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой ДЗМ»; 125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1–1, Российская Федерация



Генодерматозы – большая неоднородная группа наследственных заболеваний с преимущественным поражением кожи. Они характеризуются значительным полиморфизмом клинических проявлений, различной частотой встречаемости отдельных заболеваний, в связи с чем диагностика редких нозологий может вызывать определенные трудности у специалистов. Знание типичных кожных проявлений при наследственных дерматозах поможет не только определить тактику терапии патологического процесса, но и обнаружить другую связанную с ними патологию внутренних органов, в том числе злокачественные новообразования [1].

Энтеропатический акродерматит (синдром Данболта – Клосса) представляет собой редкое генетически детерминированное заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, в патогенезе которого ключевое значение имеет нарушение всасывания цинка в кишечнике. Частота встречаемости энтеропатического акродерматита составляет в среднем 1 случай на 500 000 новорожденных. Заболеванию подвержены дети вне зависимости от пола и этнической принадлежности [2]. Энтеропатический акродерматит обычно манифестирует в возрасте от 1,5 недели до 1–2 лет; есть также наблюдения случаев развития заболевания у детей более старшего возраста [3].

Впервые заболевание описал шведский дерматолог Т. Brandt в 1936 г. Термин «энтеропатический акродерматит» предложили в 1942 г. N. Danbolt и J. Closs, указавшие на сопутствующее дерматиту поражение желудочно-кишечного тракта. В 1974 г. E. Moynahan и M. Barbes пришли к выводу, что в патогенезе заболевания основную роль играет нарушение всасывания цинка в тонкой кишке из-за дефицита цинк-транспортеров. В 2001 г. K. Wang и соавт. определили местоположение гена энтеропатического акродерматита на длинном плече хромосомы 8 (8q24.3) [4], а в 2002 г. дефектный ген был идентифицирован S. Küry и соавт. как *SLC39A4* – ген, кодирующий белок-транспортер цинка ZIP4 (англ. the zinc iron-regulated transporter-like protein) [5]. Ген состоит из 12 экзонов и кодирует белок, состоящий из 647 аминокислотных остатков [6]. Ген *SLC39A4* экспрессируется в двенадцатиперстной и тощей кишках – участках кишечника, имеющих важное значение для абсорбции цинка [7, 8].

В профессиональной базе данных мутаций Human Gene Mutation Database 2013.2 описаны 42 мутации гена *SLC39A4*: миссенс-,

нонсенс- и мутации в сплайсинговых областях гена; микроделеции и микровставки; сложные перестановки [9]. Большинство мутаций в гене *SLC39A4* – гомозиготы или комплексные гетерозиготы, редко чистые гетерозиготы [4, 10]. Ниже представим описание собственного клинического наблюдения семейного энтеропатического акродерматита у ребенка с новой мутацией в гене *SLC39A4*.

Клиническое наблюдение

Мать с девочкой в возрасте 4 месяцев 18 дней поступили в неонатологическое отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой с жалобами на наличие высыпаний на коже периоральной, перианальной областей, ушных раковин, изменение ногтевых пластин первых пальцев стоп, частый жидкий стул. Из анамнеза известно, что ребенок родился от второй беременности. У пациентки есть старшая сестра 2 лет 6 месяцев, которой 2 года назад был установлен диагноз энтеропатического акродерматита.

Анамнез жизни. Ребенок рожден от неродственного брака. Беременность протекала на фоне токсикоза в первом триместре, угрозы выкидыша в третьем триместре, анемии беременных на всем протяжении. Роды срочные, самостоятельные, масса тела при рождении 3800 г. С рождения на грудном вскармливании.

Анамнез заболевания. Со слов матери, в возрасте 3 месяцев, после неполного завершения периода грудного вскармливания, у девочки появились однократные высыпания на коже вокруг естественных отверстий (ротовой полости, ушных раковин, в области промежности), сопровождавшиеся умеренным зудом. В течение последующего времени было отмечено увеличение количества и площади высыпаний, появление эрозий, кровоточивости, изменение ногтевой пластинки I пальца правой стопы. Эпизодически возникала диарея с признаками мальабсорбции. Родители обратились в поликлинику по месту жительства (республика Дагестан), где был установлен диагноз атопического дерматита, рекомендовано использование антибактериальной мази (комбинированный препарат бацитрацина и неомицина), топического глюкокортикостероидного крема (бетаметазон). Терапия, проводимая в течение 2 недель, не имела эффекта, зарегистрировано распространение высыпаний на кожу дистальных фаланг пальцев кистей и стоп. Учитывая отсутствие динамики на фоне проводимой терапии, родители самостоятельно обратились в ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 94» ДЗМ. Педиатр заподозрил у ребенка энтеропатический акродерматит в связи с наличием схожей симптоматики у старшей сестры и направил в 1-е неонатологическое отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой на обследование и лечение.



Объективно. Состояние пациентки при поступлении было расценено как среднетяжелое, стабильное. Сознание ясное, аппетит сохранен. Ребенку назначено грудное вскармливание, рекомендовано при необходимости докармливать адаптированной молочной смесью. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. Лимфоузлы не пальпировались. Конъюнктивы розовые, чистые. Кровоизлияния в склеру нет. Пупочная ранка эпителизирована, без особенностей. Пупочные сосуды не пальпировались. Нагрубания грудных желез нет. Костно-суставная система без патологии. Со стороны бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем патологии не выявлено. Тоны сердца приглушены, ритмичные, выслушивался непостоянный систолический шум, недостаточность кровообращения 0 степени. Пульсация на бедренных артериях и лучевых артериях удовлетворительная, симметричная. Живот правильной формы, подвздут. Пальпация свободна. Печень: +1,0 см. Селезенка не увеличена. Перистальтика кишечника удовлетворительная. Стул разжиженный желто-зеленого цвета без примесей со зловонным запахом. Наружные половые органы сформированы правильно, по женскому типу, слизистое отделяемое из влагалища. Мочеполовая система без патологии. Уровень бодрствования снижен умеренно. Взгляд: попытки фиксации, прослеживания нет. Крик громкий. Патологическая рефлекторная активность отсутствовала. Поза флексии. Сосание выражено удовлетворительно, истощается. Двигательная активность снижена. Тремор в дистальных отделах рук и ног при нагрузке. Менингеальные знаки: отрицательные. Вегетативная сфера: тепло удерживала удовлетворительно.

Кожные покровы розовые, цианоза нет, лицо и уши гиперемированы с обильным шелушением. Отмечалась незначительная пастозность мягких тканей, умеренно выраженный мраморный рисунок. На коже периоральной зоны, ушных раковин, верхнего века правого глаза, в области крыльев носа, кистей и стоп отмечались множественные эрозивно-десквамативные очаги неправильной формы, с четкими границами, с серозными гнойными корочками на поверхности (рис. 1). На коже в затылочной области определялось умеренно инфильтрированное пятно ярко-красного цвета, покрытое серозно-геморрагическими корками (рис. 2). На коже аногенитальной области были обширные эрозии с яркой гиперемией, серозными корками и обрывками эпидермиса по краевой зоне очагов поражения (рис. 3). Отмечалась деформация ногтевых пластинок и паронихия I пальцев стоп (рис. 4).

Лабораторные данные. При поступлении в общем анализе крови – тромбоциты $672 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $12,1 \times 10^9/\text{л}$, остальные показатели в пределах референсных значений. В общем анализе мочи – реакция



Рис. 1. Пациентка У, 4 мес. Эрозивно-десквамативные очаги неправильной формы, с четкими границами, с серозными гнойными корочками на поверхности, локализирующиеся на лице вокруг естественных отверстий



Рис. 2. Пациентка У, 4 мес. Умеренно инфильтрированное пятно ярко-красного цвета, покрытое серозно-геморрагическими корками, локализирующееся на коже в затылочной области



Рис. 3. Пациентка У, 4 мес. Очаги эритемы, эрозии с обрывками эпидермиса, серозные корки, локализирующиеся на коже промежности



Рис. 4. Пациентка У, 4 мес. Деформация ногтевой пластинки и паронихия I пальца левой стопы

кислая, лейкоциты – 4–6 в поле зрения; эпителий плоский – много в поле зрения; эпителий переходный – много в поле зрения; эпителий почечный – в поле зрения; эритроциты неизмененные – 7–10 в поле зрения; эритроциты измененные – в поле зрения; бактерии – в поле зрения; грибы – в поле зрения. В биохимическом анализе крови – аспаратаминотрансфераза 47 Ед/л, щелочная фосфатаза 130 Ед/л, уровень цинка в сыворотке крови 0,263 мкг/мл (референсный диапазон 0,75–1,50), остальные показатели в пределах референсных значений.

На основании клинической картины (поражения кожи, локализованные вокруг естественных отверстий и на дистальных отделах конечностей, диарея), данных лабораторной диагностики (тромбоцитоз в общем анализе крови, отражающий воспалительный процесс, снижение уровня щелочной фосфатазы, имеющее диагностическое значение при цинкдефицитных состояниях, и снижение уровня цинка сыворотки крови),

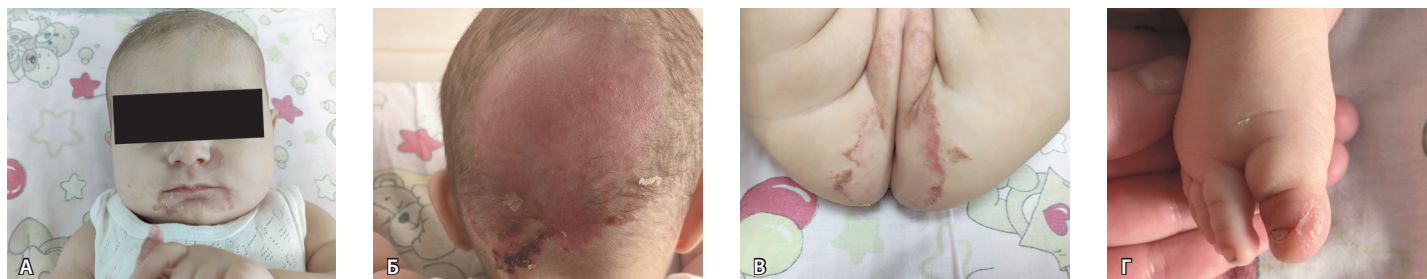


Рис. 5. Пациентка У., 4 мес., через 3 дня терапии препаратом сульфата цинка: **А** – регресс мокнутия, уменьшение выраженности гиперемии, количества серозно-гнойных корочек на коже лица вокруг естественных отверстий; **Б** – уменьшение выраженности гиперемии, количества серозно-гнойных корочек на коже волосистой части головы в области затылка; **В** – эпителизация эрозий, уменьшение выраженности гиперемии, количества серозно-гнойных корочек на коже аногенитальной области; **Г** – уменьшение выраженности отека, гиперемии дистального фаланга I пальца левой стопы

анамнеза заболевания (возраст начала патологического процесса) и жизни (наличие энтеропатического дерматита у старшей сестры) пациентке был установлен диагноз энтеропатического акродерматита.

Пациентке был назначен препарат сульфата цинка из расчета 3 мг/кг массы тела в сутки по элементарному цинку. В связи с наличием очагов вторичного инфицирования был также назначен антибактериальный крем широкого спектра действия. На фоне проводимой терапии через 3 дня состояние больной значительно улучшилось: отмечен регресс мокнутия, эпителизация эрозий, уменьшение выраженности гиперемии и количества серозно-гнойных корочек; новые элементы сыпи не появлялись (рис. 5). Через неделю от начала терапии препаратом цинка зарегистрировано практически полное заживление очагов энтеропатического акродерматита (рис. 6).

Для подтверждения диагноза энтеропатического акродерматита было принято решение о проведении молекулярно-генетического исследования. Сестре и матери пациентки молекулярно-генетическое

исследование не проводилось. Исследование было выполнено в ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова». Методом прямого автоматического секвенирования исследовали образец ДНК с целью поиска мутаций в кодирующей последовательности и областях экзон-интронных соединений гена *SLC39A4* (NM_130849.3), ответственного за развитие синдрома энтеропатического акродерматита. В экзоне 10 гена *SLC39A4* выявлен не описанный ранее вариант нуклеотидной последовательности с.1486del, приводящий к сдвигу рамки считывания с образованием преждевременного сайта терминации трансляции (p.Leu496Cysfs*4), в гомо-/гемизиготном состоянии. Данный вариант следует расценивать как вероятно патогенный, являющийся наиболее вероятной причиной заболевания.

Обсуждение

Поскольку для ребенка первых месяцев жизни основным источником цинка – грудное молоко, первые признаки заболевания обычно возникают при



Рис. 6. Пациентка У., 4 мес., через неделю терапии препаратом цинка: **А** – полный регресс высыпаний на коже лица; **Б** – полное заживление эрозий, значительное уменьшение выраженности гиперемии, исчезновение шелушения; **В** – исчезновение отека, уменьшение выраженности гиперемии с сохранением деформации ногтевой пластинки I пальца левой стопы



Рис. 7. Пациентка М., 8 мес. Очаги эритемы и эрозии, покрытые серозно-гнойными корочками, локализирующиеся на коже лица вокруг естественных отверстий



Рис. 8. Пациент К., 6 мес. Очаги эритемы, желтые корки на фоне вторичного инфицирования на коже дистальных отделов конечностей

отмене грудного вскармливания или уменьшении суточного объема грудного молока на этапе введения продуктов прикорма [11]. Клиническая картина энтеропатического акродерматита характеризуется триадой: поражениями кожи, локализованными вокруг естественных отверстий и на дистальных отделах конечностей, алопецией и диареей [2]. Для кожных проявлений типично возникновение очагов эритемы и эрозий, локализующихся вокруг естественных отверстий (в периорбитальной, периоральной, перианальной и ретроаурикулярной областях), с последующим их симметричным распространением на кожу промежности, ягодицы и периферические части конечностей. Эритематозный характер сыпи у пациентов с энтеропатическим акродерматитом постепенно сменяется появлением пустулезных и везико-буллезных элементов, которые могут приобретать гнойный характер на фоне вторичного инфицирования (рис. 7, 8).

При энтеропатическом акродерматите помимо эпидермиса поражаются придатки кожи и слизистые оболочки. У пациентов часто встречаются паронихии. Поражение слизистых оболочек может быть представлено в виде ангулярного хейлита, блефарита, конъюнктивита, вульвита [12]. Волосы становятся ломкими, сухими и тусклыми, а при выраженном дефиците цинка наблюдается диффузная алопеция. Системные проявления включают также развитие иммунодефицитного состояния, анемию,

снижение аппетита, нарушение восприятия запахов и вкусовых ощущений, задержку роста, психоневрологические проблемы. В отсутствие лечения заболевание может иметь летальный исход.

В лечении энтеропатического акродерматита используют препараты цинка. Рекомендуемая суточная доза элементарного цинка составляет 3 мг/кг в сутки. Наиболее доступной формой микроэлемента при пероральном приеме признан сульфат цинка (4 мг сульфата содержит 1 мг элементарного цинка). Клинический ответ обычно возникает в течение нескольких дней от начала терапии. Многие врачи добавляют препараты цинка еще до подтверждения диагноза результатами медико-генетического исследования [13].

Диагностика энтеропатического акродерматита основывается на данных анамнеза (зависимость возникновения симптомов заболевания от характера вскармливания ребенка), особенностях клинической картины и результатах лабораторных исследований (уменьшение уровня цинка в сыворотке крови и дефицит протеина ZIP4-транспортера). Дополнительное значение может иметь определение содержания цинка в моче, волосах, грудном молоке матери. В клиническом анализе крови встречается гипохромная анемия и лейкопения. В биохимическом анализе крови может быть зафиксировано снижение уровня щелочной фосфатазы, являющейся



цинкзависимым ферментом, уменьшение содержания бета-липопротеидов, холестерина, сывороточных иммуноглобулинов.

Окончательная верификация диагноза проводится на основании молекулярно-генетического исследования – при выявлении мутаций в гене *SLC39A4* [3]. Учитывая редкость данной формы наследственного дерматоза, диагностика энтеропатического акродерматита в настоящее время затруднена. Пациенты нередко длительное время наблюдаются у врачей разных специальностей и получают неэффективную терапию. Описанное нами клиническое наблюдение указывает на необходимость более детального сбора анамнеза жизни при установлении диагноза и назначения препаратов цинка, не дожидаясь результатов медико-генетического исследования.

Заключение

Энтеропатический акродерматит представляет собой редкую форму наследственного

дерматоза. Пока не был установлен патогенез энтеропатического акродерматита, его считали смертельным заболеванием. Сейчас его течение контролируется компенсаторным приемом цинксодержащих препаратов. Настороженность врачей-дерматологов и педиатров в отношении цинкдефицитных заболеваний при акральном дерматите в сочетании с алопецией и диареей у детей раннего возраста позволит своевременно поставить правильный диагноз и определить тактику лечения.

Особенностью данного клинического наблюдения является наличие у ребенка отягощенного семейного анамнеза по энтеропатическому акродерматиту и выявление новой мутации в гене *SLC39A4* при проведении молекулярно-генетического исследования. Наблюдаемый быстрый положительный ответ на проводимую терапию (на 3-и сутки) указывает на необходимость назначения препаратов сульфата цинка еще до получения результатов медико-генетического исследования. ©

Дополнительная информация

Согласие пациента

Родители всех пациентов добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме и фотографий в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

А.С. Стадникова и О.Б. Тамразова – разработка концепции и дизайна статьи, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; И.Н. Захарова и Ю.А. Дмитриева – существенная переработка научного и интеллектуального содержания статьи, существенный вклад в концепцию и дизайн статьи, обобщение и сведение данных, утверждение

итогового варианта текста рукописи; А.Е. Юдина – предоставление клинического материала, работа с архивными данными; А.В. Таганов и Г.Э. Баграмова – поиск и анализ литературы по данной нозологии, подготовка иллюстраций, аналитическая работа, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Reyes MA, Eisen DB. Inherited syndromes. *Dermatol Ther.* 2010;23(6):606–642. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01368.x.
2. Kharfi M, El Fékih N, Aounallah-Skhiri H, Schmitt S, Fazaa B, Kürý S, Kamoun MR. Acrodermatitis enteropathica: a review of 29 Tunisian cases. *Int J Dermatol.* 2010;49(9):1038–1044. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04566.x.
3. Ciampo IRLD, Sawamura R, Ciampo LAD, Fernandes MIM. Acrodermatitis enteropathica: clinical manifestations and pediatric diagnosis. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36(2):238–241. doi: 10.1590/1984-0462/2018;36;2;00010.
4. Wang K, Pugh EW, Griffen S, Doheny KF, Mostafa WZ, al-Aboosi MM, el-Shanti H, Gitschier J. Homozygosity mapping places the acrodermatitis enteropathica gene on chromosomal region 8q24.3. *Am J Hum Genet.* 2001;68(4):1055–1060. doi: 10.1086/319514.
5. Kürý S, Dréno B, Bézieu S, Giraudet S, Kharfi M, Kamoun R, Moisan JP. Identification of *SLC39A4*, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet.* 2002;31(3):239–240. doi: 10.1038/ng913.
6. Kürý S, Kharfi M, Kamoun R, Taïeb A, Mallet E, Baudon JJ, Glastre C, Michel B, Sebag F, Brooks D, Schuster V, Scoul C, Dréno B, Bézieu S, Moisan JP. Mutation spectrum of human *SLC39A4* in a panel of patients with acrodermatitis enteropathica. *Hum Mutat.* 2003;22(4):337–338. doi: 10.1002/humu.9178.
7. Schmitt S, Kürý S, Giraud M, Dréno B, Kharfi M, Bézieu S. An update on mutations of the *SLC39A4* gene in acrodermatitis enteropathica. *Hum Mutat.* 2009;30(6):926–933. doi: 10.1002/humu.20988.
8. Park CH, Lee MJ, Kim HJ, Lee G, Park JW, Cinn YW. Congenital zinc deficiency from mutations of the *SLC39A4* gene as the genetic background of acrodermatitis enteropathica. *J Korean Med Sci.* 2010;25(12):1818–1820. doi: 10.3346/jkms.2010.25.12.1818.
9. The Human Gene Mutation Database [Internet]. Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=SLC39A4>.
10. Kürý S, Kharfi M, Blouin E, Schmitt S, Bézieu S. Clinical utility gene card for: acrodermatitis enteropathica – update 2015. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(5). doi: 10.1038/ejhg.2015.203.
11. Ricci G, Ferrari S, Calamelli E, Ricci L, Neri I, Patrizi A. Heterogeneity in the genetic alterations and in the clinical presentation of acrodermatitis enteropathica: Case report and review of the literature. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29(2):274–279. doi: 10.1177/0394632015606845.
12. Гаджимурадов МН. Энтеропатический акродерматит. *Клиническая дерматология и ве-*



неврология. 2017;16(6):44–49. doi: 10.17116/klinderma201716644-48. [Gadzhimuradov MN. [Enteropathic acrodermatitis]. Clinical Dermatology and Venereology [Klinicheskaya Derma-

tologiya i Venerologiya]. 2017;16(6):44–49. Russian. doi: 10.17116/klinderma201716644-48.] 13. Zhong W, Yang C, Zhu L, Huang YQ, Chen YF. Analysis of the relationship between the mutation site of the SLC39A4 gene and acro-

dermatitis enteropathica by reporting a rare Chinese twin: a case report and review of the literature. BMC Pediatr. 2020;20(1):34. doi: 10.1186/s12887-020-1942-4.

A clinical case of familial enteropathic acrodermatitis caused by a new genetic mutation in exon 10 of the *SLC39A4* gene

A.S. Stadnikova¹ • O.B. Tamrazova^{1,2} • I.N. Zakharova³ • Yu.A. Dmitrieva³ • A.V. Taganov² • A.E. Yudina¹ • G.E. Bagramova²

Enteropathic acrodermatitis is a rare form of genodermatoses, a group of hereditary disorders with prevailing skin lesions. The disease manifestation in children is associated with withdrawal of breastfeeding and switch to the cow milk-based products, which makes it difficult to differentiate enteropathic acrodermatitis from allergic dermatoses. We describe a familial case of enteropathic acrodermatitis in a 4-month old girl with advanced skin lesions and diarrhea. The familial history positive for enteropathic dermatitis made it possible to immediately suspect this diagnosis in the patient and to administer a zinc sulfate-containing agent before the genetic test results have become available. The response to therapy was obtained within a few days. Genetic testing of the patient identified a new mutation in exon 10 of the *SLC39A4* gene. Proper collection of the past history and physician's vigilance

to zinc-deficient conditions in acral dermatitis combined with alopecia and diarrhea in infants would allow for a timely and proper diagnosis and choice of a subsequent management strategy.

Key words: genodermatosis, enteropathic acrodermatitis, children, zinc deficiency, *SLC39A4* gene

For citation: Stadnikova AS, Tamrazova OB, Zakharova IN, Dmitrieva YuA, Taganov AV, Yudina AE, Bagramova GE. A clinical case of familial enteropathic acrodermatitis caused by a new genetic mutation in exon 10 of the *SLC39A4* gene. Almanac of Clinical Medicine. 2021;49(8):571–577. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-069.

Received 1 October 2021; revised 21 December 2021; accepted 30 December 2021; published online 2 February 2022

Informed consent statement

All the patients' parents has voluntarily signed their informed consents to the publication of personal medical information in an anonymized form and photo content in the Almanac of Clinical Medicine journal.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

A.S. Stadnikova and O.B. Tamrazova, the paper concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; I.N. Zakharova and Yu.A. Dmitrieva, significant modification of the scientific and intellectual content of the paper, significant contribution to the concept and design, data synthesis and consolidation, approval of the final version of the manuscript; A.E. Yudina, provision of the clinical data, the archive retrieval; A.V. Taganov and G.E. Bagramova, search and analysis of the literature on the topic, preparation of the illustrations, analysis and approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Antonina S. Stadnikova – MD, PhD, Dermatologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3420-4442>
✉ 28 Geroev Panfilovtsev ul., Moscow, 125373, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 457 85 87. E-mail: tonya-st@yandex.ru

Olga B. Tamrazova – MD, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci., Dermatologist¹; Professor, Chair of Dermatology and Venereology, Faculty of Continuing Medical Education, Institute of Medicine²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>. E-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Irina N. Zakharova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Pediatrics named after Academician G.N. Speranskiy³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>. E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Yulia A. Dmitrieva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pediatrics named after Academician G.N. Speranskiy³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0668-7336>. E-mail: jadmitrieva@mail.ru

Alexey V. Taganov – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatology and Venereology, Faculty of Continuing Medical Education, Institute of Medicine²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>. E-mail: matiss7177@yandex.ru

Anastasiya E. Yudina – Head of Department of Neonatology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6920-8024>. E-mail: yudina209@gmail.com

Gayane E. Bagramova – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatology and Venereology, Faculty of Continuing Medical Education, Institute of Medicine²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>. E-mail: bagramovaga@mail.ru

¹ Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva; 28 Geroev Panfilovtsev ul., Moscow, 125373, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya ul., Moscow, 117198, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1–1 Barrikadnaya ul., Moscow, 125993, Russian Federation



Журнал
«Альманах клинической медицины»
доступен на сайте:

almclinmed.ru

План выпусков на 2022 год

Том 50, № 1. Тема номера: **онкология**

Том 50, № 2. Тема номера: **неврология**

Том 50, № 3. Тема номера: **кардиология**

Том 50, № 4. Тема номера: **лучевая диагностика**

Том 50, № 5. Тема номера: **эндокринология**

Том 50, № 6. Тема номера: **гастроэнтерология**

Том 50, № 7. Тема номера: **дерматовенерология**

Том 50, № 8. Тема номера: **политематический**

Подача рукописей только через
сайт журнала **almclinmed.ru**

