Международный научно-практический журнал

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ КОСМЕТОЛОГИЯ

2022, том 8, №1

Dermatovenereology. Cosmetology

International Scientific Journal 2022 Volume 8 Number 1

ISSN 2411-8982 (print)
ISSN 2414-3707 (online)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ

ЭРИУС® СИРОП ЭФФЕКТИВНО КОНТРОЛИРУЕТ СИМПТОМЫ АЛЛЕРГИИ В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ

- НЕ СОДЕРЖИТ ПАРАБЕНОВ
- БЕЗ СЕДАТИВНОГО ЭФФЕКТА*
- БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ У ДЕТЕЙ ДОКАЗАНА В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ[1-3]

РАЗРЕШЕН У ДЕТЕЙ С 1 ГОДА!

CH-20211228-23.

Торговое название: Эриус®, сироп 0,5 мг/мл.
Состав (действующее вещество): дезлоратадина 0,5 мг.
Показания к применению: для применения у взрослых, подростков и детей от 1 года для облегчения симптомов, связанных с - аллергическим ринитом; - крапивницей.
Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата или лоратадину.
Способ применения и дозы: принимают внутрь независимо от приема пищи.
Дети: в возрасте от 1 до 5 лет - по 2,5 мл сиропа (1,25 мг дезлоратадина) один раз в день; от 6 до 11 лет - по 5 мл сиропа (2,5 мг дезлоратадина) один раз в день.
Взрослые и подростки (≥ 12 лет): 10 мл сиропа (5 мг дезлоратадина) один раз в день.
Терапию интермиттирующего аллергического ринита (симптомы менее 4 дней в неделю или менее 4 недель) необходимо проводить с учетом данных анамнеза: прекратить после исчезновения симптомов и возобновить после повторного их появления. При персистирующем аллергическом рините (симптомы более 4 дней в неделю или более 4 недель) необходимо продолжать лечение на протяжении всего периода контакта с аллергеном.
Дети. Безопасность и эффективность препарата у детей до 1 года не установлены. Имеется ограниченный опыт клинических исследований эффективности использования дезлоратадина у детей и подростков от 1 года до 17 лет. Большинство случаев ринитов в возрасте до 2 лет имеют инфекционное происхождение, и отсутствуют данные для лечения инфекционных ринитов Эриусом.
Пожилые пациенты ***Безопасность и эффективность у пациентов пожилого возраста*** не установлены. ***Пациенты с нарушением функции почек***
У пациентов с ***тяжелой почечной недостаточностью*** Эриус следует применять с осторожностью.
Пациенты с нарушением функции печени. Данные по применению препарата Эриус у пациентов с нарушением функции печени отсутствуют.
Побочные действия (часто (≥ 1/100, < 1/10)): У детей в возрасте 6-23 месяцев наиболее частыми (по сравнению с плацебо) нежелательными реакциями были диарея (3,7%), высокая температура (2,3%) и бессонница (2,3%). В дополнительном исследовании у испытуемых в возрасте 6-11 лет не наблюдалось нежелательных явлений после разовой дозы 2,5 мг сиропа дезлоратадина для приема внутрь. В клиническом испытании с участием 578 пациентов в возрасте 12–17 лет головная боль отмечалась как наиболее частая побочная реакция. О ней сообщалось в 5,9% случаев у пациентов, принимавших дезлоратадин, и в 6,9% – у пациентов, принимавших плацебо.
Наиболее частыми (по сравнению с плацебо) нежелательными явлениями были повышенная утомляемость (1,2 %), сухость во рту (0,8 %) и головная боль (0,6 %).
Наиболее частые неблагоприятные реакции в ходе клинических испытаний, частота которых превысила уровень в группе плацебо, а также другие нежелательные эффекты, следующие: головная боль, бессонница (дети до 2 лет), повышенная утомляемость, высокая температура (дети до 2 лет). Другие нежелательные эффекты, отмеченные в постмаркетинговый период у детей и частота которых неизвестна, включают в себя удлинение интервала QT, аритмию, брадикардию, ненормальное поведение и агрессию.
Меры предосторожности: дезлоратадин следует назначать с осторожностью пациентам с судорогами в личном или семейном анамнезе и, главным образом, маленьким детям, которые более предрасположены к возникновению судорог при лечении дезлоратадином. Лечащий врач может рассмотреть необходимость прекращения приема дезлоратадина пациентами, которые испытывают судороги в ходе лечения. У детей в возрасте до 2 лет особенно трудно отличить аллергический ринит от других форм ринита. Следует принимать во внимание возможность отсутствия инфекции верхних дыхательных путей или структурных аномалий, а также предшествующей истории болезни, физикальных обследований и соответствующих лабораторных исследований и кожных проб.
Примерно 6% взрослых и детей в возрасте 2-11 лет являются фенотипическими медленными метаболизаторами дезлоратадина, у которых наблюдается его более высокая концентрация в организме. Безопасность дезлоратадина у детей 2-11 лет, которые являются медленными метаболизаторами, такая же, как у детей, у которых нормальный метаболизм. Действие дезлоратадина у медленных метаболизаторов в возрасте до 2 лет не изучено.
В случае тяжелой почечной недостаточности Эриус следует применять с осторожностью.
Эриус сироп содержит сахарозу и сорбитол, поэтому препарат не применяют у пациентов с врожденной непереносимостью фруктозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы, недостаточностью сахаразы-изомальтазы.
Беременность и лактация: В качестве меры предосторожности желательно избегать использования препарата Эриус во время беременности.
Дезлоратадин был найден в организме новорожденных/младенцев, которых кормили грудью женщины, проходившие лечение дезлоратадином. Влияние дезлоратадина на новорожденных/младенцев неизвестно. Решение прекратить кормление грудью или же прекратить/воздержаться от приема Эриуса необходимо принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.
Производитель/МАН. Шеринг-Плау Лабо Н.В., Индустрипарк 30, 2220, Хейст-оп-ден-Берг, Бельгия для Байер Консьюмер Кэр АГ, Швейцария.
Правообладатель товарного знака Эриус® – МСД Интернешнл Холдингс ГмбХ, Швейцария. Используется по лицензии.
Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Эриус, №565 от 14.05.2019г. Компания «Байер» рекомендует применять продукцию, производимую компанией, только в соответствии с действующей инструкцией по применению.
За дополнительной информацией, а также если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество продукции компании Байер, обратитесь, пожалуйста, по адресу: ООО «Байер ВР». 220089, Минск, проспект Дзержинского, 57, 14 эт. Тел.: +375(17) 239-54-20. Факс +375(17) 336-12-36.
Информация носит рекламный характер. Для использования среди профессионалов здравоохранения.

* Вероятность развития сонливости составляет менее 1 случая на 10 000 пациентов

1. Bloom M, Staudinger H, Herron J. Safety of desloratadine syrup in children. Curr Med Res Opin.2004;20(12):1959-1965;
2. Prenner B, ballona R, Bueso A, et al. Safety of desloratadine syrup in children six months to younger than 2 years of age: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. Pediatric Asthma Allergy & Immunology.2006;19(2):91-99.
3. Gupta S.K., Kantesari B., banfield C., Wang Z. Desloratadine dose selection in childrenaged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. British Journal of Clinical Pharmacology. 2007; 64(2):174-184

Реклама. Лекарственный препарат. Имеются противопоказания и нежелательные реакции.
Не рекомендуется применять во время беременности.

Международный научно-практический журнал

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ КОСМЕТОЛОГИЯ

venera.recipe.by **2022, том 8, №1**

Основан в 2015 г.

Беларусь

Учредители:
УП «Профессиональные издания».
Белорусская общественная организация дерматовенерологов и косметологов.

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь.
Регистрационное свидетельство № 1749.

Адрес редакции:
220049, ул. Кнорина, 17, г. Минск,
Республика Беларусь
Тел.: (017) 322-16-85, 322-16-78
e-mail: venera@recipe.by
www.recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Дроздов Ю.В.
Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.
Технический редактор Каулькин С.В.

Украина

Учредители:
УП «Профессиональные издания»
ООО «Евродерм»
Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика

Журнал зарегистрирован
Министерством юстиции Украины 23.04.2021
Свидетельство о государственной регистрации
КВ № 24791-14731ПР

Адрес редакции:
ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, г. Киев, ул. Старокиевская, 10-Г,
сектор «В», офис 201

Контакты:
Тел.: +38 (096) 851-40-34
e-mail: admindom@ukr.net

Отдел рекламы:
Тел.: +38 (067) 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Подписка
в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь) индивидуальный индекс 00248; ведомственный индекс 002482.

Единый подписной индекс в электронных каталогах – 00248: Российская Федерация: ООО «Информнаука», ЗАО «МК-Периодика», ООО «Прессинформ»; Украина: ГП «Пресса»; Молдова: ГП «Пошта Молдовей»; Литва: АО «Летувос паштас»; Германия: Kuschnerov EASTEUROBOOKS; Латвия: ООО «Подписное агентство PKS»; Болгария: INDEX.

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакции в Минске и Киеве.

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Цена свободная.

Подписано в печать: 18.03.2022
Тираж 1000 экз. (Беларусь)
Тираж 101 экз. (Украина)

Заказ №
Формат 70x100 1/16. Печать офсетная.

Отпечатано в типографии
Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий №2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-103, г. Минск. ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Дерматовенерология. Косметология»
Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.
© УП «Профессиональные издания», 2022
© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2022

Беларусь

Главный редактор
Лукьянов Александр Михайлович,
д.м.н., проф. (Минск)

Редакционная коллегия:
Адаскевич В.П., д.м.н., проф. (Витебск)
Барабанов А.Л., к.м.н., доц. (Минск)
Бич Т.А., к.м.н., доц. (Минск)
Василевский И.В., д.м.н., проф. (Минск)
Доценко М.Л., д.м.н., проф. (Минск)
Зыкова О.С., к.м.н., доц. (Витебск)
Луцкая И.К., д.м.н., проф. (Минск)
Можейко Л.Ф., д.м.н., проф. (Минск)
Музыченко А.П., к.м.н., доц. (Минск)
Панкратов О.В., д.м.н., проф. (Минск)
Сорока Н.Ф., д.м.н., проф. (Минск)
Хворик Д.Ф., д.м.н., проф. (Гродно)
Шиманская И.Г., к.м.н., доц. (Минск)

Россия

Главный редактор
Заславский Денис Владимирович,
д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

Редакционная коллегия:
Баринова А.Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
Иванов А.М., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
Круглова Л.С., д.м.н., проф. (Москва)
Мордовцева В.В., д.м.н., проф. (Москва)
Олисова О.Ю., д.м.н., проф. (Москва)
Охлопков В.А., д.м.н., проф. (Москва)
Снарская Е.С., д.м.н., проф. (Москва)
Сухарев А.В., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
Тамразова О.Б., д.м.н., проф. (Москва)
Хлебникова А.Н., д.м.н., проф. (Москва)
Чеботарева Н.В., д.м.н., проф. (Москва)
Яковлев А.Б., к.м.н., доцент (Москва)

Узбекистан

Главный редактор
Ваисов Адхамджон Шавкатович,
д.м.н., проф. (Ташкент)

Редакционная коллегия:
Абдуллаев М.И., д.м.н., проф. (Ташкент)
Азизов Б.С., д.м.н. (Ташкент)
Арифов С.С., д.м.н, проф. (Ташкент)
Ваисов И.А., д.м.н. (Ташкент)
Мавлянова Ш.З., д.м.н. (Ташкент)
Маннанов А.М., д.м.н, проф. (Ташкент)
Порсохонова Д.Ф., д.м.н. (Ташкент)
Рахматов А.Б., д.м.н, проф. (Ташкент)
Сабиров У.Ю., д.м.н. (Ташкент)
Садиков А.А., д.м.н. (Ташкент)
Сыдиков А.А., д.м.н. (Ташкент)
Ташкенбаева У.А., д.м.н. (Ташкент)
Хаитов К.Н., д.м.н. (Ташкент)

Казахстан

Главный редактор
Батпенова Гульнар Рыскельдыевна,
д.м.н., проф. (Нур-Султан)

Редакционная коллегия:
Аскарова Г.К., д.м.н., проф. (Алматы)
Ахметова А.К., к.м.н., доц. (Семей)
Баев А.И., к.м.н. (Алматы)
Бейсебаева У.Т., к.м.н., доц. (Алматы)
Джетписбаева З.С., к.м.н., доц. (Нур-Султан)
Жуматова Г.Г., д.м.н., проф. (Алматы)
Котлярова Т.В., д.м.н., проф. (Нур-Султан)
Таркина Т.В., д.м.н., доц. (Нур-Султан)
Толыбекова А.А., к.м.н., доц. (Алматы)
Цой Н.О., к.м.н., доц. (Нур-Султан)

Грузия

Главный редактор
Галдава Г. Гурамович,
д.м.н., проф. (Тбилиси)

Редакционная коллегия:
Берая Э., д.м.н., проф. (Поти)
Дурглишвили Г., д.м.н. (Тбилиси)
Дурглишвили Н., д.м.н., проф. (Тбилиси)
Китуашвили Т., д.м.н., проф. (Тбилиси)
Квливидзе О., д.м.н., проф. (Тбилиси)
Квирквелия В., д.м.н., ассит. проф. (Тбилиси)
Леонидзе Ц., д.м.н., проф. (Тбилиси)
Лилуашвили С., д.м.н., проф. (Тбилиси)
Матошвили М., д.м.н., проф. (Тбилиси)
Сулаберидзе М., д.м.н., проф. (Тбилиси)
Цагареишвили К., д.м.н., проф. (Кутаиси)
Цинцадзе Р., д.м.н. (Батуми)

Рецензируемое издание
Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, РИНЦ.

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. Приказ ВАК от 18.04.2016 № 107.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы. Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

International Scientific Journal
DERMATOVENEREOLOGY COSMETOLOGY
DERMATOVENEROLOGIYA KOSMETOLOGIYA

venera.recipe.by **2022 Volume 8 Number 1**

Founded in 2015

Belarus

Founders:
UE "Professional Editions";
Belarusian Public Organization of Dermatologists and Cosmetologists.

The journal is registered in the Ministry of information of the Republic of Belarus.
Registration certificate № 1749.

Address of the editorial office:
220049, Minsk, Knorin str., 17, Republic of Belarus
phone: (017) 322-16-78, 322-16-85
e-mail: venera@recipe.by

Director Evtushenko L.
Deputy editor-in-chief Drozdov Yu.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Kaulkin S.

Ukraine

Founders:
UE "Professional Editions"
LLC "EuroDerm"
Shupyk National Healthcare University of Ukraine

The journal is registered in the Ministry of Justice of Ukraine 23.04.2021
КВ № 24791-14731ПР

Address of the editorial office:
LLC "Professional Editions. Ukraine"
04116, Kyiv, Starokievskaya st., 10-G, sector "B", office 201

Contacts:
Phone: +38 (096) 851-40-34
e-mail: admindom@ukr.net

Advertising department:
Phone: +38 (067) 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Subscription:
in the Republican unitary enterprise "Belposhta" individual index – 00248; departmental index – 002482.

in the electronic catalogs "Newspapers and Magazines" on web-sites of agencies:
Index 00248 in catalogues of: Russian Federation: Informnauka LLC, MK-Periodica CJSC, Pressinform LLC; Ukraine: Pressa SE; Moldova: Posta Moldovei SE; Lithuania: Lietuvos pastas JSC; Germany: Kuschnerov EASTEUROBOOKS; Latvia: PKS Subscription Agency LLC; Bulgaria: INDEX.

For information about purchasing please contact any of our company offices in Minsk or Kyiv.
The frequency of journal is 1 time in 3 months.
The price is not fixed.

Sent for the press 18.03.2022
Circulation is 1000 copies (Belarusian).
Circulation is 101 copies (Ukraine).

Order №

Format 70x100 1/16. Litho.

Printed in printing

© "Dermatovenereology Cosmetology"
Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written permission of edition with an obligatory reference to the source.
© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2022
© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2022

Belarus

Editor-in-Chief
Aleksander M. Lukyanov,
Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk)

Editorial Board:
Adaskevich V., Doctor of Medical Sciences, Professor (Vitebsk)
Barabanov A., Candidate of Medical Sciences, Associate professor (Minsk)
Bich T., Candidate of Medical Sciences, Associate professor (Minsk)
Dotsenko M., Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk)
Hvorik D., Doctor of Medical Sciences, Professor (Grodno)
Lutskaya I., Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk)
Mozheiko L., Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk)
Muzychenko A., Candidate of Medical Sciences, Associate professor (Minsk)
Pankratov O., Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk)
Shimanskaya I., Candidate of Medical Sciences, Associate professor (Minsk)
Soroka N., Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk)
Vasilevskiy I., Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk)
Zykova O., Candidate of Medical Sciences, Associate professor (Vitebsk)

Russia

Editor-in-Chief
Denis V. Zaslavsky,
Doctor of Medical Sciences, Professor (St. Petersburg)

Editorial Board:
Barinova A., Doctor of Medical Sciences, Professor (St. Petersburg)
Ivanov A., Fellow of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor (St. Petersburg)
Kruglova L., Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
Mordovtseva V., Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
Olisova O., Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
Okhlopkov V., Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
Snarskaya Ye., Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
Sukharev A., Doctor of Medical Sciences, Professor (St. Petersburg)
Tamrazova O., Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
Khlebnikov A., Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
Chebotareva N., Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
Yakovlev A., Candidate of Medical Sciences, Associate professor (Moscow)

Uzbekistan

Editor-in-Chief
Adkhamdjon S. Vaisov,
Doctor of Medical Sciences, Professor (Tashkent)

Editorial Board:
Abdullaev M. Doctor of Medical Sciences, Professor (Tashkent)
Arifov S., Doctor of Medical Sciences, Professor (Tashkent)
Azizov B., Doctor of Medical Sciences (Tashkent)
Khaitov K., Doctor of Medical Sciences, Professor (Tashkent)
Mannanov A., Doctor of Medical Sciences, Professor (Tashkent)
Mavlaynova S., Doctor of Medical Sciences (Tashkent)
Porsokhonova D., Doctor of Medical Sciences (Tashkent)
Rakhmatov A., Doctor of Medical Sciences, Professor (Tashkent)
Sabirov Ulugbek, Doctor of Medical Sciences (Tashkent)
Sadikov A., DrSc, Doctor of Medical Sciences (Tashkent)
Sidikov A., Doctor of Medical Sciences (Tashkent)
Tashkenbaeva U. Doctor of Medical Sciences (Tashkent)
Vaisov I., Doctor of Medical Sciences (Tashkent)

Kazakhstan

Editor-in-Chief
Gulnar R. Batpenova,
Doctor of Medical Sciences, Professor (Nur-Sultan)

Editorial Board:
Askarova G., Doctor of Medical Sciences, Professor (Almaty)
Akhmetova A., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Semey)
Bayev A., Candidate of Medical Sciences (Almaty)
Beisebaeva U., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Almaty)
Jetpisbaeva Z., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Nur-Sultan)
Zhumatova G., Doctor of Medical Sciences, Professor (Almaty)
Kotlyarova T., Doctor of Medical Sciences, Professor (Nur-Sultan)
Tarkina T., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Nur-Sultan)
Tolybekova A., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Almaty)
Tsoi N., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Nur-Sultan)

Georgia

Editor-In-Chief
George G. Galdava
Doctor of Medical Sciences, Professor (Tbilisi)

Editorial Board:
Beraia E., PhD in Medicine, Professor (Poti)
Durglishvili G., PhD in Medicine (Tbilisi)
Durglishvili N., PhD in Medicine, Professor (Tbilisi)
Kituashvili T., PhD in Medicine, Professor (Tbilisi)
Kvirkvelia V., MD, Assistant Professor (Tbilisi)
Kvlividze O., PhD in Medicine, Professor (Tbilisi)
Leonidze T., PhD in Medicine, Professor (Tbilisi)
Liluashvili S., PhD in Medicine, Professor (Tbilisi)
Matoshvili M., PhD in Medicine, Professor (Tbilisi)
Sulaberidze M., PhD in Medicine, Professor (Tbilisi)
Tsagareishvili K., PhD in Medicine, Professor (Kutaisi)
Tsintsadze R., PhD in Medicine (Batumi)

Peer-reviewed edition
The magazine is included in the databases Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, RSCI.

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research (HCC board decision of 18.04.2016, protocol No. 107).

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.
Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Уважаемые коллеги! Друзья!

Этот номер планировалось посвятить очередному VIII Съезду дерматовенерологов Республики Беларусь, который должен был состояться 31 марта – 1 апреля 2022 года в городе Минске. Однако в связи с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией мероприятие решено было перенести на более поздние сроки, о которых будет сообщено дополнительно на официальном сайте https://medianorma.by, а также при помощи адресных рассылок членам Белорусской общественной организации дерматовенерологов и косметологов.

Все тезисные материалы, которые на настоящий момент проходят экспертное рецензирование, актуальны и будут опубликованы в журнале. Дополнительно сообщаем о продлении сроков подачи заявок на участие в съезде в качестве спикеров, а также подачи тезисов в печать до 20 мая 2022 года.

Мы желаем вам приятного прочтения материалов этого номера! Как всегда, ждем от вас обратной связи. Будем стараться и впредь делать все, чтобы клиницист находил самую актуальную, полезную и современную профессиональную информацию на страницах нашего журнала!

Главный редактор в Беларуси
профессор А.М. Лукьянов

В НОМЕРЕ

Лекции и обзоры
Лукьянов А.М.
Топическая терапия псориаза. Часть III 8

Лапасов О.А., Заславский Д.В., Сыдиков А.А., Пягай Г.Б., Козлова Д.В., Гунченко И.В.
Базальноклеточный рак кожи. Исторические аспекты, актуальные достижения и проблемы на современном этапе 27

Юсупова Ш.А., Ваисов И.А.
Роль иммуногенетических вариаций при папилломавирусной инфекции у женщин (обзор) 43

Оригинальные исследования
Лукьянов А.М., Малютин В.А., Шиманец С.В.
Грибовидный микоз: оценка показателей качества жизни, тревоги, депрессии и зуда 51

Белугина О.С., Скугаревский О.А., Яговдик Н.З., Белугина И.Н.
Атопический дерматит: ассоциированность психологических и нейропсихологических показателей с клиническими характеристиками заболевания 63

Клинический случай
Алиев А.Ш., Мухамедов Б.И., Колдарова Э.В.
К вопросу о дифференциальной диагностике псевдосаркомы и саркомы Капоши (клинический случай) 75

Колдарова Э.В., Мухамедов Б.И., Курбанов О.Ж., Сыдиков А.А.
Клинический случай поздней диагностики хронического незаживающего кожного лейшманиоза 84

Лостерин

линия дерматологических средств на основе нафталана

В комплексном уходе при хронических заболеваниях кожи

«Лостерин» – это линия негормональных средств, специально разработанных для комплексного ухода при хронических заболеваниях кожи:

- Крем нафталановый классический
- Шампунь нафталановый
- Гель для душа нафталановый
- Паста цинко-нафталановая
- Крем-мыло для рук нафталановое
- Крем для ног нафталановый

Спрашивайте в сети

Зеленая АПТЕКА Зялёная КРАМА

8 (017) 215 02 22

A1 7822

www.FITO.BY

Проведены клинические исследования на базе:

- Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии
- Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
- Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского и в других ведущих медицинских центрах России.

Препараты линии Лостерин содержат в своем составе сбалансированнную комбинацию активных действующих веществ, специально подобранных для наиболее эффективного воздействия на кожу при различных кожных заболеваниях.

Изготовитель: общество с ограниченной ответственностью научно-производственная компания «АС-КОМ», Российская Федерация, г. Москва, ул. Дорожная, д. 8, к. 1.

КОСМЕТИЧЕСКАЯ ПРОДУКЦИЯ. Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции.

ОФОРМИТЕ ПОДПИСКУ НА ПЕЧАТНЫЕ ИЗДАНИЯ

«Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа», «Психиатрия, психотерапия и клиническая психология», «Евразийский онкологический журнал», «Педиатрия. Восточная Европа», «Офтальмология. Восточная Европа», «Дерматовенерология. Косметология», «Клиническая инфектология и паразитология», «Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа», «Оториноларингология. Восточная Европа», «Рецепт», «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа», «Кардиология в Беларуси», «Лабораторная диагностика. Восточная Европа», «Хирургия. Восточная Европа», «Стоматология. Эстетика. Инновации»

ЧИТАЕМ С УДОВОЛЬСТВИЕМ –

БЕЗ WI-FI, БЕЗ ТРАФИКА, БЕЗ ПОДЗАРЯДКИ

220049, РБ, г. Минск, ул. Кнорина, 17
тел. +375-17-322-16-85
моб. +375-29-633-01-37
e-mail: podpiska@recipe.by
www.recipe.by

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ

Lectures and Reviews
Lukyanov A.
Topical Therapy of Psoriasis. Part III 9

Lapasov O., Zaslavsky D., Sidikov A., Pyagay G., Kozlova D., Gunchenko I.
Basal Cell Carcinoma. Historical Aspects, Current Achievements and Problems at the Nowadays 28

Yusupova Sh., Vaisov I.
The Role of Immunogenetic Variations in Papillomavirus Infection in Women (Review) 44

Original Research
Lukyanau A., Maliutsin V., Shimanets S.
Mycosis Fungoides: Assessment of the Quality of Life, Anxiety, Depression and Pruritus Severity 52

Belugina O., Skugarevsky O., Jagovdik N., Belugina I.
Atopic Dermatitis: Psychological and Neuropsychological Characteristics and their Association with Clinical Features 64

Clinical Case
Aliev A., Mukhamedov B., Koldarova E.
On the Issue of differential Diagnosis of Pseudosarcoma and Kaposi's Sarcoma (Clinical Case) 75

Koldarova E., Mukhamedov B., Kurbanov O., Sydikov A.
A clinical Case of Late Diagnosis of Chronic Non-healing Cutaneous Leishmaniasis 84

https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.1.008

Лукьянов А.М.
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Топическая терапия псориаза. Часть III*

Подана: 23.02.2022
Принята: 11.03.2022
Контакты: alexlukyanau@gmail.com

Статья подготовлена при поддержке компании SANDOZ.
BY2202114599

Резюме

Лечение псориаза (Ps) – одна из самых злободневных проблем современной дерматологии. К настоящему времени предложено более 100 методов терапии Ps, но ни один из них не может гарантировать полное излечение. Для получения максимального эффекта врач должен выбрать правильную лечебную тактику, которая обязана носить персонализированный характер и учитывать возрастные, гендерные, триггерные факторы, тип и тяжесть заболевания, показатели регресса качества жизни, особенности локализации патологического процесса, беременность и лактацию. Топические средства, в отличие от системных препаратов и UV-терапии, могут и должны применяться у пациентов, страдающих Ps, на всех стадиях развития патологического процесса, а также в межрецидивный период для поддержания ремиссии.

В предыдущих частях статьи рассмотрены общие принципы местной терапии, возможности и особенности использования топических кортикостероидов (ТКС), эмоллентов, кератолитиков, других космецевтических средств, вопросы ухода за кожей пациента, страдающего Ps [211, 212].

Настоящий материал посвящен лекарственным средствам, предложенным в качестве антипсориатических относительно недавно, – топическим аналогам витамина D (ТАВД), комбинации ТАВД + ТКС, топическим ретиноидам (ТР), а также топическим ингибиторам кальциневрина (ТИК), которые не имеют официальных показаний к использованию при Ps, но признаны большинством авторитетных гайдов и руководств в качестве альтернативных топическим кортикостероидам противовоспалительных препаратов. Показаны роль и место применения в современных условиях «классических» препаратов на основе каменноугольной смолы и дитранола. Тактика выбора топической терапии при псориазе разобрана с учетом современных представлений о ее эффективности и безопасности. Освещены вопросы перспективного синтеза новых топических антипсориатических лекарственных средств.

Ключевые слова: псориаз, топические аналоги витамина D, комбинированные топические средства, топические кортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина

* Продолжение. I часть опубликована в настоящем журнале в № 1–2, том 6, 2020 г.; II часть опубликована в настоящем журнале в № 4, том 6, 2020 г.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

в терапии псориаза*

СОРЕЛЬ®
Кальципотриол

СОРЕЛЬ ПЛЮС
Кальципотриол + бетаметазон

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ.

Для местного лечения. Имеются медицинские противопоказания и нежелательные реакции. Сорель не следует применять во время беременности без крайней необходимости. Сорель плюс при беременности должен использоваться только если потенциальная польза превышает риск. Необходимо проявлять осторожность при использовании во время грудного вскармливания. Не рекомендуется применять детям и подросткам в возрасте до 18 лет по причине недостаточного количества данных о безопасности и эффективности. Производитель Сорель® раствор: Лек д.д., Словения, Любляна; Производитель Сорель мазь, Сорель Плюс: Салютас Фарма ГмбХ, Германия. Представительство АО "Sandoz Pharmaceuticals d.d." (Словения) в Республике Беларусь: 220141, Минск, ул. Академика Купревича, 3, пом.49. Информацию о нежелательных реакциях можно сообщить по адресу drugsafety.cis@novartis.com.
На правах рекламы. BY2105313492

SANDOZ A Novartis Division

*Elmets C.A, et al. Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. J Am Acad Dermatol. 2021 Feb;84(2):432-470

Специальный выпуск журнала "Рецепт" посвящен постковидному синдрому (Post-COVID conditions, Long COVID, Long hauler).
В материалах выпуска представлены механизмы и сроки развития синдрома после перенесенной острой коронавирусной инфекции, клинические проявления этого синдрома со стороны различных органов и систем, известные сегодня. Описаны изменения иммунной системы, которые могут определять повышенную чувствительность организма к патологии после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

СКАЧИВАЙТЕ БЕСПЛАТНО
на **RECIPE.BY**

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ

Lukyanov A.
Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrov, Minsk, Belarus

Topical Therapy of Psoriasis. Part III

Submitted: 23.02.2022
Accepted: 11.03.2022
Contacts: alexlukyanau@gmail.com

Abstract

Treatment of psoriasis (Ps) is one of the most pressing problems of modern dermatology. Right now, there are more than 100 therapeutic methods of psoriasis treatment, but none of them can guarantee a complete cure. To obtain the maximum effect, the doctor must choose the right treatment tactics, which must be personalized taking into account age, gender, trigger factors, the type and severity of the disease, regression indicators of the quality of life, the localization of the pathological process, pregnancy and lactation. Topical agents, unlike systemic drugs and UV-therapy, can and should be used in patients suffering from psoriasis at all stages of the pathological process, as well as in the interrecurrent period to maintain remission.

In the previous parts of the article, the general principles of local therapy, the possibilities and features of the use of topical corticosteroids (TCS), emollients, keratolytics, and other cosmeceutical agents were considered as well as issues of skin care for patients suffering from psoriasis [211, 212].

This article is devoted to drugs that have been proposed as antipsoriatic drugs relatively recently – vitamin D analogues (VDA), a combination of VDA + TCS, topical retinoids (TR); as well as topical calcineurin inhibitors (TCIs), which are not officially indicated for psoriasis, but are recognized by most competent guidelines as alternative anti-inflammatory drugs instead of topical corticosteroids. Also, in this article discussed the role and application sites of so-called classical medications that are based on coal tar and dithranol in nowadays conditions. The tactics of choosing topical therapy for psoriasis is analyzed taking into account modern ideas about its effectiveness and safety. The issues of perspective synthesis of new topical antipsoriatic medicines are covered.

Keywords: psoriasis, vitamin D analogues, topical combination therapies, topical corticosteroids, topical calcineurin inhibitors

Топические аналоги витамина D (ТАВД) в терапии псориаза

Впервые положительный эффект на течение псориаза от применения витамина D3 был замечен у пациента, который принимал 1-α гидроксил витамина D3 с целью лечения остеопороза [216]. Кальципотриол (также известный как кальципотриен) – первый аналог витамина D, с успехом применяемый при Ps. Практически одновременно были синтезированы кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D3) и такальцитол, позднее в арсенал группы вошли максакальцитол и тисокальцитат. В большинстве стран мира широко используются кальципотриол, кальцитриол и такальцитол; их принято называть классическими ТАВД (табл. 1).

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 1
Топические аналоги витамина D
Table 1
Topical vitamin D analogues

Аналог	Химическая формула	Доза, мкг/г	Максимальная рекомендованная суточная доза, г
Кальципотриол (Кальципотриен)	(1R,3S,5Z)-5-[(2E)-2-(1-[(E,2R,5R)-5-Cyclopropyl-5-hydroxypent-3-en-2-yl]-7a-methyl-2,3,3a,5,6,7-hexahydro-1H-inden-4-ylidene) ethylidene]-4-methylidenecyclohexane-1,3-diol	50 (2 раза/сут)	15
Кальцитриол	1α,25-dihydroxycholecalciferol	3 (2 раза/сут)	30
Такальцитол	1α,24-dihydroxycholecalciferol	4 (1 раз/сут)	10
Максакальцитол	1α,25-dihydroxy-22-oxacalcitriol	25	Неизвестно
Тисокальцитат	Isopropyl 1,3,24-trihydroxy-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22-tetraene-25-carboxylate	50	Неизвестно
Парикальцитол	19-nor-1α, 25dihydroxyvitaminD_2	15	Неизвестно
Бекокальцидол	2-methylene 19-nor-20(S)-1α-hydroxy-bishomopregnacalciferol	25–75	Неизвестно

Топические аналоги витамина D в настоящее время стали препаратами первой линии в лечении бляшечного псориаза, поскольку они более приемлемы и эффективны с косметической точки зрения, например, по сравнению с препаратами дегтя, дитранолом, и имеют сравнимую эффективность с умеренно сильными / сильными кортикостероидами для местного применения.

ТАВД связываются с рецептором витамина D, лиганд-активируемым фактором транскрипции, в клетках-мишенях, включая эпидермальные кератиноциты и лимфоциты. Таким образом, ТАВД реализуют ряд функций, в том числе дозозависимо регулируют пролиферацию клеток, способствуют их морфологической дифференцировке, ингибируют продукцию интерлейкинов IL-2, IL-6 и интерферона-γ Т-клетками и повышают внутриклеточный уровень кальция. Являются ингибитором активации Т-лимфоцитов, вызванной IL-1. ТАВД также снижают экспрессию молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 на кератиноцитах и инфильтрацию Т-клетками [219]. На метаболизм кальция в организме представители группы влияют незначительно.

Первоначальный клинический ответ у ТАВД медленнее, чем при использовании сильных ТКС, его развитие можно наблюдать в течение 2-й недели, максимальный терапевтический эффект – через 6–8 недель.

Кальципотриол выпускается в нескольких формах. Более жирная и плотная основа (мазь) обычно подходит для нанесения на псориатические бляшки кожи туловища и конечностей с выраженной инфильтрацией в основании. Менее жирная кремовая основа подходит для использования на коже лица, крупных складок и ушей (исключая зоны вблизи глаз и рта). Раствор разработан для снятия воспаления и инфильтрации на участках с большим количеством волосяных фолликулов (кожа головы). Было показано, что мазь кальципотриола, применяемая в концентрации 50 мкг/г 2 раза в сутки, является клинически эффективной. Кратковременная терапия кальципотриолом может быть столь же эффективной, как и терапия сильными и умеренно сильными ТКС, но по сравнению с ультрасильными ТКС кальципотриол менее эффективен [240].

Таблица 2
Противопоказания к назначению ТАВД [220–222]
Table 2
Contraindications to prescribing TVDA [220–222]

Кальципотриол	Кальцитриол	Такальцитол
– выраженная гиперкальциемия или признаки токсичности витамина D – 0,005%-й раствор для кожи головы: острые псориатические высыпания на коже головы – применение на коже лица мази и раствора, особенно вблизи естественных отверстий (глаза, рот) – известная или предполагаемая гиперчувствительность к кальципотриену или любому ингредиенту препарата – мазь или суспензия кальципотриена и бетаметазона дипропионата: известные или предполагаемые нарушения метаболизма кальция – мазь или суспензия кальципотриена и бетаметазона дипропионата: эритродермический, эксфолиативный и пустулезный псориаз – беременность/лактация – категория C (FDA, USA)	– выраженная гиперкальциемия или признаки токсичности витамина D – гиперчувствительность к кальципотриолу или любому другому ТАВД – пациенты с повышенной чувствительностью к нарушениям регуляции кальция, включая атеросклероз, болезни сердца, гиперфосфатемию, почечную недостаточность и саркоидоз – нанесение на кожу лица, особенно вокруг естественных отверстий (глаза, рот) – настоящая UV-терапия – беременность/лактация – категория C (FDA, USA)	– выраженная гиперкальциемия или признаки токсичности витамина D – пациенты с генерализованным пустулезным или эритродермическим, эксфолиативным псориазом – почечная недостаточность – беременность/лактация – не изучено, предложено не использовать – нанесение на кожу лица, особенно вокруг естественных отверстий (глаза, рот) – настоящая UV-терапия

Мазь с кальцитриолом в концентрации 3 мкг/г, наносимая 2 раза в сутки, показала себя клинически безопасной и хорошо переносимой в долгосрочных исследованиях [241].

Такальцитол выпускается в виде мази с концентрацией 4 мкг/г. При применении 1 раз в сутки он превосходил плацебо, но по сравнению с кальципотриолом оказался менее эффективным [244]. Его побочные эффекты минимальны, он хорошо переносится даже на чувствительных участках кожи [242].

Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование показало, что 0,05%-й бетаметазон дипропионат был эффективнее по сравнению с кальцитриолом в скорости получения ответа на проводимую терапию. При этом у получавших кальцитриол ремиссия сохранялась дольше, а возобновление терапии требовалось меньшему количеству пациентов [243].

ТАВД обычно хорошо переносятся, при этом наиболее частой побочной фиксируемой реакцией является раздражающий контактный дерматит, особенно на открытых участках (лицо). На старте терапии дерматит может наблюдаться в 30% случаев;

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

при продолжении лечения количество фиксируемых раздраженных реакций падает. Как уже отмечалось выше, из всех предложенных ТАВД такальцитол является наименее раздражающим производным. Разбавление кальципотриола вазелином или сопутствующее лечение местными кортикостероидами эффективно предотвращают раздражение чувствительных участков [276].

ТАВД способны влиять на метаболизм кальция и костей, приводить к гиперкальциемии и гиперкальциурии. Рекомендуется контролировать уровень кальция в сыворотке или моче, если кальципотриол назначается пациентам в течение длительного времени в максимальной дозе, а также пациентам с нарушением метаболизма кальция [220–222].

ТАВД относятся к препаратам категории С при беременности. Данных об их экскреции с грудным молоком нет. Противопоказания для классических представителей ТАВД перечислены в табл. 2.

Отсутствие атрофогенного потенциала, рисков, связанных с супрессией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, при сохранении клинического ответа у большинства пациентов на протяжении длительного периода времени считается главным преимуществом ТАВД перед ТКС.

Было показано, что кальципотриол в комбинации с бетаметазона пропионата обладает большей эффективностью, чем каждый из этих агентов по отдельности. В настоящий момент комбинация ТАВД + ТКС – это первая линия терапии с наивысшим уровнем доказательности и рекомендаций IA (см. рисунок, табл. 4) [6, 41, 43, 95]. Кальципотриол рассматривается как стероидсберегающее средство, в то время как стероид сводит к минимуму раздражающее действие кальципотриола, что в конечном итоге сказывается на улучшении показателей качества жизни. В крупномасштабном 52-недельном рандомизированном исследовании комбинированная терапия (отдельная терапия или чередование с монотерапией кальципотриолом) подтвердила свою безопасность и хорошую переносимость [245]. Схема, когда к пульс-терапии ультрасильными ТКС по методике выходного дня (СБ-ВС; 1 раз/сутки) добавляют кальципотриол по будним дням (ПН-ВТ-СР-ЧТ-ПТ; 2 раза/сутки) достоверно способна увеличивать продолжительность ремиссии [246]. Сравнимые результаты показала комбинация ТКС утром и ТАВД вечером с переходом на последующую поддерживающую терапию ТАВД в моноварианте [247].

Оценка сочетания кальципотриола с фототерапией и фотохимиотерапией неоднозначна. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование показало, что методика UVB (2 раза/неделю) + кальципотриол и UVB (3 раза/неделю) имели равную эффективность, но первая требовала меньшего количества сеансов UV-облучений [248]. Вместе с тем метаанализ не выявил значительного положительного эффекта комбинации UVB + кальципотриол по сравнению с одним только UVB [249].

Схема кальципотриол + PUVA продемонстрировала достоверное повышение эффективности лечения и снижение количества сеансов UVA, а в итоге и кумулятивной дозы. Кальципотриол необходимо применять после воздействия UVA, поскольку облучение UVA полностью его инактивирует [250].

Метаанализ исследований комбинации кальципотриола с пероральным приемом ацитретина выявил более высокую эффективность такой терапии по сравнению с монотерапией ацитретином; клиренс может быть достигнут при более низкой

кумулятивной дозе ацитретина [249]. Добавление кальципотриола к циклоспорину А также показало, что комбинация более эффективна, чем монотерапия последним агентом [251].

Сегодня в Республике Беларусь зарегистрированы и доступны в аптечной сети два препарата кальципотриола – Сорель и Сорель Плюс. Сорель Плюс – комбинированная мазь для наружного применения, содержащая кальципотриол 0,05 мг/г и бетаметазона дипропионат 0,5 мг/г. Сорель – кальципотриол в форме мази (0,05 мг/г) и в форме раствора (0,05 мг/мл; 30 мл).

Топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) в терапии псориаза

Топические ингибиторы кальциневрина относятся к классу макролидных иммуносупрессантов. Основной механизм противовоспалительного действия на кожу при псориазе у них – блокировка процессов пролиферации Т-клеток через ингибирование синтеза IL-2 и ИФНγ. Известны три представителя ТИК – такролимус, пимекролимус и сиролимус; первые два в последние годы приобрели широкую известность как препараты, с успехом применяющиеся в клинике хронических воспалительных дерматозов [252]. Считается, что у 71% пациентов с Ps развивается частичный или полный клиренс псориатических высыпаний в течение 8 недель терапии ТИК (пимекролимус) [253]. Для местного применения такролимус доступен в виде 0,03%-й и 1%-й мази, а пимекролимус – в виде 1%-го жирного крема. Обычно их использование при Ps ограничено особыми локализациями (лицо, аногенитальная область, крупные складки), т. е. областями, где существуют высокие риски, связанные с длительным применением ТКС (стероид-индуцированная атрофия кожи, риски вторичного инфицирования, супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы) и ТАВД (контактные раздражения и аллергии) [254, 255]. При расположении патологического процесса в других областях сравнительная эффективность ТИК по отношению к ТКС и ТАВД заметно ниже.

Наиболее частым побочным эффектом ТИК является ощущение жжения, которое начинается через несколько минут после нанесения, особенно при лечении острых воспалительных поражений. Краткосрочное предварительное назначение ТКС значительно снижает частоту ощущения жжения и тем самым повышает приверженность к терапии у пациентов, использующих ТИК. Проведенные исследования у длительно использующих нанесение топического пимекролимуса пациентов не выявили доказательств его отрицательного воздействия на развивающуюся иммунную систему у детей или потенциально повышенный онкогенный риск [256]. Результаты для топического такролимуса в этом отношении более противоречивы, они предполагают минимальный риск развития лимфомы у пациентов с атопическим дерматитом (у которых есть минимально повышенный риск лимфомы как таковой) [257, 258]. Следует отметить, что ТИК до сих пор не имеют одобрения как средства для лечения Ps, поэтому их использование в настоящее время ограничено off-label показаниями.

Деготь (каменноугольная смола) в терапии псориаза

Представляет собой сложную смесь веществ, образующихся при коксовании и перегонке угля. Примерный состав смолы: углеводороды (48%), углерод (42%) и вода (10%). Клинические исследования по эффективности применения дегтя в клинике

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

псориаза не могут быть сопоставимы из-за отсутствия строгой стандартизации. Точный механизм действия смолы изучен недостаточно, однако она проявляет антипролиферативный, противозудный, антибактериальный эффекты. Использование дегтя у пациентов, проходящих UV-терапию, проблематично из-за фотосенсибилизирующего действия последнего. Конкретные активные ингредиенты, ответственные за эффективность средства, до сих пор неизвестны.

Деготь в настоящее время доступен в различных формах – мази, кремы, лосьоны, шампуни, мыла, стики; как в моноварианте, так и в сочетании с другими агентами, например салициловой кислотой. Неочищенная каменноугольная смола может быть экстрактирована спиртом с получением детергентов (моющих средств), которые обычно используются в препаратах для лечения псориатических высыпаний на коже головы и ладонно-подошвенной локализации. Обычно моющие средства из неочищенного дегтя / смолы обесцвечивают ацетатом свинца для того, чтобы сделать их космецевтические свойства более приемлемыми.

Одно из первых исследований по эффективности использования дегтя в терапии Ps было проведено Goeckerman W.H. (1925). Он первым предложил наносить 2–5%-ю мазь на основе неочищенной каменноугольной смолы в сочетании с дегтярной ванной и ультрафиолетовым излучением [225]. Впоследствии в попытке сделать его более удобным для дневного ухода и амбулаторного лечения были опробованы различные модификации этого режима с изменением концентрации, экспозиции и суточного времени нанесения дегтя.

Несмотря на универсальное использование дегтя, было проведено очень мало контролируемых исследований по его эффективности в терапии Ps. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании эффективность 1%-го лосьона каменноугольной смолы сравнивали с 5%-м экстрактом каменноугольной смолы у 324 пациентов с легким и среднетяжелым течением Ps. У пациентов, получавших 1%-й лосьон, наблюдалось более весомое улучшение индекса PASI и общих показателей, чем у пациентов, получавших обычный 5%-й экстракт [226].

В целом препараты на основе дегтя имеют низкую космецевтическую приемлемость из-за неприятного запаха, окрашивания/загрязнения одежды и неряшливого вида пациента. Раздраженный контактный дерматит, фолликулит, угревая сыпь и реакции фоточувствительности также могут дополнительно ограничивать их использование. Убедительных данных о повышенном риске развития рака у людей, применявших деготь, нет, хотя известно, что полициклические углеводороды обладают канцерогенным действием [227]. Деготь противопоказан в прогрессирующей стадии течения псориаза, а также для использования на коже лица и складок.

Дитранол (антралин) в терапии псориаза

Дитранол, известный как антралин, представляет собой производное 1,8-дигидрокси-9-антрона. Вещество стимулирует свободные радикалы в коже с последующим развитием антипролиферативного эффекта и модулированием воспаления в коже. Механизм действия дитранола связан с прямым воздействием на митохондрии клетки [228]. На протяжении почти столетия дитранол был основой лечения псориаза, однако с расширением арсенала более приемлемых с космецевтической точки зрения методов его использование неуклонно сокращалось. Была предложена схема, состоящая из ежедневных дегтярных ванн и УФ-терапии

с последующим 24-часовым нанесением дитраноловой пасты, содержащей салициловую кислоту (предотвращающую окислительную инактивацию дитранола). Концентрацию препарата постепенно повышают от 0,05 до 4% в зависимости от степени реакции и переносимости [229]. Показано, что кратковременное контактное применение высоких доз дитранола в течение 30–60 минут в день имеет аналогичную эффективность с более длительной экспозицией, при этом удобнее для пациентов [230].

Эффективность дитранола по сравнению с другими топическими агентами не может быть оценена достоверно из-за проблем с проведенными исследованиями (различия в концентрациях препарата, протоколах и конечных точках). Комбинации дитранола, дегтя и UVB/дегтя по своей эффективности кажутся сравнимыми.

Применение дитранола в современной практике ограничено его раздражающим действием, а также низкими космецевтическими показателями (окрашивание кожи, ногтей, одежды и мебели). Для снижения таких рисков рекомендовано использовать режим короткого контакта и трихлорэтамин в качестве смывающего раствора после удаления дитранола. Новые формы дитранола лучше переносятся пациентами, например, дитранол, микроинкапсулированный в кристаллические моноглицериды, доставляет активное вещество непосредственно в дерму, тем самым вызывая меньшее раздражение кожи [231].

Топические ретиноиды в терапии псориаза

Ретиноиды относятся к классу производных витамина А, которые модулируют эпидермальную пролиферацию и используются системно при псориазе в последние 30 лет. Тазаротен представляет собой синтетический ацетиленовый ретиноид и был первым синтезированным ретиноидом для топического применения, одобренным для лечения Ps, доступным в виде 0,05%-го и 0,1%-го гелей и кремов.

Тазаротен является пролекарством и быстро метаболизируется до своего активного метаболита тазаротеновой кислоты. Он действует путем связывания с ретиноидными рецепторами RAR-β/γ с небольшим сродством к рецепторам RXR. Получаемая комбинация взаимодействует со специфическими сайтами, которые регулируют транскрипцию генов, участвующих в патогенезе псориаза. Идентифицированы три индуцируемых тазаротеном гена, которые регулируют эпидермальную пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, – TIG 1, 2 и 3. Тазаротен влияет на патогенез псориаза посредством трех механизмов:

- снижение пролиферации кератиноцитов;
- нормализация дифференцировки кератиноцитов;
- снижение экспрессии медиаторов воспаления.

Большое плацебо-контролируемое исследование показало, что 0,05%-й или 1%-й гели тазаротена давали 50%-ное снижение показателя PASI через 12 недель от начала его применения [232]. Двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования показали аналогичную эффективность. Дополнительным преимуществом тазаротена является его способность сохранять клинический эффект до 12 недель после прекращения терапии [233].

Тазаротен сравним по эффективности со стероидами средней активности, но слабее по сравнению с ультрасильными ТКС [234]. Основной побочный эффект топического тазаротена связан с дозозависимым местным раздражением, эритемой

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

и жжением. Препарат не рекомендуется использовать на чувствительных участках кожи (лицо, крупные складки, аногенитальная область). Раздражение может быть сведено к минимуму за счет использования кремовых составов, более низких концентраций, нанесения через день и комбинации с ТКС. Кратковременное нанесение в течение 20 минут оказывается таким же эффективным, в то время как раздражение возникает реже или менее выражено. Системная биодоступность после местного применения у тазаротена невысокая (около 1%), что сводит к минимуму потенциальные системные побочные эффекты. Препарат относится к категории препаратов X и не должен назначаться беременным или кормящим женщинам. Рекомендуется проводить базовый тест на беременность перед назначением тазаротена.

Комбинация ТКС с тазаротеном повышает эффективность лечения и снижает риски раздражения в месте нанесения по сравнению с монотерапией ТР, обеспечивая быстрое разрешение процесса и удлиняя период ремиссии [235]. Кроме того, сочетание ТР + ТКС снижает атрофогенный потенциал последних [236].

Тазаротен фотостабилен, поэтому его можно комбинировать как с широкополосным, так и с узкополосным UVB. Однако такая комбинация не исключает возможности истончения рогового слоя, что повышает риски ожогов для пациента. Двухнедельный курс тазаротена снижает минимальную эритемную дозу (МЭД) UVB примерно на 25%; поэтому дозы UVB должны быть пропорционально уменьшены. Добавление тазаротена к узкополосному UVB (nbUVB) приводит к более быстрому и эффективному излечению от псориаза по сравнению с применением только узкополосного UVB [237]. PUVA-ванны с тазаротеном (Re-PUVA-ванны) клинически превосходят классическую PUVA. Re-PUVA-ванны с тазаротеном приводят к снижению дозы UVA, которая вызывает немедленное потемнение пигмента примерно на 8%; поэтому облучение следует начинать с более низких доз [238]. При применении тазаротена значительной фототоксичности не отмечено.

Еще один представитель селективных ТР – бексаротен, который способен связываться с RXR-рецепторами, отчего его иногда называют рексиноидом. Имеет одобрение в качестве препарата для лечения первичных Т-клеточных лимфом кожи. Известно несколько попыток изучения эффективности его применения при псориазе как системно, так и местно в виде 1%-ного геля. Считается, что комбинация бексаротен + nbUVB более эффективна, чем nbUVB + плацебо. Однако необходимы широкомасштабные исследования, которые могли бы четко продемонстрировать полезную роль этого агента [239].

Новые топические средства в терапии псориаза

Очень трудно предсказать, как будет выглядеть будущее местной терапии псориаза. Во-первых, компании – разработчики дерматологических препаратов обычно анонсируют новые средства после их испытаний. Во-вторых, даже если понятен путь открытия нового средства, результат его разработки не всегда может быть точно спрогнозирован.

Учитывая возрастающий интерес при псориазе к врожденному иммунитету (как возможную цель таргетной терапии), основной гипотезой разработки новых соединений является их молекулярная масса менее 500 d, предпочтительная липофильность соединения и отсутствие контактного сенсибилизатора (табл. 3). В этой связи

можно выделить несколько направлений в развитии топических противопсориатических средств [270]:

- антисмысловые олигонуклеотиды;
- инновационные кортикостероиды и лиганды их рецепторов;
- новые лиганды рецептора витамина D;
- новые производные витамина A;
- агенты, действие которых направлено на нейтрофильные гранулоциты (гетероциклические ионоподобные производные);
- агенты, нацеленные на Toll-подобные рецепторы;
- агенты, ингибирующие провоспалительные цитокины, особенно TNFα.

Использование антисмысловых олигонуклеотидов ингибирует синтез белка. В зависимости от того, как воспринимается первичная аномалия при Ps, для такого подхода могут быть выбраны особые белки-мишени. Например, если считать, что Ps – это первичное нарушение пролиферации кератиноцитов, необходимо попытаться ее подавить. В модели ксенотрансплантата псориаза человека лечение повторными внутрикожными инъекциями инсулиноподобным фактором роста к рецепторам I типа приводило к нормализации эпидермальной гиперпролиферации [259].

Таким образом, антисмысловые олигонуклеотиды, родственные ядерным белкам врожденного иммунитета, таким как TNFα, или его рецепторам, имеют шансы в качестве новых молекул топической терапии. ISIS 104838 (молекулярная масса 7701 d) представляет собой такой антисмысловой олигонуклеотид, направленный на мРНК TNFα [260]. Интересна разработка антисмысловых нуклеотидов для лечения

Таблица 3
Иммунная система кожи (клеточные и гуморальные детерминанты) как таргетированная модель для терапии псориаза; адаптировано с изменениями из [275]
Table 3
The skin immune system (cellular and humoral determinants) as a targeted model for psoriasis therapy, adapted with modifications from [275]

Клеточные элементы	
Кератиноциты: эпителиальный барьер	Активированы при псориазе
Фагоциты	
Нейтрофильные гранулоциты	Увеличено при псориазе
Моноциты/макрофаги	Увеличено при псориазе
Дендритные клетки	
Миелоидные (LC, DDC): CD11c+	Увеличено при псориазе
Плазмацитоидные (PDC): BDCA-2+	Присутствуют при псориазе
Натуральные киллеры (NK) и NK-T клетки	Увеличено при псориазе
Гуморальные элементы	
TLC, белки теплового шока	Повышенная регуляция при псориазе
Антимикробные пептиды (AMPs)	Повышенная регуляция при псориазе
Дефензины	
Кателицидины	
Система комплемента, C-лектины	Активированы при псориазе
Цитокины врожденного иммунитета	Повышенная регуляция при псориазе
TNFα, IFNγ, IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18	
Хемокины (IL-8 = CXCCL8)	

Примечания: LC – Langerhans cells (клетки Лангерганса); DDC – Dermal dendritic cells (дермальные дендритные клетки); PDC – Plasmacytoid dendritic cells (плазмацитоидные дендритные клетки); TLC – Toll-like receptors (толл-подобные рецепторы).

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

псориаза, которые необходимо вводить локально, путем подкожной инъекции, когда их профиль эффективности/безопасности лучше, чем у подкожно вводимых биологических агентов; однако местное применение и последующее проникновение этих, как правило, крупных олигонуклеотидов в кожу проблематично. Их молекулярная масса составляет более 5000 d, что делает практически невозможной их транскорнеальную или трансэпидермальную доставку.

Разделение желаемых и побочных эффектов кортикостероидов является приоритетной задачей в исследовании лекарственных средств [261]. Глюкокортикоиды реализуют свое действие как через геномные (взаимодействие с цитозольными рецепторами GC и далее с геномом), так и через негеномные эффекты (взаимодействия с клеточными мембранами). Геномные эффекты можно разделить на трансрепрессию (ингибирование синтеза регуляторных белков) и трансактивацию (индукцию синтеза регуляторных белков). Побочные эффекты преимущественно обусловлены трансактивацией (сахарный диабет, глаукома). Трансактивация также частично участвует в опосредовании других побочных реакций, таких как остеопороз, атрофия кожи, задержка роста и кушингоидный синдром [262].

Иммуномодуляция, по-видимому, является результатом GC-опосредованной трансрепрессии, то есть молчания провоспалительных генов, таких как TNFα. Идентифицированы нестероидные лиганды рецепторов GC, называемые селективными агонистами рецепторов GC [263]. Такие соединения демонстрируют большой потенциал в снижении побочных эффектов GC, хотя и обладают одинаковой активностью в отношении иммуносупрессии.

Нитростероиды структурно характеризуются наличием алифатической или ароматической молекулы, которая образует соединение кортикостероида с оксидом азота, например, NO-преднизолон. Они медленно выделяют оксид азота, обладающий противовоспалительным действием. Из-за синергизма противовоспалительные эффекты NO-преднизолона до десяти раз более выражены, чем у обычного преднизолона [262].

Пока сведений по клинической разработке селективных агонистов рецепторов GC, так же как и нитростероидов, нет (http://www.clinicaltrials.gov).

Биологически активная форма витамина D (кальцитриол) и его синтетические аналоги проявляют свое действие путем связывания с рецептором витамина D (VDR – vitamin D receptor), принадлежащим к суперсемейству ядерных рецепторов стероидных/тиреоидных гормонов. VDR, лиганд-зависимый фактор транскрипции, функционирует как гетеродимер с другим ядерным рецептором, а именно ретиноидным X-рецептором. При связывании лиганда VDR претерпевает конформационные изменения, которые способствуют гетеродимеризации рецептора ретиноида X-VDR. Лигандированный гетеродимер рецептора ретиноида X-VDR перемещается в ядро, связывается с элементами ответа на витамин D, присутствующими в промоторных областях чувствительных генов, и стимулирует ферментативную активность, модифицирующую хроматин, посредством взаимодействия с коактиваторами и белковым комплексом, взаимодействующим с VDR, что в конечном итоге приводит к началу транскрипции. В свою очередь все это влияет на дифференцировку клеток, пролиферацию, иммуномодуляцию и минеральный гомеостаз.

Гиперкальциемия является основной проблемой при применении кальцитриола и его синтетических производных кальципотриола, такальцитола и парикальцитола.

Есть сообщение об изменении секостероидной основы производных витамина D на несекостероидные структуры [264]. Было обнаружено, что LY2108491 и LY2109866 являются тканеселективными и функционируют как агонисты в кератиноцитах и мононуклеарных клетках периферической крови (Т-клетках), но демонстрируют чрезвычайно низкую транскрипционную активность в клетках кишечника. Это действие, зависящее от клеточного фона, приводило к уменьшению гиперкальциемии in vivo по сравнению с кальцитриолом в экспериментальной модели на животных.

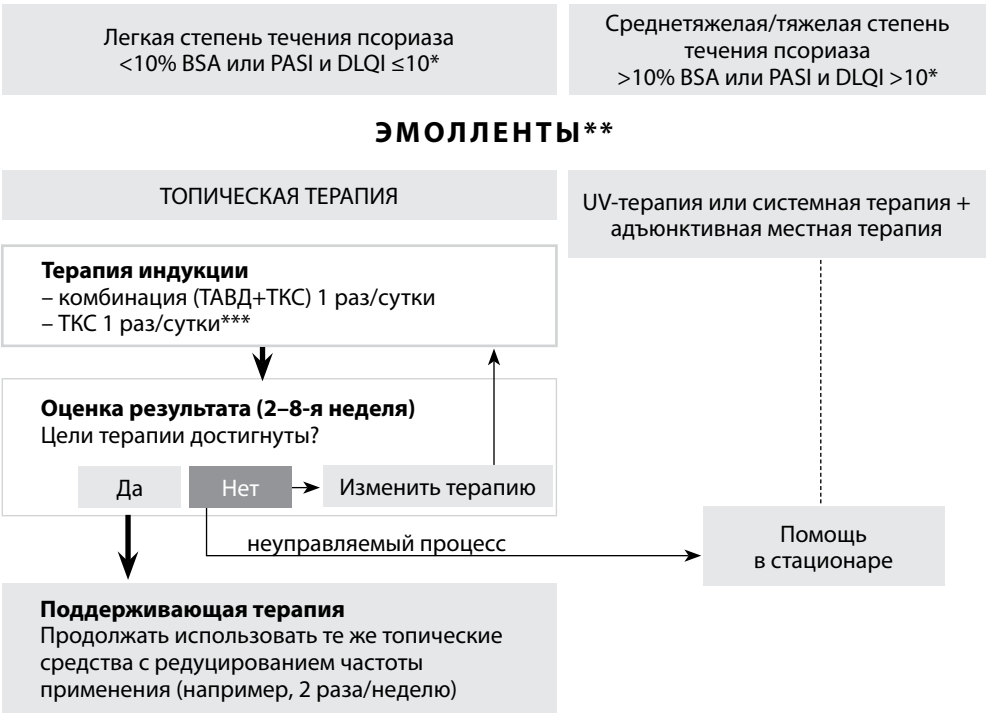
Тазаротен является пролекарством, которое метаболизируется в более водорастворимую тазаротеновую кислоту. Тазаротеновая кислота представляет собой рецептор-селективный ацетиленовый ретиноид, который связывается с рецептором ретиноевой кислоты α и рецептором ретиноевой кислоты β и слабо с рецептором ретиноевой кислоты γ. Существует 2 семейства ретиноидных рецепторов: рецепторы ретиноидной кислоты и ретиноидные Х-рецепторы. В каждом семействе имеется 3 подтипа (α, β и γ). Рецептор ретиноевой кислоты γ является преобладающим подтипом в эпидермисе человека [265, 266]. Встречающиеся в природе ретиноиды и их синтетические аналоги играют ключевую роль в дифференцировке, пролиферации и апоптозе. Их потенциал в онкологии, дерматологии хорошо известен. Оллтрансретиноевая кислота (Alltransretinoic acid – ATRA) является основным эндогенным метаболитом витамина А (ретинола). Оллтрансретиноевая кислота успешно применялась при остром промиелоцитарном лейкозе, раке кожи, саркоме Капоши и кожных Т-клеточных лимфомах, а также при лечении акне и Ps; однако его полезность ограничена быстрым появлением приобретенной устойчивости к ATRA с участием многофакторных механизмов. Ключевой механизм резистентности включает ATRA-индуцированный катаболизм ATRA. Таким образом, новая стратегия преодоления ограничений, связанных с экзогенной терапией ATRA, заключается в модуляции и/или увеличении уровней эндогенной ATRA путем ингибирования ферментов цитохрома P450-зависимой ATRA-4-гидроксилазы (в частности CYP26), которые ответственны за метаболизм ATRA. Эти ингибиторы также называют агентами, блокирующими метаболизм ретиноевой кислоты. Лиарозол – наиболее изученный и единственный в клинической практике блокатор метаболизма ретиноевой кислоты.

Семейство эволюционно законсервированных рецепторов, известных как Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors – TLRs), играет решающую роль в ранней защите хозяина от проникновения патогенов. При стимуляции TLR консервативными патоген-ассоциированными молекулярными паттернами активация ядерного фактора-κB и путь интерферон-регуляторного фактора 3 инициируют продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 и TNFα, и продукцию IFN типа I (интерферон α и интерферон β) соответственно. Таким образом, врожденный иммунный ответ инициируется взаимодействием между клетками-хозяевами и триггерами окружающей среды. TLR привлекли внимание как возможные мишени для новых методов лечения.

Агонист TLR7/8 – имиквимод – используется в качестве усилителя иммунного ответа при вирусных, предраковых и злокачественных кожных заболеваниях [267]. Однако стимуляция врожденного иммунитета при Ps не будет особенно полезной. Есть несколько сообщений о случаях обострения псориаза во время терапии имиквимодом [268]. Интересным новым подходом к (местной) терапии псориаза может быть поиск ингибиторов TLR. Эта область только начинает развиваться, и еще слишком

рано предсказывать, будут ли антагонисты TLR использоваться в терапии псориаза [269].

Помимо ингибирования TNFα антисмысловыми олигонуклеотидами описан другой подход, заключающийся во вмешательстве во внутриклеточные пути, которые при активации приводят к увеличению продукции провоспалительных цитокинов. В этом механизме играют роль митоген-активируемые протеинкиназы p38; сейчас ингибиторы находятся на разных стадиях разработки. Некоторые из них дошли до клинических исследований [271]. Однако есть опасения по поводу нецелевых эффектов. Например, VX-745, АТФ-конкурентный ингибитор p38, прошел клинические испытания, но был отозван из-за проблем с токсичностью для центральной нервной системы. BIRB-796, аллостерический ингибитор p38 с низкой скоростью диссоциации, также прошел клинические испытания, в последний раз о нем сообщалось в фазе III [271]. Недавней разработкой является введение триаминотриазинанилинамидов в качестве высокоселективных ингибиторов p38-киназы [272].



Общие подходы к топической терапии бляшечного псориаза
General approaches to topical therapy of plaque psoriasis

Примечания: BSA – Body Surface Area (индекс площади поражения тела); PASI – Psoriasis Area and Severity Index (индекс площади и тяжести псориаза); DLQI – Dermatological Life Quality Index (дерматологический индекс качества жизни); * BSA, PASI, DLQI должны рассматриваться в динамике, не только для первоначального определения тяжести течения псориаза, но и в качестве оценочного инструмента эффективности проведенной терапии; ** эмолленты рассматриваются как базисные средства ухода вне зависимости от степени тяжести и наличия рецидива заболевания; *** ТКС не должны назначаться в ежедневном режиме сроком более 8 недель, идеальный вариант курса ежедневного нанесения ТКС – 2–4 недели (ультрасильные и сильные ТКС) с последующим редуцированием частоты нанесения до 2–3 раз в неделю.

Таблица 4
Особенности топической терапии псориаза (легкое и среднетяжелое течение) в зависимости от локализации патологического процесса
Table 4
Features of topical therapy of psoriasis (mild to moderate course) depending on the localisation of the pathological process

Сайт	Первая линия / индукция	Вторая линия / комбинация с первой линией или поддерживающей терапией	Поддерживающая терапия
Туловище/ конечности (колени, локти)	– ультрасильные, сильные ТКС – 1 раз/сутки (max 2–4 недели) – официнальная комбинация ТКС + ТАВД – 1 раз/сутки (max 2–8 недели)	– ТАВД – 1 раз/сутки – салициловая кислота (2–6%) – 1 раз/сутки – ТР – 1 раз/сутки	ПН-ВТ-СР-ЧТ-ПТ – вторая линия терапии, СБ-ВС – сильные ТКС или ПН-СР-ПТ/ВТ-ЧТ-СБ – сильные ТКС с чередованием со второй линией
Экссудативный псориаз	– сильные / умеренно сильные ТКС – 2 раза/сутки (max 4 недели)	– сильные/умеренно сильные ТКС – 1 раз/сутки – официнальная комбинация ТКС + ТАВД – 1 раз/сутки	– сильные/умеренно сильные ТКС – 2 раза/неделю – официнальная комбинация ТКС + ТАВД / ТАВД – 2–3 раза/неделю
Лицо[1]	– сильные / умеренно сильные ТКС – 1 раз/сутки (max 1 недели), с последующим тейперингом в течение 1–2 недель – 2–3 раза/неделю	– ТИК** – 1 раз/сутки (max 2 недели)	– ТИК** – методика «выходного дня» (СБ-ВС) – ТАВД (избегая попадания в глаза, рот, уши)
Интертригинозный / гениталь-ный псориаз*[1]	– слабые/ умеренно сильные ТКС – 1 раз/сутки (max 2–3 недели) – +/– противогрибковые, антибактериальные – ТИК** – 1 раз/сутки (max 2 недели)	– ТИК** в режиме тейпеpинга (ПН-СР-ПТ) – ТАВД[2] – 1 раз/сутки	– ТИК** – 1–2 раза/неделю и/или – слабые / умеренно сильные ТКС – СБ-ВС
Кожа скальпа*	– ультрасильные, сильные ТКС[3, 4] (шампуни, растворы) – 3–4–5 раз/неделю (max 8–12 недель) – официнальная комбинация ТКС + ТАВД (шампуни, пенки, растворы) – 1 раз/сутки (max 16 недель)	– сильные ТКС – ТКС + ТАВД/ТАВД[5] – ТКС + салициловая кислота / салициловая кислота – деготь	– комбинированные формы (ТКС + ТАВД)[5] 2 раза/неделю – деготь – в зависимости от предпочтений пациента

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Окончание таблицы 4

Ладони/ подошвы[6]	– ультрасильные ТКС[8] – 1 раз/ сутки, старт с окклюзивной повязки (2–3 раза) (max 4–6 недель) – салициловая кислота (5–10%)[7] – 1 раз/сутки (max 7 суток) – мочевина (10–30%) – 1 раз/сутки (max 7 суток)	– официнальная комбинация ТКС + ТАВД, старт с 1 раза/ сутки с переходом на тейперинг (2–3 раза/ неделю) – ТР – салициловая кислота[7] – деготь	– эмолленты – постоянно – сильные / умеренно сильные ТКС в комбинации с ТАВД или ТР (официнальная комбинация или СБ-ВС – ТКС, ПН-ВТ-СР-ЧТ-ПТ – другие линии терапии)
Ногти[9]	– ультрасильные ТКС – ТАВД – ТР	Комбинация двух линий терапии	СБ-ВС – ТКС / ПН-ВТ-СР-ЧТ-ПТ – ТАВД
Псориаз во время беременности	– эмолленты – слабые / умеренно сильные ТКС, 1 раз/сутки – короткие курсы на ограниченные участки – сильные ТКС (<30% BSA в 1-м триместре) или – ТИК** – на участки, в которых не могут быть использованы ТКС, во избежание формирования стрий	Эмолленты – постоянно	Эмолленты – постоянно
Псориаз во время лактации	– слабые / умеренно сильные ТКС, 1 раз/сутки – короткие курсы на ограниченные участки, не наносить на области, прилегающие к ареоле соска	Эмолленты – постоянно	Эмолленты – постоянно

Примечания: [1] салициловая кислота и ТР противопоказаны при тяжелой ирритации; [2] ТАВД или деготь могут комбинироваться с ТКС, например с гидрокортизоном, для снижения риска ирритации [213, 217]; [3] в тяжелых случаях, например pityriasis amantacea, можно использовать комбинированную формулу, позволяющую добиваться быстрого результата, наносимую на ночь и смываемую утром шампунем (бетаметазона дипропионат 0,05% / салициловая кислота 3% [30 г], 6% салициловая кислота, 6% сера, эмульгирующий воск 12% и до 100% вазелина); формулу сначала можно использовать ежедневно, затем через день, затем 1–2 раза/неделю, в тяжелых случаях можно увеличить содержание салициловой кислоты до 10–15%; шампуни с салициловой кислотой и/или дегтем обладают аддитивным действием; [4] ультрасильные ТКС можно использовать дольше, чем при локализации на туловище; при себопсориазе и резистентном псориазе волосистой части головы полезно подключать противогрибковые препараты; [5] ТАВД наименее эффективны в качестве монотерапии, поэтому рекомендовано использовать их в спаринге с ультрасильными/сильными ТКС [214, 215, 217]; [6] комбинированная терапия дает лучшие результаты; на начальных этапах терапии предпочтительно использовать окклюзивные повязки; [7] выраженный гиперкератоз требует увеличения концентрации (до 15%) в комбинированной формуле (30 г 0,05% клобетазола пропионата, 10% салициловой кислоты, 30 г мочевины 0,1% и до 100% вазелина); [8] ультрасильные ТКС могут быть использованы на более длительные сроки по сравнению с применением на коже туловища; при плантарной локализации следует рассмотреть местные противогрибковые препараты для защиты от суперинфекции, особенно в случаях окклюзии; [9] ногти при Ps могут поражаться по «проксимальному» (точечные изменения, лейконихия и потеря прозрачности, беловатая шероховатая поверхность) или «дистальному» типу («масляная капля», подногтевой гиперкератоз, дистальный онихолизис, геморрагии по типу занозы); при проксимальном типе чаще используют ультрасильные ТКС под окклюзию, внутриочаговое введение кортикостероидов или системную терапию, при дистальном типе – ТАВД под окклюзию или ТР (тазаротен 0,1%); также предложен лак для ногтей с 8%-м содержанием клобетазола. Был разработан лак для ногтей с содержанием клобетазола 8% [215–217]; * выбор формы лекарственного препарата (короткие формы – шампуни, растворы, пенки) на всех этапах терапии зависит от предпочтений пациента; ** ТИК используются при псориазе по off-label показаниям.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У подавляющего большинства пациентов псориаз протекает в легкой и среднетяжелой формах, при которых лечение обычно сводится к назначению местной терапии и UV-терапии. Топические средства демонстрируют хорошие показатели с точки зрения эффективности и приверженности терапии пациентами. Следует отметить, что даже легкое и среднетяжелое течение заболевания может приводить к серьезным психосоциальным проблемам, особенно при расположении процесса на волосистой части головы, лица или половых органов. К препаратам топической терапии первой линии в настоящее время принято относить два класса – ТКС и ТАВД, которые могут быть назначены как в виде монотерапии, так и в составе комбинированных лекарственных средств (ТКС + ТАВД). ТИК, салициловая кислота, препараты дегтя обычно используются либо как вторая линия, либо как адъюванты. Любой топический агент при краткосрочном и длительном использовании способен вызывать побочные реакции. Так, для ТАВД, ТИК, салициловой кислоты и препаратов дегтя основной проблемой использования является местное раздражающее действие, для ТКС – атрофия кожи, телеангиэктатические реакции и тахифилаксия (при долгосрочном лечении). В этой связи комбинация умеренно сильных и сильных ТКС с ТАВД, салициловой кислотой, дегтем представляет собой современный подход, который позволяет усилить синергизм двух составляющих при снижении потенциальных рисков ТКС. Стандартная местная терапия (ТКС и ТАВД) позволяет добиться 60% ремиссии у 60% пациентов, сочетание ТКС с ТАВД способно увеличить эти показатели до 70% и 70% соответственно [273, 274]. Однако этого бывает не всегда достаточно для многих пациентов. Общие подходы к терапии псориаза отображены на рисунке.

Местные антипсориатические средства различаются по активным ингредиентам и носителю. Выбор носителя важен, поскольку влияет на эффективность терапии, глубину проникновения лекарственных веществ, а также на соблюдение пациентом режима лечения и его удовлетворенность. Чтобы повысить приверженность пациента к лечению, его эффективность в конечном итоге, космецевтика стремится улучшить лекарственные формы, создавая более приятные, эстетически привлекательные (цвет, запах), косметически простые в использовании (гель, спрей, пена) и короткие по времени аппликации композиции.

В областях с выраженным волосяным покровом (кожа скальпа, крупные складки) предпочтение должно отдаваться пенам, растворам и гелям. Мази, как правило, более эффективны, чем кремы, в достижении быстрого эффекта, снятия субъективной симптоматики (зуд, болевой синдром), например при пальмо-плантарном псориазе. Вместе с тем некоторые пациенты не могут по объективным обстоятельствам использовать мази в повседневной жизни, поэтому кремы представляют собой приемлемую альтернативу.

В некоторых случаях («застарелые», сильно инфильтрированные бляшки, места с выраженным гиперкератозом, псориаз ногтевых пластин) иногда применяют методику окклюзивных повязок (пластик, гидроколлоидная повязка) для ускорения проникновения активного лекарственного компонента, а следовательно, и более быстрого ответа. Важно отметить, что методика может быть использована лишь в ограниченный период времени.

Местная терапия, как уже отмечалось, должна применяться при любой степени тяжести псориаза, поэтому ее использование необходимо адаптировать в соответствии с потребностями пациента – краткосрочный, долгосрочный с перерывами или постоянный вариант использования топических средств. Правильной считается тактика применения сильнодействующих противовоспалительных препаратов на краткосрочной основе для индукции ремиссии с последующим переходом к прерывистому применению. Если рассматривается долговременное/непрерывное лечение – следует использовать наименее сильнодействующее эффективное лекарственное средство. Различные варианты подходов к выбору первой, второй линий терапии, поддерживающего лечения при Ps обобщены в табл. 4.

Ультрасильные ТКС считаются наиболее эффективными топическими терапевтическими средствами, за которыми следуют сильные ТКС и ТАВД (имеют равную эффективность, за исключением локализации псориаза на коже головы, где сильные ТКС превосходят ТАВД).

ТКС рассматриваются в настоящее время как лекарственные средства первой линии терапии Ps (ультрасильные > сильные), обеспечивающие очень быстрый ответ (в течение 2 недель). Их можно комбинировать со всеми другими видами местного лечения. Допускается нанесение ТКС на старте терапии (первые 2–3 дня) 2 раза в сутки с последующим переходом на 1 раз, после получения терапевтического ответа (через 2 недели от старта) обычно переходят на поддерживающие режимы (2–3 суток в неделю – либо через день, либо по методике «выходного дня»). Пациент должен быть проинформирован об оптимальном расходе ТКС по методике «концевой фаланги пальца» (FTU – fingertip unit) в зависимости от сайта нанесения средства.

Из имеющихся в настоящее время в арсенале ТАВД представителей кальципотриол/кальципотриен рассматривается как самый эффективный по сравнению с кальцитриолом и такальцитолом. Кальципотриол более эффективен по сравнению с классическими средствами (антралин, деготь), с меньшим количеством побочных эффектов. ТАВД сравнимы по эффективности с сильными ТКС, но ответ на проводимое лечение у них более медленный (2–4 недели).

Эффективность топических ингибиторов кальциневрина (такролимус, пимекролимус) в терапии псориаза уступает ТКС и ТАВД. Однако при псориазе особых локализаций (лицо, аногенитальная область, крупные складки) они могут быть рассмотрены в качестве альтернативы и поддерживающей терапии.

Комбинация двух топических модальностей всегда дает максимальный результат при минимуме рисков, связанных с развитием побочных эффектов от монотерапии. Ультрасильные/сильные ТКС можно комбинировать с любым из перечисленных препаратов: кальципотриол, тазаротен, салициловая кислота, антралин, деготь. Кальципотриол одновременно не следует сочетать с молочной или салициловой кислотами, которые способны сильно менять pH его основания. Салициловую кислоту можно комбинировать либо с антралином, либо с дегтем, что дает результаты, сравнимые с комбинацией бетаметазон + кальципотриол. ТИКи можно комбинировать с ТАВД или салициловой кислотой. Комбинация препаратов может выглядеть как применение двух продуктов по отдельности (например, ТАВД/ТКС = утро/вечер) или комбинированного состава. Официнальная комбинация предпочтительна, поскольку повышает комплаентность пациента. Местные противогрибковые средства могут быть

добавлены в качестве адъювантов при псориазе волосистой части головы, крупных складок, а также при ладонно-подошвенном псориазе.

Топические ретиноиды, составы на основе дегтя рассматриваются как вторая линия терапии и обычно используются в комбинации с ТКС.

Эмолленты в настоящее время рассматриваются как неотъемлемая часть любого плана лечения (топические противовоспалительные лекарственные средства, UV-терапия, системная терапия), они рекомендованы к широкому использованию как во время активного лечения, так и в межрецидивный период.

Топические средства, которые потенциально могут быть предложены в ближайшем будущем в терапии псориаза, – тофацитиниб 2% и роксулитиниб 1,5%. Оба препарата проходят II фазу клинических испытаний.

Повышение эффективности топической терапии в контроле над заболеванием представляет собой важнейшую задачу, поскольку способно отсрочить или предотвратить использование системных методов лечения при псориазе; это имеет первостепенное значение для здоровья пациента и фармакоэкономики общественного здравоохранения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

211. Lukyanau AM. Topical therapy for psoriasis. Part I. Dermatovenereology *Cosmetology*. 2020; 6(1–2): 35–54.
212. Lukyanau AM. Topical therapy for psoriasis. Part II. Dermatovenereology *Cosmetology*. 2020; 6(4): 279–293.
213. Kalb RE, Bagel J, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Horn EJ, Van Voorhees AS. Treatment of intertriginous psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2009; 60(1): 120–124.
214. Mason AR, Mason JM, Cork MJ, Hancock H, Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis of the scalp: A systematic review. *The British Journal of Dermatology.* 2013; 169(3); 519–527.
215. Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*: *2-Volume Set, 4th Edition*. 2018, 2880 p.
216. Regaña SM, Ezquerra MG, Millet UP, Mateos LF. Treatment of nail psoriasis with 8% clobetasol nail lacquer: Positive experience in 10 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2005; 19(5): 573–577.
217. Ibrahim S, Amer A, Nofal H, Abdellatif A. practical compendium for psoriasis management. *Dermatologic Therapy.* 2020; 33: e13243. Available at: https://doi.org/10.1111/dth.13243
218. Morimoto S, Kumahara Y: A patient with psoriasis cured by 1 alpha-hydroxyvitamin D_3. *Med J Osaka Univ*. 1985; 35: 51–54.
219. Lu I, Gilleadeau P, McLane JA, Heftler N, Kamber M, Gottlieb S, Krueger JG, Gottlieb AB: Modulation of epidermal differentiation, tissue inflammation, and T-lymphocyte infiltration in psoriatic plaques by topical calcitriol. *J Cutan Pathol.* 1996; 23: 419–430.
220. Available at: https://www.drugs.com/mtm/calcitriol-topical.html. Access: 23.01.2022.
221. Available at: https://www.rxlist.com/vectical-drug.htm. Access: 23.01.2022.
222. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526025/. Access: 23.01.2022.
223. Available at: https://www.mims.com/malaysia/drug/info/tacalcitol?mtype=genericю. Access: 23.01.2022.
224. Available at: https://www.medicines.org.uk/emc/product/6389/smpc#gref. Access: 23.01.2022.
225. Goeckerman WH: Treatment of psoriasis. *Northwest Med.* 1925; 24: 229–231.
226. Goodfield M, Kownacki S, Berth-Jones J. Double- blind randomized, multicentre, parallel group study comparing a 1% coal tar preparation (*Exorex) with a 5% coal tar preparation (Alphosyl) in chronic plaque psoriasis.* J Dermatol Treat. 2004; 15: 14–22.
227. Gawkrodger DJ, Therapy Guidelines and Audit Subcommittee of the British Association of Dermatologists: Current management of psoriasis. *J Dermatol Treat.* 1997; 8: 27–55.
228. McGill A, Frank A, Emmett N, Turnbull DM, Birch- Machin MA, Reynolds NJ. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *FASEB J.* 2005; 19: 1012–1014.
229. Ingram JT. The approach to psoriasis. BMJ. 1953; 2: 591–594.
230. Schaefer H, Farber EM, Goldberg L, Schalla W. Limited application period for dithranol in psoriasis: preliminary report on penetration and clinical efficacy. *Br J Dermatol.* 1989; 102: 571–573.
231. Gerritsen MJ, Boezeman JB, Elbers ME, van de Kerkhof PCM. Dithranol embedded in crystalline monoglycerides combined with phototherapy (UVB): a new approach in the treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 1998; 11: 133–139.
232. Weinstein GD, Krueger GG, Lowe NJ, et al. Tazarotene gel, a new retinoid, for topical therapy of psoriasis: vehicle-controlled study of safety, efficacy, and duration of therapeutic effect. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37: 85–92.
233. Weinstein GD: Tazarotene gel: efficacy and safety in plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37: S33–S38.
234. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet.* 2003; 361: 1197–1204.
235. Koo JYM, Martin D. Investigator-masked comparison of tazarotene gel q.d. plus mometasone furoate cream q.d. vs. mometasone furoate cream b.i.d. in the treatment of plaque psoriasis. *Int J Dermatol.* 2001; 40: 210–212.
236. Lebwohl MG, Breneman DL, Goffe BS, Grossman JR, Ling MR, Milbauer J, Pincus SH, Sibbald RG, Swinyer LJ, Weinstein D, Lew-Kaya DA, Lue JC, Gibson JR, Sefton J. Tazarotene 0.1% gel plus corticosteroid cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39: 590–596.

237. Behrens S, Grundmann-Kollmann M, Scheiner R, Peter RU, Kerscher M. Combination phototherapy of psoriasis with narrow-band UVB irradiation and topical tazarotene gel. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42: 493–495.
238. Hecker D, Worsely J, Yueh G, Kuroda K, Lebwohl M. Interactions between tazarotene and ultraviolet light. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41: 927–930.
239. Magliocco MA, Pandya K, Dombrovskiy V, Christiansen L, Wong Y, Gottlieb AB. A randomized, double-blind, vehicle-controlled, bilateral comparison trial of bexarotene gel 1% versus vehicle gel in combination with narrowband UVB phototherapy for moderate to severe psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2006; 54(1): 115–118.
240. Dubertret L, Wallach D, Souteyrand P, Perussel M, Kalis B, Meynadier J, Chevrant-Breton J, Beylot C, Bazex JA, Jurgensen HJ. Efficacy and safety of calcipotriol (MC 903) ointment in psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, right/left comparative, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27: 983–988.
241. Gerritsen MJ, van de Kerkhof PCM, Langner A. Long-term safety of topical calcitriol 3 microg g(–1) ointment. *Br J Dermatol.* 2001; 144(58): 17–19.
242. Scarpa C. Tacalcitol ointment is an efficacious and well tolerated treatment for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1996; 6: 142–146.
243. Camarasa JM, Ortonne JP, Dubertret L. Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betamethasone diproprionate in topical psoriasis therapy. *J Dermatol Treat.* 2003; 14: 8–13.
244. Van de Kerkhof PC, Werfel T, Haustein UF, et al. Tacalcitol ointment in the treatment of psoriasis vulgaris: a multicentre, placebo-controlled, double-blind study on efficacy and safety. *Br J Dermatol.* 2002; 135: 758–765.
245. Kragballe K, Austad J, Barnes L et al. A 52-week randomized safety study of calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2006; 154: 1150–1160.
246. Lebwohl M, Yoles A, Lombardi K, Lou W. Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the long-term treatment of psoriasis: effects on the duration of improvement. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39: 447–450.
247. Lahfa M, Mrowietz U, Koenig M, Simon JC. Calcitriol ointment and clobetasol propionate cream: a new regimen for the treatment of plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2003; 13: 261–265.
248. Ramsay CA, Schwartz BE, Lowson D, Papp K, Bolduc A, Gilbert M. Calcipotriol cream combined with twice weekly broad-band UVB phototherapy: a safe, effective and UVB-sparing antipsoriatric combination treatment. The Canadian Calcipotriol and UVB Study Group. *Dermatology.* 2000; 200: 17–24.
249. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Williams HC, Griffiths CE. Combination regimens of topical calcipotriene in chronic plaque psoriasis: systematic review of efficacy and tolerability. *Arch Dermatol.* 2000; 136: 1536–1543.
250. Lebwohl M, Hecker D, Martinez J, Sapadin A, Patel B. Interactions between calcipotriene and ultraviolet light. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37: 93–95.
251. Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, Souteyrand P, Guilhou J, Thomas P et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31: 68–74.
252. Available at: https://dermnetnz.org/topics/calcineurin-inhibitors. Access: 28.01.2022.
253. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51(5): 731–738.
254. Brune A, Miller DW, Lin P et al. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2007; 24: 76–80.
255. Steele JA, Choi C, Kwong PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53: 713–6.
256. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics.* 2015; 135: 597–606.
257. Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J et al. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72: 992–1002.
258. Castellsague J, Kuiper JG, Pottegård A et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation – JOELLE study). *Clin Epidemiol.* 2018; 10: 299–310.
259. White PJ, Atley LM, Wraight CJ. Antisense oligonucleotide treatments for psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2004; 4: 75–81.
260. Raoof AA, Chiu P, Ramtoola Z, et al. Oral bioavailability and multiple dose tolerability of an antisense oligonucleotide tablet formulated with sodium caprate. *J Pharm Sci.* 2004; 93: 1431–9.
261. Schäcke H, Rehwinkel H, Asadullah K, Cato ACB. Insight into the molecular mechanisms of glucocorticoid receptor action promotes identification of novel ligands with an improved therapeutic address. *Exp Dermatol.* 2006; 15: 565–73.
262. Buttgereit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet.* 2005; 365: 801–3.
263. Schoepe S, Schäcke H, May E, Asadullah K. Glucocorticoid therapy induced skin atrophy. *Exp Dermatol.* 2006; 15: 406–20.
264. Ma Y, Khalifa B, Yee YK, et al. Identification and characterization of noncalcemic, tissue-selective, nonsecosteroidal vitamin D receptor modulators. *J Clin Invest.* 2006; 116: 892–904.
265. Guenther LC. Optimizing treatment with topical tazarotene. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4: 197–202.
266. Njar VC, Gediya L, Purushottamachar P, et al. Retinoic acid metabolism blocking agents (RAMBAs) for treatment of cancer and dermatological diseases. *Bioorg Med Chem.* 2006; 14: 4323–40.
267. Schiller M, Metze D, Luger TA, et al. Immune response modifiers – mode of action. *Exp Dermatol.* 2006; 15: 331–41.
268. Gilliet M, Conrad C, Geiges M, et al. Psoriasis triggered by Toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 1490–5.
269. Cristofaro P, Opal SM. Role of Toll-like receptors in infection and immunity: clinical implications. *Drugs.* 2006; 66: 15–29.
270. Bos JD, Spuls PI. Topical treatment in psoriasis: today and tomorrow. *Clinics in Dermatology.* 2008; 26: 432–437.
271. Kumar S, Boehm J, Lee JC. p38 MAP kinases: key signaling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2003; 2: 717–26.
272. Lin TH, Metzger A, Diller DJ, et al. Discovery and characterization of triaminotriazine aniline amides as highly selective p38 kinase inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006; 318: 495–502.
273. Kragballe K, Gjertsen BT, De Hoop D, et al. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *Lancet.* 1991; 337: 193–6.
274. Fenton C, Plosker GL. Calcipotriol/betamethasone dipropionate: a review of its use in the treatment of psoriasis vulgaris. *Am J Clin Dermatol.* 2004; 5: 463–78.
275. Bos JD, De Rie MA, Teunissen MBM, Piskin G. Psoriasis: activation of innate immunity. *Br J Dermatol.* 2005; 152: 1098–107.
276. Kamili QA, Menter A. Topical treatment of psoriasis. *Curr Probl Dermatol*. 2009; 38: 37–58.

https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.1.009

Лапасов О.А.[1], Заславский Д.В.[2], Сыдиков А.А.[3] ✉, Пягай Г.Б.[1], Козлова Д.В.[2], Гунченко И.В.[2]
[1] Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия
[3] Ферганский медицинский институт общественного здоровья, Фергана, Узбекистан

Базальноклеточный рак кожи. Исторические аспекты, актуальные достижения и проблемы на современном этапе

Конфликт интересов: не заявлен.
Финансирование: данная работа не имела финансирования.

Подана: 03.02.2022
Принята: 11.03.2022
Контакты: medik-85@bk.ru

Резюме

Базальноклеточный рак кожи по распространенности занимает первое место в структуре злокачественных новообразований кожи. Первые упоминания о нозологии встречаются еще в третьем тысячелетии до нашей эры. На протяжении столетий терапией выбора было местное воздействие на опухоль, которое начиналось с прижигания и переросло в хирургическое иссечение, на сегодняшний день являющееся «золотым стандартом». С развитием диагностических возможностей в медицине специалисты стали изучать клинические формы и гистогенез базальноклеточной карциномы для усовершенствования скорости и точности ее выявления и лечения. Так, в дебюте базальноклеточный рак кожи может быть клинически идентичен плоскоклеточному раку, актиническому кератозу, болезни Боуэна, а также некоторым воспалительным дерматозам. Как известно, базальноклеточный рак крайне редко метастазирует и сопровождается чрезвычайно низкой смертностью, но опасен локальной инвазией и разрушением близлежащих органов и тканей. Ранняя диагностика и своевременное начало курации пациента позволят избежать распространения тканевых повреждений, ускорят лечение и улучшат его качество. Поэтому поиск точных и простых диагностических критериев – это цель изучения базальноклеточного рака кожи современным дерматологическим научным сообществом.
Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, история медицины, онкология, рак кожи, противоопухолевая терапия

Lapasov O.[1], Zaslavsky D.[2], Sidikov A.[3] ✉, Pyagay G.[1], Kozlova D.[2], Gunchenko I.[2]
[1] Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan
[2] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia
[3] Fergana Medical Institute of Public Health Ministry of Health of Uzbekistan Republic, Fergana, Uzbekistan

Basal Cell Carcinoma. Historical Aspects, Current Achievements and Problems at the Nowadays

Conflict of interest: nothing to declare.
Funding. This research have no funding.

Submitted: 03.02.2022
Accepted: 11.03.2022
Contacts: medik-85@bk.ru

Abstract

Basal cell carcinoma ranks first in terms of prevalence in the statistical structure of skin malignant neoplasms. The first mentions of nosology were found in the third millennium BC. For centuries, the therapy of choice has been local treatment of the tumor, which began with cauterization and developed into surgical excision, which is considered as the gold standard nowadays. With the development of diagnostic capabilities in medicine, specialists began to study the clinical forms and histogenesis of tumors to improve the speed and accuracy of tumor detection and treatment. So, at the onset, basal cell skin cancer can be clinically identical to squamous cell carcinoma, actinic keratosis, Bowen's disease, and inflammatory dermatoses. Basal cell carcinoma rarely metastases and is accompanied by extremely low mortality, but it is dangerous by local invasion and destruction of nearby organs and tissues. Early diagnosis and start of patient supervision will avoid the spread of tissue damage, accelerate and improve the quality of treatment. Therefore, the search for accurate and simple diagnostic criteria is the goal of studying basal cell skin cancer of the modern dermatological scientific community.
Keywords: basal cell carcinoma, history of the medicine, oncology, skin cancer, anticancer therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Базальноклеточный рак кожи (БКРК), базальноклеточная карцинома (БКК), является наиболее часто встречающейся опухолью в структуре злокачественных новообразований кожи. Причем с каждым годом отмечается непрерывная тенденция к росту заболеваемости. На сегодняшний день БКРК определяется как опухоль эпителиального происхождения («немеланоцитарный рак кожи»), возникающая из базальных кератиноцитов, обладающая низкой степенью злокачественности, но сопровождающаяся местно-деструктивным ростом в отношении близлежащих тканей.

Задолго до его определения в качестве отдельной нозологии были описаны опухоли, соответствующие его морфологии.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

■ ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

Американский египтолог Эдвин Смит (Edwin Smith) в 1930 г. представил данные, собранные из древних папирусов 2500 лет до н. э., свидетельствующие о прижигании некоторых кожных болезней, описания которых в ряде случаев соответствовали БКК. Например, один из расшифрованных им папирусов содержал серию историй болезни, в одной из которых было представлено описание женщины, чья грудь была поражена «неопознанными опухолями» или «длительно не заживающими язвами». Лечение женщины проводилось с помощью деревянной палочки, конец которой зажигали путем трения и прикладывали к ране [1]. Спустя 2000 лет Гиппократ, еще не давая определения раку кожи, отмечал: «Язвы, существующие год или дольше, приводят к тому, что основная кость разъедается и в результате образуются рубцы», «…что лекарство не вылечит – нож вылечит, что нож не вылечит – прижигание будет, что не излечит прижигание, должно остаться неизлечимым». Цельс (ок. 25 г. до н. э. – ок. 50 г. н. э.) представлял описание рака кожи следующим образом: «Карцинома возникает в основном в верхних частях тела, в области лица, носа, ушей, губ… Наблюдается фиксированная нерегулярная припухлость, иногда также наблюдается онемение». Также он считал, что удаление опухоли возможно только на ранних стадиях, в то время как на поздних этапах развития заболевания вмешательство вызовет только раздражение. Что касается методов лечения, он упоминал «некоторые едкие лекарства, прижигание и иссечение скальпелем». В трудах римлянина было зафиксировано, что именно в его время был признан рак кожи и предпринимались попытки его «искоренения», однако не всегда представлялось возможным его полное удаление. Вплоть до XIII века прижигание считалось основным методом лечения тогда еще не отдифференцированного БКРК, пока известный итальянский хирург Саличето (Guglielmo da Saliceto) не написал следующее: «Лечение рака бывает 2 видов: во-первых, пораженная часть должна быть радикально и полностью вырезана со всей болезнью с помощью очень острого ножа, затем часть должна быть прижжена горячим железом, а затем применены вещества, которые успокаивают раздражение, вызванное прижиганием». Описания заболеваний, свойственные БКРК, приводили в своих трудах Жак Давьель (Jacques Daviel) в 1755 г., поведавший о 10 пациентах, имевших долголетнюю историю заболевания, не приведшего к метастазам [2]; врач Артур Джейкоб (Arthur Jacob) в Дублине в 1827 г., заметивший, что необходимо удалять опухоль, пока она не «загрязнила соседние лимфатические узлы» [3]. В 1886 г. английский дерматолог Джорж Тин (George Thin) издал книгу «Раковые поражения кожи». При описании раздела «Язвы грызунов» он счел необходимым рассмотреть историю заболевания, потому как разница мнений в накопленных им источниках из Англии, Франции и Германии привела к путанице в номенклатурах, в частности между базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи. Врач счел наиболее эффективным методом лечения опухоли тотальное хирургическое иссечение и скептически относился к едким веществам, за одним исключением – хлорид цинка. Описывая некоторых пациентов, Джорж Тин упоминал о разрушениях тканей, вызываемых БКК: «Отвратительные деформации в виде разрушения носа и части костей лица люди скрывали за вулканитовыми масками, что позволяло им появляться среди собратьев и хоть немного получать удовольствие от жизни». Уильям Тилбери Фокс (William Tilbury Fox) в 1877 г. назвал БКК «язвой грызунов» в своем труде «Атлас

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

кожных заболеваний». Он же считал, что пасту, содержащую хлорид цинка, следует использовать только «в легких случаях, но, если площадь пораженной области превышает площадь шестипенсовика, безопаснее ее удалить ножом» [4]. В последующем хлорид цинка упоминался в качестве эффективного средства в борьбе с БКК уже известным американским доктором Фредериком Моосом (Frederic Edward Mohs). Однако он применял данную смесь не в качестве основной терапии, а для фиксации тканей. При нанесении на кожу хлорида цинка Моос «делал ее мертвой, бескровной, пригодной для точного иссечения» (1978). Уже тогда врачи понимали, что рецидивы опухоли возникают после ее неполного удаления [5].

После появления клинической формулировки базальноклеточного рака впервые в 1875 г. Фердинанд фон Гебра и Мориц Капоши (Ferdinand Ritter von Hebra & Moritz Kaposi) опубликовали отчет о микроскопическом исследовании «язвы грызунов», в котором описали БКК как «скопление эпителиальных клеток в неправильные гнезда или как массу, окруженную эпителиальными клетками» (рис. 1) [6].

С тех пор исследователями была разработана концепция трехмерного гистологического роста опухоли [7], а затем предпринимались попытки лучевой терапии БКК с различной степенью эффективности [8]. Спустя 20 лет стало известно об отсроченных осложнениях, таких как радионекроз, радиодермит, атрофия, телеэктазы, пигментация, изъязвления [9]. Тем не менее, несмотря на все ошибки в определении и лечении, удаление опухоли по Моосу на сегодняшний день применимо, а слова Артура Джейкоба (Arthur Jacob, 1827) до сих пор неопровержимы: «язва особого характера», «чем скорее она будет полностью уничтожена ножом или прижиганием, тем больше шансов у пациента избавиться от этой тяжелой и смертельной болезни» [10].

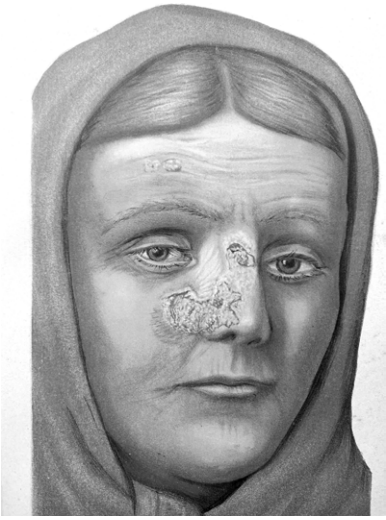


Рис. 1. Tapel. Carcinoma epitheliale multiplex nasi et frontis. Handatlas «Hautkrankheiten», professor Moritz Kaposi, 1898 (Акварель. Множественная эпителиальная карцинома носа и лба, «Атлас кожных болезней», профессор Мориц Капоши, 1898)
Fig. 1. Tapel. Carcinoma epitheliale multiplex nasi et frontis. Handatlas "Hautkrankheiten", professor Moritz Kaposi, 1898 (Aquarelle. Multiple epithelial carcinoma of nose and forehead, from Atlas of cutaneous diseases, professor Moritz Kaposi, 1898)

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

■ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ – РАСТУЩАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОСТИ

На долю БКРК приходится порядка 70–80% в структуре злокачественных новообразований кожи [11]. К примеру, в сравнении с плоскоклеточным раком кожи частота встречаемости БКРК выше в 5–7 раз [12].

В среднем частота встречаемости БКРК составляет 106–980 чел. на 100 000 населения, причем за последние десятилетия отмечается неуклонный рост числа заболевших. Интересным фактом является преобладание мужчин старше 70 лет среди пациентов с БКРК. Считается, что преобладание мужчин более старшего возраста в половозрастной структуре пациентов с БКРК объясняется профессиональными и рекреационными факторами, связанными с воздействием ультрафиолета на кожу. Задокументированы случаи БКРК у детей, молодых людей и среди индивидуумов среднего возраста [13].

Базальноклеточная карцинома встречается преимущественно у людей с 1–3-м фототипом кожи и локализуется на открытых для солнца участках. До 80% новообразований регистрируется на коже головы и шеи, и до 15% опухолей встречается в области спины, груди и плеч. В настоящее время встречаются публикации частных случаев, где документируется вовлечение аногенитальной, околоногтевых, ладонных и подошвенных областей в патологический процесс [14–18]. Также описаны и более необычные локализации опухоли: венозные язвы, постоперационные рубцы, области акупунктуры, кожа над артериовенозными мальформациями, ринофима, рубцы после полученных термических ожогов, области, получившие дозу радиации, область постановки вакцины БЦЖ и т. д. [19–23]. Как известно, люди старшей возрастной группы имеют большую предрасположенность к развитию БКРК, однако случаи возникновения новообразований описаны и среди детей. Стоит отметить, что у детей часто наблюдается связь с синдромом Горлина – Гольца (наследственный первично-множественный базальноклеточный рак кожи, аутосомно-доминантный тип наследования), синдромом Базекса (синдром Базекса – Дюпре – Кристола, Х-сцепленное наследование, включает множественные БКРК, фолликулярную атрофодерму, гипотрихоз, гипогидроз), пигментной ксеродермой [24–26].

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БКРК

Клинические проявления БКРК очень вариативны и могут быть представлены как тонкой эритематозной бляшкой с телеангиоэктазиями, так и узлами, или выраженными деструктивными поражениями с массивными изъязвлениями. Конечно, размер поражения напрямую коррелирует с длительностью существования новообразования, так, были зарегистрированы клинические случаи, описывающие БКРК размером более 20 см в диаметре [27, 28]. Базалиома имеет тенденцию к медленному росту и, несмотря на злокачественность, является неагрессивной опухолью, крайне редко дающей метастазы.

Выделяют следующие клинические формы БКРК: узловую/изъязвленную (45–60%), диффузную (инфильтративную/морфеаподобную; 4–17%), поверхностную (15–35%), пигментную (1–7%) и фиброэпителиальную (фиброэпителиома Пинкуса) [29–31].

Другие более редкие клинические формы включают линейную, унилатеральную БКК, полипоидную БКК и БКК «на ножке». Линейная форма не имеет ярких клинических проявлений, локализуется преимущественно на коже шеи, век. Полипоидная форма имеет преимущественную локализацию в области волосистой части головы, ушей, половых органов, однако в связи с низкой распространенностью данной формы новообразования доступно мало литературных данных о ней [32–34].

Базальноклеточная карцинома склонна к рецидивированию, частота повторного образования опухоли достигает 8,7% и зависит от расположения, размера, клинической и гистологической формы, а также от эффективности проводимой терапии [35, 36]. Чаще всего рецидивируют опухоли, расположенные в области носа, глаз, ушей, губ, а также достигающие 2 см в диаметре. Примечательно, что поверхностные формы БКРК также имеют высокую частоту рецидивов, и причиной тому служит сложность оценки анатомических границ опухоли.

■ ДЕРМАТОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ БКРК

Рутинным методом в диагностике БКРК является дерматоскопия, которая может быть проведена уже на первичном приеме пациента в клинике. С появлением данного метода в арсенале дерматолога-онколога значительно увеличилась точность диагностики БКРК, причем даже тогда, когда речь идет о пигментных формах и опухолях малого размера, так как их объединяют одни диагностические дерматоскопические признаки.

Все дерматоскопические структуры, характерные для БКРК, можно разделить на три группы (табл. 1).

На сегодняшний день считается, что ни одна дерматоскопическая структура не является уникальной для определенного патогистологического подтипа БКРК и могут встречаться совершенно различные их комбинации [37, 38]. Тем не менее распространенность встречающихся структур различна среди клинико-гистологических подтипов опухоли. Так, телеангиоэктазии, изъязвления, листовидные структуры и структуры по типу «колеса со спицами» относительно чаще встречались при поверхностных БКК, в то время как большие овоидные серо-голубые структуры – при узловой форме, древовидные сосуды – при узловой и инфильтрирующей формах [39].

Таким образом, нет ни одного дерматоскопического признака, который встречается абсолютно при всех формах БКК, как нет и признака, характерного лишь для

Таблица 1
Дерматоскопические признаки БКРК
Table 1
Dermoscopic features of BCC

Группа	Признаки
Пигментные структуры	Крупные серо-голубые овоидные гнезда, множественные серо-голубые точки и глобулы, множественные сгруппированные точки, листовидные структуры, структуры по типу «колеса со спицами», концентрические структуры
Сосудистые структуры	Древовидные сосуды, телеангиоэктазии, сосуды-шпильки, точечные и гломерулярные сосуды, штопорообразные сосуды, а также полиморфные сосуды
Непигментированные и несосудистые структуры	Блестящие белые структуры (линии, полосы и пятна), эрозии, блестящий бело-красный бесструктурный фон

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

одного типа БКК. Однако стоит отметить, что наибольшую распространенность среди всех описанных структур имеет сосудистый паттерн, а в частности – древовидные сосуды и короткие телеангиоэктазии, которые можно обнаружить в 51–75% случаев. Второй важный признак, указывающий на БКК, – это блестящие красно-белые области, которые могут быть обнаружены в 50% случаев. Пигментные структуры встречаются приблизительно в 40% новообразований и, конечно, характерны лишь для пигментных форм. Более простая дерматоскопическая идентификация пигментных структур объясняет высокую частоту верной верификации пигментных форм БКРК в сравнении, например, с красно-белыми образованиями при беспигментных БКК [40].

■ ПРОИСХОЖДЕНИЕ БКРК

Гистологические подтипы базальноклеточного рака кожи имеют прогностически различную динамику своей морфологии. Общность структуры опухоли состоит в том, что при каждом гистологическом типе определяются островки опухолевых клеток и окружающая их строма. Клетки опухоли по виду напоминают базальные кератиноциты или клетки волосяного фолликула. Считается, что опухоль происходит из недифференцированной плюрипотентной эпителиальной зародышевой клетки. Эти клетки возникают из межфолликулярных базальных клеток или из зародышевых клеток-предшественников волосяных фолликулов или сальных желез и иммуногистохимически, а также ультраструктурно имеют много общих черт с фолликулярными. Опухолевые клетки БКК зависимы от стромы, а также способны к дифференцировке в любой придаток кожи, потому, возможно, их патогенетический механизм является неправильной «репетицией» эмбриологической дифференцировки. Например, в экспериментальных исследованиях было доказано, что в процессе пересадки дермы с сохранением эпидермиса у реципиента изменяется временна́я регуляция развития придатков кожи под влиянием донорской дермы.

Воздействие ультрафиолета на незащищенную кожу 1–3-го фототипов коррелирует с локализацией новообразований, так, наиболее часто опухоль можно обнаружить на коже лица и шеи (до 80%) [41]. Вероятность образования БКК увеличивается у пациентов, имеющих в анамнезе (в детском и юношеском возрасте) тяжелые солнечные ожоги, а также эпизоды чрезмерного солнечного воздействия (длительное пребывание в тропических и экваториальных широтах, солярий) в первые два десятилетия жизни. PUVA-терапия также является одним из предрасполагающих факторов для развития БКРК [42]. Повреждения кожи, вызванные радиацией, ожогами, татуировками и другими формами физических травм, системная иммуносупрессия, хроническое отравление мышьяком, ВИЧ-инфекция, лейкемия/лимфома также были описаны в качестве предрасполагающих к развитию БКРК факторов [43].

■ МУТАЦИИ, ПРИВОДЯЩИЕ К РАЗВИТИЮ БКРК. РОЛЬ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛОВ В ОНКОГЕНЕЗЕ

Возникновение БКРК обусловлено мутациями, активирующими путь Hedgehog (HH), который проявляет активность в наибольшей степени в процессе эмбрионального развития человека. Генетические исследования среди пациентов с синдромом Горлина – Гольца, у которых определяются множественные БКРК уже в раннем

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

возрасте, выявили наличие герминативных мутаций PTCH1 (9q22.32), PTCH2 (1p34.1) и SUFU (10q24.32), каждая из которых формирует дефекты сигнального пути HH [44]. Мутации в гене PTCH1 или PTCH2 определяются в 2/3 случаев БКК, в то время как мутации гена SUFU определяются гораздо реже (до 5%). Приблизительно в 10% случаев БКК обнаруживаются мутации гена SMO (9q32.1), которые также формируют неправильную работу сигнального пути HH. Мутации гена SMO могут быть связаны с наследственной предрасположенностью к развитию БКРК, однако они не имеют отношения к синдрому Горлина – Гольца. Все мутации инактивирующие, это подтверждает, что каждая из них действительно является геном – супрессором опухоли. PTCH1 является трансмембранным белком, как и его гомолог PTCH2. Данные белки служат рецепторами для лиганда Sonic Hedgehog (SHH). PTCH образует рецепторный комплекс с SMO. При связывании лиганда SHH высвобождается ингибирующая функция PTCH1 при SMO, что приводит к последующей активации фактора транскрипции GLI1. В сигнальном пути HH роль PTCH состоит в угнетении SMO, который, в свою очередь, ингибирует SUFU, сдерживающий фактор транскрипции GLI1. В целом, по крайней мере 85% базальноклеточных карцином имеют одну из описанных мутаций в цепи сигнального пути SHH, причем практически во всех обследованных случаях спорадических БКК была выявлена чрезмерная экспрессия фактора экспрессии GLI1, что также подтверждает значимость сигнального пути HH в патогенезе развития БКК [45, 46].

Сигнальный путь HH входит в так называемый сигнальный каскад Wnt [47, 48]. Активация этого каскада приводит к транслокации белка бета-катенина, который выполняет роль фактора транскрипции, в ядро. Так, более чем в 50% случаев БКК определяется сверхэкспрессия бета-катенина с ядерной локализацией. В последних исследованиях было выявлено, что за счет активации системы Wnt/бета-катенин происходит присоединение лиганда SHH к рецептору PTCH1. Так, молекулы SHH и бета-катенин играют очень весомую роль в процессе индукции онкогенеза БКК (рис. 2) [49].

Сигнальный путь Wnt играет решающую роль в пролиферации клеток как в процессе эмбрионального развития, так и у взрослых. Аберрантная активация данного сигнального пути (канонический путь Wnt/бета-катенин) может приводить к развитию нескольких видов рака, одним из которых является БКК. Известно, что сигнализация посредством Wnt/бета-катенин способствует поддержанию стволовых клеток, а в случае опухоли – делению линии опухолевых клеток. На сегодняшний день считается, что резистентность БКК к проводимой химиотерапии и рецидив опухоли опосредованы именно Wnt/бета-катенин сигнальным путем. Так, путь имеет множество мишеней и генов: hTERT (отвечает за бессмертие клеток, способствует инвазии и метастазированию опухоли), BIRC5/Survivin (ингибирует каспазы 3 и 7, что предотвращает апоптоз клетки), Musashi-1 и Sox2 (маркеры стволовых клеток, формируют пролиферативную активность и лекарственную резистентность), MDR-1, CD44, MMP7, IL-10, а также гены, участвующие в прогрессии клеточного цикла, миграции, инвазии и ремоделировании внеклеточного матрикса [50–52].

В процессе изучения гистогенеза БКРК было выявлено, что клетка, инициирующая опухоль, повторяет судьбу эпителиоцита – предшественника волосяного фолликула в эмбриональном периоде развития (первые 4 месяца эмбрионального развития, табл. 2) [53–55].

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 2
Сравнение модели эмбриогенеза волосяного фолликула и гистогенеза БКРК
Table 2
Comparison of the hair follicle embryogenesis and BCC histogenesis

Эмбриогенез волосяного фолликула	Гистогенез БКРК
Индукция. Wnt инициирует взаимодействие между мезенхимальными клетками и вышележащим эпидермисом. Последний начинает утолщаться и образует плакод	Инициация. Клетки, инициирующие опухоль, подвергаются быстрому перепрограммированию в эмбриональные предшественники клеток волосяного фолликула, где активация Wnt/бета-катенин и SmoM2 играют основную роль
Органогенез. Плакод подает сигналы дермальным нижележащим клеткам о пролиферации и образовании «дермального конденсата». После его формирования происходит обратная сигнализация эпителию с помощью HH (Sonic Hedgehog) о старте пролиферации и росте вниз. Причем Wnt/бета-катенин и эктодисплазин-А формируют рецепторный аппарат к восприятию сигнальной молекулы SHH в эпителиоцитах	Активация мутации SmoM2 инициирует межклеточный сигнал, опосредованный Wnt/b-catenin путем между эпидермисом и подлежащей дермой. Далее происходит смена клеточного сценария роста с эпителиального на фолликулярный. Базальные кератиноциты пролиферируют и внедряются вглубь дермы
Цитодифференцировка. Клетки фолликулярного эпителия обволакивают «дермальный конденсат», после чего завершается формирование волосяного аппарата	Дальнейшая прогрессия и инвазия опухоли

Дополнительным механизмом развития БКРК является мутация в гене – супрессоре опухоли – TP53. Мутации в TP53 наблюдаются при множестве других опухолей, как, например, при плоскоклеточном раке кожи или реже – при меланоме. В случае БКК мутации TP53 обнаруживаются приблизительно у 2/3 пациентов.

Так как ультрафиолетовое излучение признано главным провоцирующим фактором БКК, то справедливо утверждение о возникновении спорадических мутаций в генах PTCH1/2 и TP53 при его воздействии. Характерные мутации в промотере гена TERT способствуют канцерогенезу путем ускорения клеточной пролиферации и замедления процессов старения клеток и также УФ опосредованы [56, 57]. Считается, что предрасположенность пациентов к возникновению БКК определяется сниженной способностью к репарации ДНК после вызванных УФ повреждений. Недавно были выявлены мутации в сигнальных путях RAS и MYC у ряда пациентов с БКК, а также некоторые другие онкогены и супрессоры опухолевого роста, наблюдаемые при других различных новообразованиях. Так, справедливо утверждение о том, что БКРК демонстрирует генетический профиль, отличный от окружающих базальных кератиноцитов. Также интересным является различие генетических профилей у разных гистологических типов БКК, например, морфеаподобный вариант отличается более агрессивным течением и демонстрирует совершенно другой генетический профиль, нежели менее злокачественные формы БКК, такие как поверхностная или узловая [58].

Многочисленные мировые исследования по изучению генетического профиля БКК выделили основные мутации из группы генов – супрессоров опухоли и протоонкогенов, являющихся ключевыми компонентами сигнального пути HH (PTCH1, SMO, TP53), а также членов семейства RAS-протоонкогенов, определяющих онкогенез в случае БКРК. Так, УФ-опосредованные аберрантная активация пути HH или потеря гетерозиготности гена PTCH1 долгое время считались единственными пусковыми

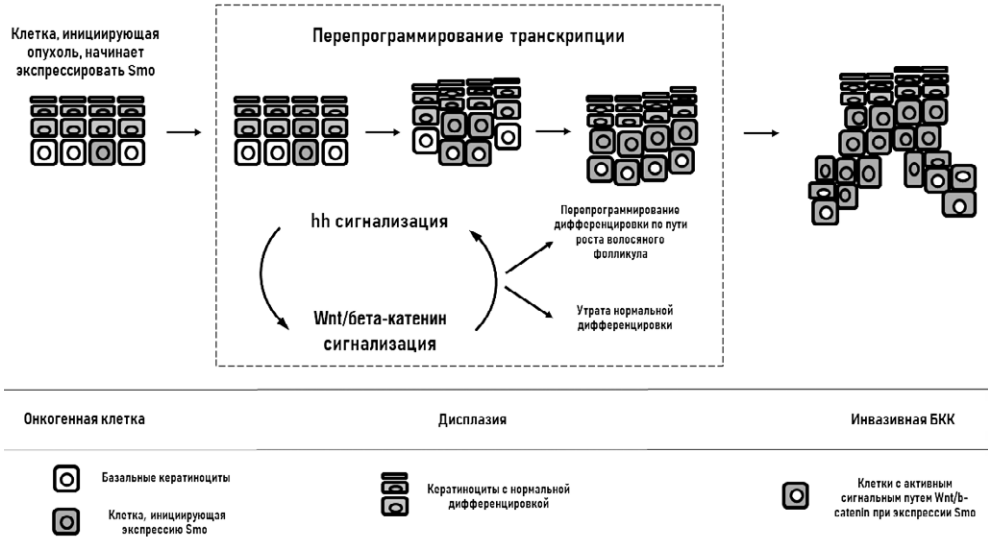


Рис. 2. Схематичное изображение инициации БКК.
К механизмам, регулирующим раннюю стадию формирования БКК, относится экспрессия Smo. Молекула ускоряет и изменяет экспрессию генов, так, судьба клетки-предшественницы кератиноцита меняется, и клетка приобретает морфологию и генетический профиль, обладающий поразительным сходством с фолликулярными клетками-предшественниками. Экспрессия Smo быстро активирует сигнальный путь Wnt/бета-катенин, регулирующий репрограммирование волосяных фолликулов и поддерживающий передачу сигналов пути Hedgehog по механизму положительной обратной связи. Так инициируется развитие БКК. Данная схема позволяет отследить и изолировать клетку, являющуюся предшественником БКК, что дает возможность анализировать клеточную и молекулярную структуру БКК с привязкой к конкретному времени
Fig. 2. Schematic representation of the BCC initiation.
The mechanisms regulating the early stage of BCC formation include the expression of Smo. The molecule accelerates and alters gene expression so that the fate of the keratinocyte progenitor cell is reversed and the cell acquires a morphology and genetic profile that bears a striking resemblance to follicular progenitor cells. Expression of Smo rapidly activates the Wnt/b-catenin signaling pathway that regulates hair follicle reprogramming and supports positive feedback signaling of the Hedgehog pathway. This is how the development of the BPC is initiated. This scheme makes it possible to trace and isolate the cell that is the precursor of BCC, which makes it possible to analyze the cellular and molecular structure of BCC with reference to a specific time

мутациями БКК. На сегодняшний день возможности изучения генетического профиля пациентов улучшились и в связи с этим детальный анализ больших когорт пациентов с базальноклеточным раком кожи позволил выявить другие мутации и сигнальные пути, определяющие онкогенез. В последних исследованиях было определено, что мутации PTPN14, LATS1 (эффекторы сигнального пути Hippo-YAP) и MYCN также ассоциированы с БКК. Также самые последние исследования определили частые некодирующие мутации регуляторного промотера в последовательностях гена TERT и DPH3-OXNAD1 [59].

■ ВНЕДРЕНИЕ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ЗНАНИЙ ОБ ОНКОГЕНЕЗЕ БКК В ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ НА ФОНЕ ИМЕЮЩИХСЯ ПРОБЕЛОВ

Таким образом, становится ясно, что гораздо более обширная сеть генетических мутаций вовлечена в канцерогенез БКК. В последующем, зная профиль мутаций пациентов, мы можем судить о типе дифференцировки конкретной опухоли и получить больше информации о ее гистогенезе. Однако практическое применение данной информации заключается в том, что мы получаем мишени для выявления специфических диагностических маркеров и создания таргетной терапии БКРК. Это позволит ускорить процесс диагностики, сделать его более точным, а также повысить эффективность лечения пациентов.

Базальноклеточный рак кожи необходимо верифицировать как можно раньше по нескольким причинам. Во-первых, ранняя диагностика позволит как можно раньше запустить терапевтический алгоритм и предотвратить локальное разрушение тканей, окружающих БКК. Во-вторых, раннее начало терапии существенно снизит итоговую стоимость лечения для пациента. Хирургическое иссечение с проведением гистологического исследования, оценкой края резекции не дает полной гарантии отсутствия рецидивов в дальнейшем периоде наблюдения за пациентом. Также стоит отметить, что ввиду частой локализации БКК на коже лица ряд пациентов не соглашаются на проведение диагностической биопсии, видя сомнения курирующего врача. Все эти аспекты диктуют необходимость усовершенствования диагностических мероприятий для пациентов с подозрением на БКРК [60].

Биопсия и патоморфологическое исследование являются «золотым стандартом» диагностики БКРК на сегодняшний день. Метод позволяет с высокой точностью верифицировать диагноз, а если была выполнена эксцизионная биопсия, то провести стадирование опухоли и оценить край резекции. Несмотря на значительные преимущества качества диагностического теста, существует ряд ограничений для его выполнения:

1. Комплаентность пациента: например, пациенты среднего возраста с локализацией новообразования на коже лица.
2. Затраты на проведение манипуляции. Для проведения биопсии необходимо иметь оборудованный кабинет, расходные материалы и квалифицированного специалиста.
3. Наличие компетентного патоморфолога.
4. Достаточный уровень коммуникации между курирующим пациента клиническим дерматовенерологом и патоморфологом. Известно, что наименьший риск формирования ошибочного суждения при постановке диагноза существует при проведении клинико-морфологической корреляции, а не «слепого» патоморфологического исследования или клинического обследования [61].

Наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику БКК с аднексальными опухолями, имеющими фолликулярную, себацейную или железистую дифференцировку, а также с плоскоклеточной карциномой. Гистологические и иммуногистохимические отличия опухолей представлены в табл. 3.

К сожалению, в ряде случаев проведения клинико-гистологической морфологической корреляции бывает недостаточно в процессе верификации диагноза при

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 3
Сравнение гистологических и иммуногистохимических характеристик БКК в процессе дифференциальной диагностики
Table 3
Compare of histological and immunohistochemical characteristics of BCC in differential diagnosis

Гистологические и иммуногистохимические маски БКК			
Диагноз	**Гистологические сходства**	**Гистологические отличия**	**Иммуногистохимические отличия**
Фолликулярная индукция дерматофибромы	Поверхностная полосовидная базалоидная пролиферация, периферический «палисад», фокальная ретракция опухоли	Наличие подлежащей дерматофибромы, очевидность фолликулярной дифференцировки (например, папиллярные мезенхимальные тельца), фоновая эпидермальная гиперплазия, мелкие ядра клеток, нет атипии, повышено число митозов или апоптотичных телец	CK20+ (колонизирующие клетки Меркеля)
Доброкачественные фолликулярные опухоли, доброкачественные герминативные фолликулярные опухоли	Базалоидные клетки, периферический «палисад», отложения муцина в пределах опухолевых узлов, апоптотичные тельца, соединение с эпидермисом (менее типично, чем для БКК)	Хорошо очерченная симметричная нежная строма с маленькими веретеновидными клетками, папиллярные мезенхимальные тела (редко при БКК), роговые кисты и ассоциированная реакция гигантских клеток (редко при БКК) митотически неактивна, не бывает некроза опухоли, нет клеточной атипии, нет муцина или периферического расщепления	PHLDA1+, CK20+, клетки Меркеля +, AR– (при БКК часто AR+, однако экспрессия часто фокальная), CD10+ (строма), BCL-2+ (периферически, не диффузно), противоречивые сообщения о практической значимости в диагностике
Базалоидная фолликулярная гамартома	Поверхностная дермальная пролиферация базалоидных клеток, соединение с эпидермисом	Кистозные структуры (нетипично для БКК, исключая инфундибулярно-кистозную форму), митотической активности нет, клеточной атипии нет, нет некроза опухоли, периферический распад, смешанный воспалительный инфильтрат в строме	CD34+, CK20+, но дискутабельно в отношении инфундибулоцистной БКК
Опухоли из инфундибулярной части волосяного фолликула	Периферический «палисад» может иметь базалоидную морфологию, соединения с эпидермисом	Митотически неактивна, нет цитологической атипии, нет смешанного воспалительного инфильтрата в строме	BCL-2–, BerEp4–, CK20+ (эластиновое окрашивание, т. е. сеть из эластиновых волокон)
Склерозирующие базалоидные новообразования			
Десмопластическая трихоэпителиома	Нерегулярные гнезда мелких базалоидных клеток, десмопластическая строма	Гранулематозное воспаление, ассоциированное с роговыми кистами, митотической активности нет, нет некроза опухоли, нет цитологической атипии, нет смешанного воспалительного инфильтрата в строме или периферического распада, роговые кисты ассоциированы с гигантоклеточной реакцией (редко при БКК)	PHLDA1+, CK20+, AR–

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Окончание таблицы 3

Сирингома	Нерегулярные гнезда из мелких клеток, склеротичная строма	Хорошо очерченная, поверхностная протоковая дифференцировка (клеток протоков), митотически неактивна, нет некроза опухоли, нет цитологической атипии, нет стромы из смешанного воспалительного инфильтрата и периферического распада	CD200+, claudin4+, EMA+, CEA+
Микрокистозная аднексальная карцинома	Беспорядочно расположенные базалоидные клетки, десмопластическая строма, периневральная инвазия (более часто, чем при БКК), роговые кисты (более часто, чем при БКК)	Протоковая дифференцировка с эозинофильным выделяемым из просвета, митотически неактивна, нет смешанного стромального воспалительного инфильтрата или периферического распада	CK15+, EMA+, CEA+, Ber-EP4
Другие кожные карциномы			
Себацейная карцинома (относительно БКК с себацейной дифференцировкой)	«Голубая» опухоль при приближенном рассмотрении, клетки содержат овальные базалоидные ядра, митотически активны, некроз опухоли, может быть «палисад»	Интраэпидермальное педжетоидное распространение, нет периферического распада, может иметь себацейную или дольчатую архитектуру, часто относительно выраженная цитологическая атипия и незначительная базалоидная морфология по сравнению с БКК	Диффузная положительная экспрессия AR, низкий молекулярный вес CK+, EMA+, Ber-EP4–
Плоскоклеточная карцинома	Сквамозная дифференцировка	Внутриэпидермальная локализация, педжетоидное распространение, нет периферического «палисада», смешанный стромальный воспалительный инфильтрат, периферический распад	Ber-EP4– (также отсутствует в сквамозных участках БКК), EMA+ (может быть экспрессирован в сквамозных областях БКК)
Карцинома из клеток Меркеля	Может иметь гнездный, узловой или инфильтративный паттерн роста, отложения муцина в строме, феномен ретракции может быть положительным, некроз опухоли, участки плоскоклеточной дифференцировки	Внутриэпидермальная локализация, педжетоидное распространение, нет либо очаговый периферический «палисад», оформленные ядра, обильная митотическая активность и некроз	CK20+ (по периферии ядер точечный паттерн), нейроэндокринные маркеры ненадежны в качестве сравнительной характеристики

подозрении на БКК. Часто приходится проводить дифференциальную диагностику с трихоэпителиомой, так как и БКК, и трихоэпителиома гистологически представлены гнездами базалоидных клеток. Так, опухоли можно дифференцировать иммуногистохимически с применением маркеров Bcl-2 и CD10. Эпителиальный компонент

БКК экспрессирует CD10, что позволяет отличить опухоль от трихоэпителиомы, в то время как положительная экспрессия данного маркера свойственна исключительно строме трихоэпителиомы. Bcl-2 экспрессируется диффузно в гнездах базалоидных клеток, а в случае БКК с фолликулярной дифференцировкой имеет одинаковые с трихоэпителиомой области экспрессии. Таким образом, маркер CD10, экспрессируемый стромой трихоэпителиомы и эпителием БКК, является более надежным критерием в вопросе их дифференциальной диагностики [62, 63].

Большую трудность в ряде случаев представляет дифференциальная диагностика БКК и базалоидной плоскоклеточной карциномы (бПКК). По данным Villada et al., иммуногистохимическая панель EMA, p16, SOX2 имеет наибольшую специфичность в вопросе верификации БКК или бПКК. Эпителиальный мембранный антиген EMA был положительным исключительно при плоскоклеточной карциноме (ПКК), SOX2 имел выраженную положительную экспрессию при ПКК и слабоположительную периферическую экспрессию в небольшом числе случаев БКК. Подавляющее большинство бПКК имели положительную экспрессию p16. Bcl-2, Ber-EP4, CD44 не имеют специфичности и диагностической значимости при проведении дифференциальной диагностики БКК и ПКК [64, 65].

Таким образом, на сегодняшний день благодаря развитию медицинской генетики и иммуногистохимическим методам диагностики общепризнано, что БКК представляет собой скопление клеток, ошибочно и неправильно идущих по пути дифференцировки клеток-предшественников волосяных фолликулов. В связи с этим поиск специфичных опухоли маркеров сдвинулся в сторону маркеров, экспрессируемых фолликулярными клетками. Стало известно, что БКК свойственна положительная экспрессия следующих «фолликулярных» маркеров: P-cadherin, Krt17, CDP, Lgr5, SOX9. Однако остается неясным, являются ли данные маркеры более репрезентативными для эмбриональной или взрослой стадии формирования волосяного фолликула [66].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление новых маркеров и мутаций генов в долгосрочной перспективе не только упростит диагностический процесс, но и позволит сформировать новые мишени для таргетной терапии пациентов. В целом изучение клинико-морфологических, иммуногистохимических и генетических аспектов развития БКК позволяет повысить комплаентность пациента, сократить затраты времени и средств на диагностику и лечение заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Breasted J.H. (1930) *The Edwin Smith Surgical Papyrus.* University of Chicago Press, Chicago, Illinois.
2. Daviel J. (1755) *Philosophical Transactions of the Royal Society of London 49 (part I),* pp. 186–196 (translator J. Parsons).
3. Jacob A. (1827) *Dublin Hospital Reports,* vol. 4, pp. 232–239.
4. Fox W.T. (1877) *Atlas of Skin Diseases.* J & A Churchill, London; pp. 82–83.
5. Mohs F.E. (1978) *Chemosurgery: microscopically controlled surgery for skin cancer.* Charles C. Thomas, Springfield, Illinois.
6. Hebra F., Kaposi M. (1875) *Diseases of the Skin, New Sydenham Society, London;* vol. 4, p. 203.
7. Sanderson K.V. (1961) *British Journal of Dermatology*, vol. 73, pp. 455–474.
8. Sequeira J. (1901) *British Medical Journal*, pp. 332–334.
9. MacConnac H. (1927) *Jacobi's Atlas of Dermochromes.* Heinemann Medical, London; p. 96.
10. Jacob A. (1827) *Dublin Hospital Reports,* vol. 4, pp. 232–239.
11. Goldenberg G. (2016) Incindence and prevalence of basal cell carcinoma (BCC) and locally advanced BCC (LABCC) in a large commercially insured population in the United States: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.,* vol. 75, no 2, pp. 957–966. doi: 10.1016/j.jaad.2016.06.020

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

12. Bibbins-Domingo K., Grossman D.C. (2016) Screening for skin cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA,* vol. 316, pp. 429–435. Available at: https://doi.org/10.1001/jama.2016.8465
13. Gallagher R.P., Hill G.B., Bajdik C.D. (1995) Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of non-melanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.,* vol. 131, pp. 157–16.
14. Piro G.F., Collier D.U. (1995) Basal cell carcinoma of the palm. *J Am Acad Dermatol.,* vol. 33, pp. 823–824.
15. Alcalay J., Goldberg L.H. (1991) Pedal basal cell carcinoma. *Int J Dermatol.,* vol. 30, pp. 727–729.
16. Rudolph R.I. (1987) Subungual basal cell carcinoma presenting as longitudinal melanonychia. *J Am Acad Dermatol.,* vol. 16, pp. 229–233.
17. Betti R., Bruscagin C., Inselvini E. (1997) Basal cell carcinomas of covered and unusual sites of the body. *Int J Dermatol.,* vol. 36, pp. 503–505.
18. de Giorgi V., Salvini C., Massi D. (2005) Vulvar basal cell carcinoma: retrospective study and review of literature. *Gynecol Oncol.,* vol. 97, pp. 192–194. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.12.008
19. Schnirring-Judge M., Belpedio D. (2010) Malignant transformation of a chronic venous stasis ulcer to basal cell carcinoma in a diabetic patient: case study and review of the pathophysiology. *J Foot Ankle Surg.,* vol. 49, pp. 75–79. Available at: https://doi.org/10.1053/j.jfas.2009.07.015
20. Ozyazgan I., Kontacs O. (1999) Basal cell carcinoma arising from surgical scars: a case and review of the literature. *Dermatol Surg.,* vol. 25, pp. 965–968.
21. Marín-Gutzke M., Sánchez-Olaso A., Berenguer B. (2004) Basal cell carcinoma in childhood after radiation therapy: case report and review. *Ann Plast Surg.,* vol. 53, pp. 593–595. doi: 10.1097/01.sap.0000136972.23991.07
22. Kowal-Vern A., Criswell B.K. (2005) Burn scar neoplasms: a literature review and statistical analysis. *Burns.,* vol. 31, pp. 403–413. Available at: https://doi.org/10.1016/j.burns.2005.02.015
23. Silvis N.G., Zachary C.B. (1990) Occult basal-cell carcinoma within rhinophyma. *Clin Exp Dermatol.,* vol. 15, pp. 282–284.
24. Herman A.R., Busam K.J., Greenberg R.A. (2003) Multiple infundibulocystic basal cell carcinomas: case report of unique unilateral presentation. *Dermatol Surg.,* vol. 29, pp. 436–439. doi: 10.1046/j.1524-4725.2003.29107.x.
25. Johnson R.L., Rothman R.L., Xie J. (1996) Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science.,* vol. 272, p. 166. doi: 10.1126/science.272.5268.1668.
26. Hahn H., Wicking C., Zaphiropoulos P.G. (1996) Mutations of the human homolog of Drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell.,* vol. 85, pp. 841–851. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81268-4.
27. Zoccali G., Pajand R., Papa P. (2012) Giant basal cell carcinoma of the skin: literature review and personal experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.,* vol. 26, pp. 942–952. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04427.x.
28. Codazzi D., Bruschi S., Bocchiotti M.A. (2012) Giant basal cell carcinoma: a series of 37 cases without metastasis. *Plast Reconstr Surg.,* vol. 129, pp. 999–1001. doi: 10.1097/PRS.0b013e31824efe49.
29. Roozeboom M.H., Kreukels H., Nelemans P.J. (2015) Subtyping basal cell carcinoma by clinical diagnosis versus punch biopsy. *Acta Derm Venereol.,* vol. 95, pp. 996–998. doi: 10.2340/00015555-2113.
30. Preston D.S., Stern R.S. (1992) Non-melanoma cancers of the skin. *N Engl J Med.,* vol. 327, pp. 1649–1662. doi: 10.1056/NEJM199212033272307.
31. Scrivener Y., Grosshans E., Cribier B. (2002) Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol.,* vol. 147, pp. 41–47. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04804.x.
32. Alcántara-Reifs C.M., Salido-Vallejo R., González-Menchen A. (2016) Linear basal cell carcinoma: Report of three cases with dermoscopic findings. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.,* vol. 82, pp. 708–711. doi: 10.4103/0378-6323.190850.
33. Choi J.E., Ko N.Y., Seo S.H. (2007) Polypoid basal cell carcinoma as a new variant of basal cell carcinoma: three Korean cases. *Acta Derm Venereol.,* vol. 87, pp. 282–283. doi: 10.2340/00015555-0247.
34. Herman A.R., Busam K.J., Greenberg R.A. (2003) Multiple infundibulocystic basal cell carcinomas: case report of unique unilateral presentation. *Dermatol Surg.,* vol. 29, pp. 436–439. doi: 10.1001/archderm.135.10.1227.
35. Robinson J.K., Fisher S.G. (2000) Recurrent basal cell carcinoma after incomplete resection. *J Am Acad Dermatol.,* vol. 136, pp. 1318–1324. doi: 10.1001/archderm.136.11.1318.
36. Kim J.Y.S., Kozlow J.H. (2018) Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.,* vol. 78, pp. 540–559. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.006.
37. Chuprov I.N., Sidikov A.A., Zaslavsky D.V., Nasyrov R.A. (2021) *Dermatoonkopatologiya: Illustrirovannoe rukovodstvo dlya vrachey* [Dermatooncopathology: illustrated guidelines for clinical practitioners]. Moscow: Geotar-media, 528 p. doi: 10.33029/9704-5899-0-DOP-2021-1-528. (in Russian)
38. Emiroglu N., Cengiz F.P., Kemeriz F. (2015) The relation between dermoscopy and histopathology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol.,* vol. 90, p. 351. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153446
39. Marghoob A.A., Malvehy J., Braun R.P. (2012) *An Atlas of Dermoscopy, 2nd edn.* Oxford: CRC Press. doi: 10.3109/9781841847627
40. Suppa M., Micantonio T., Di Stefani A. (2015) Dermoscopic variability of basal cell carcinoma according to clinical type and anatomic location. *J Eur Acad Dermatol Venereol.,* vol. 29, pp. 1732–1741. doi: 10.1111/jdv.12980.
41. Segerbäck D., Strozyk M., Snellman E. (2008) Repair of UV dimers in skin DNA of patients with basal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.,* vol. 17, pp. 2388–2392. doi: 10.1158/1055-9965
42. Archier E., Devaux S., Castela E. (2012) Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.,* vol. 26, pp. 22–23. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04520.x.
43. Foti C., Filotico R., Bonamonte D. (2005) Long-term toxic effects of radiations: sarcomatoid carcinoma and multiple basal cell carcinoma of the limbs in chronic radiodermatitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.,* vol. 27, pp. 177–184. doi: 10.1081/iph-51771.
44. Bonilla X., Parmentier L., King B. (2016) Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat Genet.,* vol. 48, pp. 398–406. doi: 10.1038/ng.3525.
45. Reifenberger J., Wolter M., Knobbe C.B. (2005) Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol.,* vol. 152, pp. 43–51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06353.x.
46. Xin M., Ji X., De La Cruz L.K. (2018) Strategies to target the Hedgehog signaling pathway for cancer therapy. *Med Res Rev.,* vol. 38, no 3, pp. 870–913. doi: 10.1002/med.21482.
47. Brinkhuizen T., van den Hurk K., Winnepenninckx V.J. (2012) Epigenetic changes in basal cell carcinoma affect SHH and WNT signaling components. *PLoS ONE,* vol. 7. doi: 10.1371/journal.pone.0051710
48. Yang S.H. (2008) Pathological responses to oncogenic Hedgehog signaling in skin are dependent on canonical Wnt/β3-catenin signaling. *Nat. Genet.,* vol. 40, pp. 1130–1135. doi: 10.1038/ng.192

49. Wang G.Y., Wang J., Mancianti M.L., Epstein E.H. Jr (2011) Basal cell carcinomas arise from hair follicle stem cells in Ptch1(+/–) mice. *Cancer Cell.,* vol. 19, pp. 114–124. doi: 10.1016/j.ccr.2010.11.007.
50. Scott G.A., Laughlin T.S., Rothberg P.G. (2014) Mutations of the TERT promoter are common in basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.,* vol. 27, pp. 516–523. doi: 10.1038/modpathol.2013.167.
51. Yu M., Zloty D., Cowan B. (2008) Superficial, nodular, and morpheiform basal-cell carcinomas exhibit distinct gene expression profiles. *J Invest Dermatol.,* vol. 128, pp. 1797–1805. doi: 10.1038/sj.jid.5701243
52. Rendl M., Lewis L., Fuchs E. (2005) Molecular dissection of mesenchymal-epithelial interactions in the hair follicle. *PLoS Biol.,* vol. 3, p. 331. doi: 10.1371/journal.pbio.0030331
53. Youssef K.K., Lapouge G., Bouvrée K., Rorive S., Brohée S., Appelstein O., Blanpain C. (2012) Adult interfollicular tumour-initiating cells are reprogrammed into an embryonic hair follicle progenitor-like fate during basal cell carcinoma initiation. *Nature Cell Biology*, vol. 14, no 12, pp. 1282–1294. doi: 10.1038/ncb2628
54. Youssef K.K. (2010) Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. *Nat. Cell Biol.,* vol. 12, pp. 299–305. doi: 10.1038/ncb2031
55. Collins C.A., Kretzschmar K., Watt F.M. (2011) Reprogramming adult dermis to a neonatal state through epidermal activation of β-catenin. *Development,* vol. 138, pp. 5189–5199. doi: 10.1242/dev.064592
56. Heitzer E., Lassacher A., Quehenberger F. (2007) UV fingerprints predominate in the PTCH mutation spectra of basal cell carcinomas independent of clinical phenotype. *J. Invest. Dermatol.,* vol. 127, pp. 2872–81. doi: 10.1038/sj.jid.5700923
57. Reifenberger J., Wolter M., Knobbe C.B. (2005) Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br. J. Dermatol.,* vol. 152, pp. 3–51.
58. Kim J. (2010) A Myc network accounts for similarities between embryonic stem and cancer cell transcription programs. *Cell,* vol. 143, pp. 313–324. doi: 10.1016/j.cell.2010.09.010.
59. De Zwaan S.E., Haass N.K. (2009) Genetics of basal cell carcinoma. *Australasian Journal of Dermatology,* vol. 51, no 2, pp. 81–92. doi: 10.1111/j.1440-0960.2009.00579.x
60. Sidikov A.A., Nasyrov R.A., Zaslavsky D.V., Chuprov I.N., Koval Yu.G., Olovyanishnikov I.O., Sadykov A.I., Skrek S.V., Sibgatullin R.R., Metallidi M.V. (2020) *Sposob diagnostiki Bazalno-kletochnogo raka kozhy v nachalnoy stadii* [Diagnostic technique for basal skin cancer in initial stage]. Patent No RU 2725050 C1. (in Russian)
61. Rodionov A.N., Zaslavsky D.V., Chuprov I.N., Nasyrov R.A., Zaitsev V.S., Ibragimov K.U., Sidikov A.A., Skrek S.V. (2014) *Dermatopatologiye vospalitelnykh zabolevaniy kozhy* [Dermatopathoology of the skin diseases], Tashkent, Baktria Press. (in Russian)
62. Córdoba A., Guerrero D., Larrinaga B., Iglesias M.E., Arrechea M.A., Yanguas J.I. (2009) Bcl-2 and CD10 expression in the differential diagnosis of trichoblastoma, basal cell carcinoma, and basal cell carcinoma with follicular differentiation. *Int J Dermatol.,* vol. 48, no 7, pp. 713–717. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04076.x.
63. Pham T.T., Selim M.A., Burchette J.L. Jr, Madden J., Turner J., Herman C. (2006) CD10 expression in trichoepithelioma and basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol.,* vol. 33, no 2, pp. 123–128. doi: 10.1111/j.0303-6987.2006.00283.x.
64. Yu L., Galan A., McNiff J.M. (2009) Caveats in BerEP4 staining to differentiate basal and squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol.,* vol. 36, no 10, pp. 1074–176. doi: 10.1111/j.1600-0560.2008.01223.x.
65. Villada G., Kryvenko O.N., Campuzano-Zuluaga G., Kovacs C., Chapman J., Gomez-Fernandez C. (2016) A Limited Immunohistochemical Panel to Distinguish Basal Cell Carcinoma of Cutaneous Origin From Basaloid Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, vol. 1. doi: 10.1097/PAI.0000000000000394
66. Youssef K.K. (2012) Adult interfollicular tumour-initiating cells are reprogrammed into an embryonic hair follicle progenitor-like fate during basal cell carcinoma initiation. *J nature cell biology,* vol. 14, no 12, pp. 1282–1294. doi: 10.1038/ncb2628.

https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.1.010
УДК 616.5-006.52-08

Юсупова Ш.А.[1], Ваисов И.А.[2] ✉
[1] Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан
[2] Научная лаборатория фотодинамической и лазерной дерматологии «М-шифо», Ташкент, Узбекистан

Роль иммуногенетических вариаций при папилломавирусной инфекции у женщин (обзор)

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 07.03.2022
Принята: 14.03.2022
Контакты: dermatol47@mail.ru

Резюме

В статье приводятся данные о роли генетического полиморфизма хозяина в развитии злокачественных форм остроконечных кондилом. Вирусы папилломы человека (ВПЧ) являются патогенными вирусами, которые приводят к различным доброкачественным состояниям (генитальные, оральные, ладонно-подошвенные бородавки), а также к злокачественным заболеваниям (наиболее распространенными являются рак шейки матки, полового члена, вульвы, влагалища). Типы ВПЧ 6 и 11 ответственны за все случаи остроконечных кондилом, в то время как типы 16, 18, 52 и 31 составляют причины рака шейки матки. Некоторые авторы указывают на связь остроконечных кондилом с развитием рака шейки матки.

Было показано, что генетическая изменчивость различных иммунных медиаторов является важной детерминантой восприимчивости к широкому спектру аутоиммунных нарушений и новообразований, а также прогрессирования и исхода заболевания. Это особенно касается эпителиальной трансформации, связанной с ВПЧ. Понимание иммуногенетических вариаций необходимо не только для осознания поразительной гетерогенности анти-ВПЧ и противоопухолевого иммунного ответа, но также для обеспечения и облегчения рационального дизайна терапии, направленной на хозяина, и других новых методов лечения. В этом обзоре представлены распространенные полиморфизмы в генах, кодирующих цитокины, хемокины, рецепторы, и связь с риском прогрессирования заболевания. Проведен обзор литературы в библиографической базе NCBI PubMed о генах, отвечающих за иммунный ответ при данной инфекции. Проведенный обзор указывает на отсутствие данных о генетической предрасположенности к ВПЧ-инфекции женщин Центральной Азии, где смертность от онкологических типов этой патологии также велика. Кроме того, не изучен генетический полиморфизм 6-го и 11-го типов ВПЧ, что немаловажно для рациональной терапии и профилактики онкологических осложнений заболеваний гениталий у женщин.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, генетический полиморфизм, цитокины, толл-подобные рецепторы

Yusupova Sh.[1], Vaisov I.[2] ✉
[1] Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan
[2] Scientific Laboratory of Photodynamic and Laser Dermatology of "M-Shifo", Tashkent, Uzbekistan

The Role of Immunogenetic Variations in Papillomavirus Infection in Women (Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 07.03.2022
Accepted: 14.03.2022
Contacts: dermatol47@mail.ru

Abstract

Human papillomaviruses (HPV) are pathogenic viruses that cause various benign conditions (genital, oral, palmar and plantar warts), as well as malignant diseases (the most common are cancer of the cervix, penis, vulva, vagina). HPV types 6 and 11 are responsible for all cases of genital warts, while types 16, 18, 52 and 31 are the causes of cervical cancer. Some authors point to the connection of genital warts with the development of cervical cancer.

Genetic variability of various immune mediators has been shown to be an important determinant of susceptibility to a wide range of autoimmune disorders and neoplasms, as well as disease progression and outcome. This is especially true for epithelial transformation associated with HPV. Understanding immunogenetic variation is essential not only to understand the striking heterogeneity of anti-HPV and antitumor immune responses, but also to enable and facilitate rational design of host-directed therapies and other novel therapies. This review aims to provide an overview of common polymorphisms in genes encoding cytokines, chemokines, receptors, and association with risk of progression. A review of the literature in the NCBI PubMed bibliographic databases of genes responsible for the immune response in this infection was carried out. The review shows the lack of data on the genetic predisposition of women in Central Asia to HPV infection, where mortality from oncological types of this pathology is also high. In addition, the genetic polymorphism of HPV types 6 and 11 has not been studied, which is not unimportant for rational therapy and prevention of oncological complications of the genitals of women.
Keywords: human papillomavirus infection, genetic polymorphism, cytokines, toll-like receptors

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), очень распространена среди населения. Во всем мире распространенность ВПЧ-инфекции среди женщин колеблется от 2% до 44% [1]. На сегодняшний день ведущее место среди инфекций, передающихся половым путем, занимают остроконечные кондиломы, длительная персистенция которых приводит к злокачественным новообразованиям вульвы и влагалища [2]. Также идентифицировано около 300 типов ВПЧ, при этом постоянно

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

открываются новые типы. Типы могут различаться по тропизму тканей и могут преимущественно поражать кожу или слизистые оболочки. Некоторые типы ВПЧ приводят к различным доброкачественным состояниям (генитальные, оральные, ладонно-подошвенные бородавки), а также к злокачественным заболеваниям (наиболее распространенными являются рак шейки матки, полового члена, вульвы, влагалища и др.) [3, 4]. Типы ВПЧ 6 и 11 ответственны за все случаи остроконечных кондилом, в то время как типы 16, 18, 52 и 31 составляют причины рака шейки матки. Некоторые авторы указывают на связь остроконечных кондилом с развитием рака шейки матки, а также на обратную связь, при которой на фоне иммунодефицитного состояния после нескольких процедур химиотерапии при карциноме матки отмечается появление гигантских кондилом с атипизацией клеток [24, 43].

Хотя инфекция и колонизация эпителия слизистых оболочек гениталий вирусами папилломы человека являются предпосылками для развития аногенитальных бородавок, местный иммунный ответ считается важной детерминантой прогрессирования и исхода заболевания [5, 6]. Более высокая распространенность случаев тяжелого течения аногенитальных бородавок у пациенток с ослабленным иммунитетом подтверждает гипотезу о том, что местный иммунный ответ является важной детерминантой при трансформации эпителиальных клеток. Преходящесть большинства ВПЧ-инфекций и наблюдаемая регрессия некоторых поражений до нормального эпителия предполагают вариабельность местных иммунных ответов, которая может быть вызвана различиями в геномике хозяина [7].

Было показано, что генетическая изменчивость различных иммунных медиаторов является важной детерминантой восприимчивости к широкому спектру аутоиммунных нарушений и новообразований, а также прогрессирования и исхода заболевания [8–10]. Это особенно касается эпителиальной трансформации, связанной с ВПЧ [11]. Понимание иммуногенетических вариаций необходимо не только для осознания поразительной гетерогенности анти-ВПЧ и противоопухолевого иммунного ответа, но также для обеспечения и облегчения рационального дизайна терапии, направленной на хозяина, и других новых методов лечения. В статье представлен обзор распространенных полиморфизмов в генах, кодирующих цитокины, хемокины, и связь с риском прогрессирования заболевания.

■ МЕТОДЫ

Был проведен систематический поиск в библиографической базе данных NCBI PubMed. Были включены все оригинальные научные исследования и метаанализы, опубликованные до 1 августа 2021 г. и сообщающие о генах, кодирующих любые медиаторы иммунного ответа при ВПЧ.

■ ЦИТОКИНЫ

Цитокины играют решающую роль в формировании и поддержании иммунного ответа против множества патогенов, включая вирусные инфекции [11]. Хотя для этих сигнальных молекул существует множество различных систем классификации, основным является разделение на провоспалительные и противовоспалительные цитокины. Отдельную группу образуют хемокины, хемоаттрактантные цитокины, специфически участвующие в хемотаксисе, посредством которого различные иммунные клетки рекрутируются и получают сигнал мигрировать в определенные места для

создания местного воспалительного ответа. К числу наиболее распространенных цитокинов относятся интерлейкины, влияющие на развитие и дифференцировку лимфоцитов и гемопоэтических клеток [12, 13].

Цитокины продуцируются многими различными клетками, участвующими в иммунном ответе; существенные данные свидетельствуют о том, что некоторые опухолевые клетки как in vitro, так и in vivo также генерируют различные цитокины [14, 15].

Провоспалительные цитокины. Хотя несколько полиморфизмов в генах, кодирующих различные интерлейкины, было описано в отношении карциномы шейки матки и ее предшественников [16–18], чаще всего однонуклеотидные пептиды (SNP) в промоторной области гена IL1B (c.-511C>T), кодирующие интерлейкин-1-бета (медиатор воспалительного ответа, клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза), как показали авторы, связаны с риском рака шейки матки среди корейского, северного индийского, китайского ханьского и египетского населения [12–15]. Несколько полиморфизмов гена, кодирующего фактор некроза опухоли (TNF), были описаны в связи с инфекцией ВПЧ и неоплазией шейки матки. TNF является ключевым проапоптотическим цитокином, участвующим в пролиферации и дифференцировке клеток [19]. Было обнаружено, что вариация в одном участке в промоторной области (c.-308G>A) связана с развитием поражений неоплазией шейки матки (CIN) и с восприимчивостью к инфекции HPV16 и последующей карциноме шейки матки в различных популяциях. Было высказано предположение о том, что минорный аллель связан с повышенной продукцией TNF, что может быть связано с индукцией ангиогенеза, а это является предпосылкой для роста и прогрессирования раковых клеток [17]. Однако генотипы, связанные с эпителиальной трансформацией, связанной с ВПЧ, различались среди исследованных популяций: в британской когорте все категории CIN были связаны с гомозиготностью по мажорному аллелю, тогда как у индоарийских и португальских женщин минорный аллель был связан с гомозиготностью по мажорному аллелю, отмечалось трехкратное увеличение предрасположенности к раку шейки матки и двукратное увеличение риска развития рака шейки матки у португальских женщин [17, 18, 40]. Данные о других полиморфизмах генов TNF, включая микросателлитные полиморфизмы, доступны, но противоречивы, вероятно, из-за небольшого размера выборки [20–22].

Интерферон-гамма (IFN) играет важную роль в противовирусном иммунитете [23]. Было показано, что генетическая изменчивость локуса c.874T>A, расположенного в месте начала трансляции первого интрона гена IFNG, связана с измененными уровнями продукции IFN в ответ на иммуногенные стимулы, при этом у носителей минорных аллелей снижается продукция ИФН [24]. В нескольких когортах Северной Индии генотипы с минорным аллелем были связаны с повышенным риском и более высокой стадией заболевания [25, 26]. Гомозиготность по минорному аллелю также была связана с повышенным риском рака шейки матки в китайской популяции [27]. Однако исследования среди популяций Бразилии и Швеции не обнаружили каких-либо значимых ассоциаций этого полиморфизма с карциномой шейки матки [28–30]. Два недавних метаанализа продемонстрировали четкую связь минорного аллеля в этом локусе с повышенным риском карциномы шейки матки; эта ассоциация самая сильная среди азиатских популяций [31–33].

Интерлейкин-10 (IL-10) обладает как иммунодепрессивным, так и антиангиогенным действием и, следовательно, может оказывать как стимулирующее опухоль,

так и противоопухолевое действие [34–36]. Ассоциации как с повышенным, так и со сниженным уровнем IL-10 при раке шейки матки были показаны в различных исследованиях [21]. Было показано, что полиморфизм IL-10 c.-1082A>G влияет на уровни продукции IL-10, при этом гомозиготность по основному аллелю связана с низкими уровнями IL-10, гетерозиготность – с промежуточными уровнями, гомозиготность по минорным аллелям – с высокими уровнями [22]. Несколько исследований изучали этот SNP при карциноме шейки матки с различными и часто противоречивыми результатами [33–36]. Недавний метаанализ с объединенными данными 1498 случаев и 1608 контрольных случаев не показал значимой связи этого SNP с риском рака шейки матки [25]. Однако в том же метаанализе была обнаружена значимая ассоциация для другого SNP промотора IL-10 (c.-592C>A) с появлением минорного аллеля, связанного с повышенным риском рака шейки матки, особенно среди азиатских пациенток [25]. Эта ассоциация также была обнаружена в мексиканских, голландских и индийских исследованиях, а также в более позднем метаанализе [16, 26–28]. Кажущиеся противоречивыми эффекты IL-10 на канцерогенез могут иметь разные последствия для ВПЧ-инфекции и рака шейки матки, учитывая, что ангиогенез, вероятно, более важен при более позднем развитии злокачественных опухолей, чем при вирусной инфекции и персистенции [37]. Поэтому возможно, что гетерогенный эффект полиморфизмов IL-10 при ВПЧ может быть связан со стадией поражения.

Хемокины. На сегодняшний день сообщается о полиморфизме только одного хемокинового гена – CXCL12 – в связи с карциномой шейки матки. Хемокин CXCL12, также известный как фактор 1, полученный из стромальных клеток (SDF-1), направляет миграцию лейкоцитов и посредством взаимодействия со своим рецептором CXCR4 [38] также участвует в регуляции метастатического поведения некоторых линий опухолевых клеток [38–41]. В одном североамериканском исследовании изучалась роль нескольких SNP CXCL12 в развитии рака шейки матки и был идентифицирован один интронный SNP (rs266085), в котором минорный аллель был связан со сниженным риском рака шейки матки. С помощью анализа взаимодействия гаплотипов в этой группе была выявлена комбинация трех SNP (rs266085, rs266093 и rs17885289), ассоциированная с риском рака шейки матки [29]. Расположение этих SNP в областях 5 UTR (rs17885289), второго интрона (rs266085) и 3 UTR (rs266093) гена CXCL12 согласуется с несколькими возможными этиологическими механизмами идентифицированной ассоциации с раком шейки матки, включая альтернативный сплайсинг и регуляцию индукции CXCL12 [41–43]. В отличие от этого исследования, отдельное исследование среди ханьских китаянок продемонстрировало значительную связь минорного аллеля rs266085 с более высоким риском рака шейки матки [30]. Более сильная индукция CXCL12 может иметь такие же последствия, как и у пациентов с мутациями в гене CXCR4, которые приводят к повышенной клеточной реакции на CXCL12, вызывая редкий синдром, характеризующийся иммунным дефицитом и обширными поражениями, вызванными ВПЧ [40].

Толл-подобные рецепторы. Толл-подобные рецепторы (TLR) представляют собой трансмембранные белки, которые распознают ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны (PAMP) [10]. TLR обычно находятся в плазматической мембране, но также могут присутствовать во внутриклеточных мембранных компартментах, таких как эндосомы или лизосомы [19].

Толл-подобный рецептор 2 (TLR2) представляет собой рецептор распознавания образов, который определяет присутствие бактериальных липопротеинов и других компонентов бактерий и грибов [11]. Однако появляется все больше свидетельств, указывающих на его предполагаемую роль в обнаружении вирусных патогенов [12, 13]. Соответственно, TLR2 c.+613T>C SNP показал связь с ВПЧ в популяции Коста-Рики [36].

TLR4 играет важную роль в распознавании молекул липополисахарида, присутствующих в грамотрицательных бактериях; однако, как и в случае TLR2, также задействовано распознавание вирусов. Гетерозиготность по TLR4 c.+936C>T; полиморфизм был связан с раком шейки матки II стадии у населения Северной Индии [14].

Толл-подобный рецептор 9 (TLR9) распознает неметилированные последовательности ДНК CpG, совместно встречающиеся в бактериальных геномах ВПЧ. Вирусные онкопротеины E6 и E7 блокируют экспрессию этого рецептора, тем самым способствуя уклонению от иммунитета против ВПЧ. Из этого следует, что TLR9 влияют на персистенцию вируса в организме хозяина.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Существует большое разнообразие иммуногенетических ассоциаций с ВПЧ-инфекцией, персистенция, доброкачественная и злокачественная трансформация. Противоречивые данные, недостоверные исследования с малым количеством выборки говорят о сложности и многогранности данной инфекции. Множественные взаимодействия генов и окружающей среды должны быть проверены и более подробно изучены, для того чтобы получить всестороннее и систематическое представление о молекулярной сети, лежащей в основе ВПЧ-персистенции и неоплазий. Вклад отдельного и каждого полиморфизма или гаплотипа в развитие заболевания часто скромен. Один конкретный генотип или гаплотип с малой вероятностью может индивидуально вызвать заболевание. Возможно, что после заражения ВПЧ-инфекцией определенные SNP могут приводить к менее иммуногенному пептидному составу, который будет представлен местным иммунным клеткам. Презентация этих пептидов дополнительно ослабевает под влиянием полиморфизмов в генах HLA. Конечным результатом данных факторов может быть дальнейшее развитие и прогрессирование злокачественных клеток. Эта гипотеза основана на геномных факторах хозяина, окружающей среды и ВПЧ. Помимо возможности изменить диагностическую оценку риска, детальное понимание роли иммуногенетических факторов в ВПЧ-инфекции может способствовать другим уровням профилактики, а также терапии. Сочетание знаний о ВПЧ-статусе человека с иммуногенетическими факторами (как в генах, описанных в этом обзоре, так и в других иммунологически важных генах, например HLA) может позволить разработать направленное на хозяина лечение на основе иммуногенетического профиля человека, что может привести к большему эффекту или ремиссии с минимальными побочными эффектами. Разработка терапевтической вакцины против ВПЧ предоставит новые средства лечения для лиц, уже инфицированных ВПЧ или страдающих сопутствующими заболеваниями [11]. Выяснение точной роли иммуногенетики в развитии инфекции ВПЧ является предпосылкой для решения этих задач. В конечном счете, объединяя данные об инфицировании и распространении ВПЧ с геномными данными хозяина, можно будет делать индивидуальные «прогнозы» не только риска развития рака шейки матки и

его прогрессирования, но и эффективности терапии и, что не менее важно, эффективности программ вакцинации против ВПЧ, которые в итоге будут способствовать разработке индивидуальных, персонализированных вмешательств. Кроме того, проведенный обзор нескольких полиморфизмов указывает на недостаточность информации о генотипической предрасположенности к данной инфекции среди женщин Центральной Азии и неизученность темы, касающейся генотипической предрасположенности к неонкогенным типам ВПЧ, при которых довольно часто после типирования на онкогенные типы обнаруживаются клинически значимые показатели ВПЧ высокоонкогенного типа.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Akash M. Mehta. Cervical Carcinogenesis and Immune Response Gene Polymorphisms: A Review. *Hindawi, Journal of Immunology Research.* 2017. Available at: https://doi.org/10.1155/2017/8913860
2. Lettre G., Rioux J.D. Autoimmune diseases: insights from genome-wide association studies. *Human Molecular Genetics.* 2008;17(2):R116–R121.
3. Al-Daraji W.I., Smith J.H.F. Infection and cervical neoplasia: facts and fiction. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology.* 2009;2(1):48–64.
4. Hardikar S., Johnson L.G., Malkki M. A population-based case-control study of genetic variation in cytokine genes associated with risk of cervical and vulvar cancers. *Gynecologic Oncology.* 2015;139(1):90–96.
5. Zhil'cov I.V., Zan'ko Yu.V. Evidence base for the use of alpha-interferon preparations in viral infections of female genital organs. *Dermatovenereology Cosmetology.* 2021;7(4):337–347. doi: https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.4.023. (in Russian)
6. Bosch F.X., de Sanjose S. Epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Disease Markers.* 2007;23(4):213–227.
7. Kanodia S., Fahey L.M., Kast W.M. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Current Cancer Drug Targets.* 2007;7(1):79–89.
8. Iskra A.S., Iskra E.L. Experience of Using Cream-Paste Vartox in Monotherapy of Viral Warts. *Dermatovenereology Cosmetology.* 2020;6(1–2):110–118. doi: https://doi.org/10.34883/PI.2020.1.6.001. (in Russian)
9. Netea M.G., Wijmenga C., O'Neill L.A.J. Genetic variation in Toll-like receptors and disease susceptibility. *Nature Immunology.* 2012;13(6):535–542.
10. Torpy J.M., Burke A.E., Glass R.M. JAMA patient page. Human papillomavirus infection. *JAMA.* 2007;297(8), article no. 912.
11. Kishimoto T., Mabuchi S., Kato H., Kimura T. Condyloma acuminata induces focal intense FDG uptake mimicking vaginal stump recurrence from uterine cervical cancer: a case report. *European Journal of Gynaecological Oncology.* 2013;34(1):99–100.
12. Kang S., Kim J.W., Park N.H. Interleukin-1 beta-511 polymorphism and risk of cervical cancer. *Journal of Korean Medical Science.* 2007;22(1):110–113.
13. Singh H., Sachan R., Goel H., Mittal B. Genetic variants of interleukin-1RN and interleukin-10 genes and risk of cervical cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2008;115(5):633–638.
14. Qian N., Chen X., Han S. Circulating IL-1 levels, polymorphisms of IL-1B, and risk of cervical cancer in Chinese women. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 2010;136(5):709–716.
15. Al-Tahhan M.A., Etewa R.L., ElBehery M.M. Association between circulating interleukin-1 beta (IL-1) levels and IL-10 C-511T polymorphism with cervical cancer risk in Egyptian women. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2011;353(1–2):159–165.
16. Zhang X., Zhang L., Tian C., Yang L., Wang Z. Genetic variants and risk of cervical cancer: epidemiological evidence, meta-analysis and research review. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2014;121(6):664–674.
17. Duarte I., Santos A., Sousa H. G-308A TNF-polymorphism is associated with an increased risk of invasive cervical cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2005;334(2):588–592.
18. Kohaar I., Akur N., Salhan S. TNFalpha-308G/A polymorphism as a risk factor for HPV associated cervical cancer in Indian population. *Cellular Oncology.* 2007;29(3):249–256.
19. Cao B., Tian X., Li Y. LMP7/TAP2 gene polymorphisms and HPV infection in esophageal carcinoma patients from a high incidence area in China. *Carcinogenesis.* 2005;26(7):1280–1284.
20. Gangwar R., Pandey S., Mittal R.D. Association of interferon-gamma +874A polymorphism with the risk of developing cervical cancer in north-Indian population. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2009;116(12):1671–1677.
21. Wang Q., Zhang C., Walayat S., Chen H.W., Wang Y. Association between cytokine gene polymorphisms and cervical cancer in a Chinese population. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2011;158(2):330–333.
22. Sun Y., Lu Y., Pen Q. Interferon gamma +874 T/A polymorphism increases the risk of cervical cancer: evidence from a meta-analysis. *Tumor Biology.* 2015;36(6):4555–4564.
23. Matsumoto K., Oki A., Satoh T. Interleukin-10-1082 gene polymorphism and susceptibility to cervical cancer among 10 Journal of Immunology Research Japanese women. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 2010;40(11):1113–1116.
24. Stanczuk G.A., Sibanda E.N., Perrey C. Cancer of the uterine cervix may be significantly associated with a gene polymorphism coding for increased IL-10 production. *International Journal of Cancer.* 2001;94(6):792–794.
25. Ni J., Ye Y., Teng F., Wu Q. Interleukin 10 polymorphisms and cervical cancer risk: a meta-analysis. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2013;23(1):126–133.
26. Singhal P., Kumar A., Bharadwaj S., Hussain S., Bharadwaj M. Association of IL-10 GTC haplotype with serum level and HPV infection in the development of cervical carcinoma. *Tumor Biology.* 2015;36(4):2287–2298.
27. Torres-Poveda K., Burguete-Garcia A.I., Cruzetal M. Role of SNP at –592 of human IL-10 gene is associated with serum IL-10 levels and increased risk for human papillomavirus cervical lesion development. *Infectious Agents and Cancer.* 2012;7(1), article 32.

28. Zoodsma M., Nolte I.M., Schipper M. Interleukin-10 and Fas polymorphisms and susceptibility for (pre)neoplastic cervical disease. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2005;15(6):282–290.
29. Maley S.N., Schwartz S.M., Johnson L.G. Genetic variation in CXCL12 and risk of cervical carcinoma: a population based case-control study. *International Journal of Immuno genetics.* 2009;36(6):367–375.
30. Yin G., Zhu T., Li J., Wu A., Liang J., Zhi Y. CXCL12 rs266085 and TNF-alpha rs1799724 polymorphisms and susceptibility to cervical cancer in a Chinese population. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology.* 2015;8(5):5768–5774.
31. Lai H.-C., Lin W.-Y., Lin Y.-W. Genetic polymorphisms of FAS and FASL (CD95/CD95L) genes in cervical carcinogenesis: an analysis of haplotype and gene-gene interaction. *Gynecologic Oncology.* 2005;99(1):113–118.
32. Lai H.-C., Sytwu H.-K., Sun C.-A. Single nucleotide polymorphism at Fas promoter is associated with cervical carcinogenesis. *International Journal of Cancer.* 2003;103(2):221–225.
33. Shen J., Sun N.-X. Association between FAS A670G polymorphism and susceptibility to cervical cancer: evidence from a meta-analysis. *Tumor Biology.* 2013;34(6):3443–3448.
34. Sun T., Zhou Y., Lietal H. FASL-844C polymorphismis associated with increased activation-induced T cell death and risk of cervical cancer. *Journal of Experimental Medicine.* 2005;202(7):967–974.
35. Wang G.-Q., Bao L., Zhao X.-X., Zhang J., Nan K.-J. Associations between Fas/FasL polymorphisms and susceptibility to cervical cancer: a meta-analysis. *Tumor Biology.* 2014;35(5):4107–4112.
36. Wang S.S., Bratti M.C., Rodriguez A.C. Common variants in immune and DNA repair genes and risk for human papillomavirus persistence and progression to cervical cancer. *Journal of Infectious Diseases.* 2009;199(1):20–30.
37. Pandey S., Mittal R.D., Srivastavaetal M. Impact of Toll-like receptors [TLR] 2 (−196 to −174 del) and TLR 4 (Asp299Gly,rs399Ile) in cervical cancer susceptibility in North Indian women. *Gynecologic Oncology.* 2009;114(3):501–505.
38. Lai Z.-Z., Ni-Zhang X.-L. Pan, Song L. Toll-like receptor 9 (TLR9) gene polymorphisms associated with increased susceptibility of human papillomavirus-16 infection in patients with cervical cancer. *Journal of International Medical Research.* 2013;41(4):1027–1036.
39. Roszak A., Lianeri M., Sowinska A., Jagodzinski P.P. Involvement of Toll-like receptor 9 polymorphism in cervical cancer development. *Molecular Biology Reports.* 2012;39(8):8425–8430.
40. Chen X., Wang S., Liu L. A genetic variant in the promoter region of toll-like receptor 9 and cervical cancer susceptibility. *DNA and Cell Biology.* 2012;31(5):766–771.
41. Mehta A.M., Jordanova E.S., van Wezel T. Genetic variation of antigen processing machinery components and association with cervical carcinoma. *Genes Chromosomes and Cancer.* 2007;46(6):577–586.
42. Mehta A.M., Spaans V.M., Mahendra N.B. Differences in genetic variation in antigen-processing machinery components and association with cervical carcinoma risk in two Indonesian populations. *Immunogenetics.* 2015;67(5–6):267–275.
43. Einstein M.H., Leanza S., Chiu L.G. Genetic variants in TAP are associated with high-grade cervical neoplasia. *Clinical Cancer Research.* 2009;15(3):1019–1023.
44. Schmauz R., Claussen C.P., Cordes B., Owor R. Condylomata acuminata and their possible relation to cancer of the uterine cervix. Case report and geographic observations. *Acta Cytologica.* 1983 Sep–Oct;27(5):533–539.

https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.1.014

Лукьянов А.М.[1] ✉, Малютин В.А.[2], Шиманец С.В.[1]
[1] Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь
[2] Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Грибовидный микоз: оценка показателей качества жизни, тревоги, депрессии и зуда

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 15.03.2022
Принята: 18.03.2022
Контакты: alexlukyanau@gmail.com

Резюме

Грибовидный микоз (ГМ) представляет собой индолентную экстранодальную Т-клеточную лимфому, которая проявляется вариабельной комбинацией кожных (пятна, бляшки, опухолевидные инфильтраты) и субъективных (зуд, жжение, иногда болезненные ощущения) симптомов. Проградиентный характер течения кожной симптоматики и нередкая резистентность опухолевого процесса к терапевтическим опциям оказывают существенное влияние на качество жизни (КЖ) пациентов.
КЖ, связанное со здоровьем, можно определять при помощи нескольких доступных опросников, обычно при ГМ оно низкое [2, 13–15]. В настоящее время можно констатировать, что нам не хватает глубокого понимания конкретных факторов, способных влиять на КЖ, особенно у пациентов с ранними стадиями ГМ.
Данное исследование посвящено сравнительной оценке показателей качества жизни (опросник DLDI/ДИКЖ), тревоги, депрессии (опросник HADS/ГШТД) и зуда (опросники VAS/ВАШ, 12-PSS/12-ПШТЗ) при грибовидном микозе и парапсориазе в белорусской популяции [8–12].
Качество жизни пациентов страдает даже на ранних стадиях ГМ; на поздних неоплазия приводит к очень сильным изменениям всех составляющих этого понятия. Уже на ранних стадиях ГМ показатели депрессивного состояния пациентов становятся очевидными.
Женщины имеют бóльшую устойчивость по отношению к депрессии по сравнению с мужчинами, даже на поздних стадиях неоплазии. Вместе с тем, в отличие от мужчин, пациентки на поздних стадиях проявляют бóльшую тревогу по отношению к своему состоянию.
Зуд кожи следует рассматривать как основной субъективный симптом, не только постоянно сопровождающий клинику опухолевого процесса, но и существенным образом влияющий на снижение многих показателей, формирующих термин «качество жизни». Интенсивность зуда, его периодичность, частота и продолжительность у пациентов с ГМ соответствуют умеренному (на ранних стадиях ГМ) и значительному (на поздних стадиях ГМ) влиянию на КЖ.
Ключевые слова: грибовидный микоз, качество жизни, зуд, тревога, депрессия

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Lukyanau A.[1] ✉, Maliutsin V.[2], Shimanets S.[1]
[1] N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus
[2] Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Mycosis Fungoides: Assessment of the Quality of Life, Anxiety, Depression and Pruritus Severity

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 15.03.2022
Accepted: 18.03.2022
Contacts: alexlukyanau@gmail.com

Abstract

Mycosis fungoides (MF) is an indolent extranodal T-cell lymphoma. Patients may initially present with a variable combination of cutaneous (spots, plaques, tumor-like infiltrates) and subjective (itching, burning, sometimes pain) symptoms. The progressive nature of the manifestation of skin symptoms and the frequent resistance of tumor to therapy have a significant impact on the patients' quality of life (QoL).
Health-related QoL can be measured using several available questionnaires and is usually low in patients with MF [2, 13–15]. Currently, we can state that we lack a deep understanding of specific factors that can affect QoL, especially in patients with early stages of MF.
This study is devoted to a comparison of quality of life indicators (DLQI questionnaire), anxiety, depression (HADS questionnaire) and pruritus (VAS, 12-PSS questionnaires) in patients with parapsoriasis and mycosis fungoides in Belarus [8–12].
The quality of life of patients suffers even in the early stages of MF; in the later stages, neoplasia leads to very strong changes in all components of this concept. Already in the early stages of MF, indicators of the depression in patients become obvious.
Women have a greater resistance to depression in comparison to men, even in the advanced stages of the disease. However, unlike men, female patients show great anxiety in relation to their condition in the later stages.
Itching of the skin should be considered as the main subjective symptom, which not only constantly accompanies the manifestation of the tumor, but also significantly affects many indicators that form the term "quality of life". The intensity of itching, its frequency and duration in patients with MF correspond to a moderate (in the early stages of MF) and significant (in the late stages of MF) effect on QoL.
Keywords: mycosis fungoides, quality of life, pruritus, anxiety, depression

■ ВВЕДЕНИЕ

Патологический процесс при грибовидном микозе (ГМ), самом распространенном варианте первичных Т-клеточных лимфом кожи (ПТКЛ), может захватывать большие площади кожного покрова и практически в 100% случаев сопровождается интенсивным зудом [1]. Объективная и субъективная симптоматика при любом дерматозе неизменно приводит к ухудшению показателей качества жизни (КЖ) пациента. Количество публикаций, посвященных проблемам влияния ГМ и других ПТКЛ

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

на качество жизни пациентов, ограничено, выборки немногочисленны и зачастую неоднородны. Специфических валидированных опросников, которые могли бы использоваться для этих целей при ГМ, не существует [2, 3]. Вместе с тем принятие тактических решений, выбор терапевтических методов сопровождения зависят в том числе и от объективной оценки влияния кожной неоплазии на жизнь пациента.

В одном из последних мультицентровых (25 центров, 4 континента) международных проспективных исследований группы пациентов с впервые установленным диагнозом ПТКЛ (ГМ + синдром Сезари) в качестве оценочного инструмента использован опросник Skindex-29 [3, 4]. Оказалось, что пациенты женского пола имеют тяжелые симптомы и более эмоционально затронуты по сравнению с мужчинами, у которых в целом худший прогноз. К сожалению, Skindex-29 фокусируется больше на кожной симптоматике и не принимает во внимание симптомы неоплазии. В исследовании не учитывалось влияние системного лечения на КЖ [3]. Поскольку ПТКЛ (ГМ / синдром Сезари) остаются относительно неизлечимыми патологиями, важно оценивать КЖ пациентов, которое включает не только кожные симптомы, но и симптоматику опухолевого процесса.

Безусловно, информация, которую мы можем получить при обработке опросников в когорте пациентов ПТКЛ (ГМ / синдром Сезари), должна помочь в планировании будущих исследований, а также стимулировать включение в рутинную практику инструментов по оценке КЖ с конечной целью улучшения его показателей у них. Однозначно понятно, что существующие опросники должны быть дополнены сведениями, отражающими влияние опухолевого процесса на пациента.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка показателей качества жизни, тревоги, депрессии и зуда при грибовидном микозе, парапсориазе.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор материала проведен в рамках клинического одномоментного поперечного неконтролируемого количественного выборочного исследования-наблюдения, основанного на первичной информации.

Первичный отбор пациентов проходил в 2018–2022 гг. среди лиц, получавших лечение в учреждениях здравоохранения Республики Беларусь дерматовенерологического профиля по поводу хронических воспалительных дерматозов, плохо отвечающих / не отвечающих на проводимую терапию и направленных врачами-дерматовенерологами для дообследования и исключения первичных кожных лимфом в рамках НИР РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова «Разработать и внедрить метод комплексной диагностики грибовидного микоза».

Критерии включения в исследование: пациенты с клинической симптоматикой грибовидного микоза, парапсориаза.

Критерии исключения из исследования: отсутствие согласия пациента или его законного представителя на участие в исследовании или невозможность его участия по объективным причинам.

Первичное обследование предполагало сбор анамнестической информации, оценку локального статуса и площади поражения, проведение тестирования с определением качества жизни пациента по валидированным шкалам-опросникам (табл. 1),

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

фотодокументирование патологического процесса (картирование) и дермоскопию патологических очагов [5–12].

Верификация окончательного диагноза была основана на проведении клинико-морфологической корреляции, иммуногистохимической оценки биоптатов кожи с применением ИГХ-маркеров к CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD12, CD20, CD30, Ki67 и данных молекулярно-генетического исследования (анализ клональной перестройки

Таблица 1
Опросники, использованные при проведении оценки показателей качества жизни, тревоги, депрессии и зуда

Опросник	Комментарии
DLQI – Dermatology Life Quality Index / ДИКЖ – Дерматологический индекс качества жизни [8]	– опросник оценивает физическое функционирование, боль, общее здоровье, социальное функционирование, эмоциональное функционирование – разработан для лиц, старше 16 лет – время для заполнения опросника – 2 минуты – помощь пациенту при заполнении не требуется – позволяет определить влияние кожного процесса на качество жизни за последние 7 дней – не требует пояснений со стороны врача – при необходимости неоднократной оценки частота проведения исследования – 1 раз/неделю – последняя русскоязычная валидированная версия – 19.02.2019

VAS – Visual analogue scale / ВАШ – Визуально-аналоговая шкала зуда [9]	– позволяет определять интенсивность зуда по визуальным для пациента признакам
	– оценка зуда от 0 до 10:
	  – 0 баллов – отсутствие зуда
	  – 1–3 балла – слабый зуд
	  – 4–7 баллов – умеренный зуд
	  – 8–10 баллов – выраженный зуд
	– позволяет оценить тяжесть зуда на момент опроса без учета влияния на качество жизни
	– большинство пациентов могут самостоятельно оценить интенсивность зуда за последние 24 часа

12-PSS – 12-Item Pruritus Severity Scale / 12-ПШТЗ – 12-пунктная шкала тяжести зуда [10]	– разработан как простой многомерный метод оценки интенсивности зуда
	– опросник имеет достоверную корреляцию с VAS и DLQI
	– требуемое время для заполнения – 3 минуты
	– не требует стороннего участия медицинского работника
	– характеристики зуда в анкете:
	  – локализация
	  – продолжительность
	  – частота и интенсивность
	  – реакция на расчесы
	  – нетрудоспособность
	  – влияние зуда на качество жизни
	– учитывает точку зрения врача и пациента

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale / ГШТД – Госпитальная шкала тревоги и депрессии [11, 12]	– разработана для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики
	– не вызывает затруднений у пациента при заполнении
	– легко интерпретируется врачом
	– требует от пациента не больше 3 минут для ответов
	– позволяет понять врачу эмоциональное состояние и самочувствие пациента
	– оценка показателей HADS:
	  – 0–7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии)
	  – 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия
	  – 11 баллов – клинически выраженная тревога/депрессия

Таблица 2
Половые и возрастные характеристики исследуемой группы (ГМрс) и групп сравнения (ППс и ГМпс), n=51

Показатели: Me [IQR] / абсолютные числа, доли		Парапсориаз (ППс)	ГМ, ранние стадии (ГМрс)	ГМ, поздние стадии (ГМпс)	Общий итог
Количество пациентов		12	27	12	51
Возраст начала заболевания, лет	min	19	10	35	10
	max	60	80	75	80
	средний	42,2	51,6	53,7	49,9
Соотношение М/Ж		4/8	16/11	6/6	26/25

Примечание: возраст пациентов указан на момент появления первых клинических признаков заболевания, а не на момент включения в исследование.

генов Т-клеточного рецептора – TCR). Общее количество пациентов, прошедших первичное обследование, – 98. Второй этап позволил отобрать данные 51 пациента для последующего анализа.

Объект исследования – пациенты с ранними стадиями ГМ «C84.0 Грибовидный микоз» IA–IIA. Группы сравнения сформированы из пациентов с морфологически верифицированными диагнозами «L41.3 Мелкобляшечный парапсориаз» и поздними стадиями ГМ «C84.0 Грибовидный микоз» IIB–IVB. Половые и возрастные характеристики исследуемой группы пациентов с ранними стадиями ГМ (ГМрс; n=27) и групп сравнения – пациентов с парапсориазом (ППс; n=12) и поздними стадиями ГМ (ГМпс; n=12) представлены в табл. 2.

При проведении статистического анализа данных использовали стандартные подходы доказательной медицины в соответствии с критериями применимости: проверка на нормальность распределения, описание переменных, критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона, однофакторный ROC-анализ, бинарная логистическая регрессия, расчет диагностической значимости. При $p<0,05$ различия считались статистически значимыми. Расчеты выполнялись на компьютере с использованием программы SPSS Statistics 17.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первые признаки патологического процесса на коже в группе пациентов с ППс появлялись в среднем на 10 лет раньше по сравнению с пациентами с ГМрс и ГМпс (42,2/51,6/53,7) (табл. 2). В группе ППс преобладали лица женского пола, тогда как ГМ чаще регистрировали среди мужчин.

Анализ качества жизни пациентов проводили при помощи опросника DLQI/ДИКЖ, который структурно состоит из 10 вопросов. Шкала позволяет оценить боль, общее здоровье, а также физическое, эмоциональное и социальное функционирование субъекта. После проведения шкалирования (перевод необработанных данных в баллы) DLQI/ДИКЖ рассчитывается путем простого суммирования баллов по каждому из вопросов. Суммарный результат может варьировать от 0 до 30. Традиционно баллы DLQI/ДИКЖ интерпретируются на основе суммы индексов десяти оцениваемых пунктов, таких как «отсутствие нарушений КЖ» (0–1), «легкие нарушения» (2–5), «умеренные» (6–10) , «тяжелые» (11–20) или «очень тяжелые нарушения» (21–30) [18–20].

Таблица 3
Показатели DLQI (ДИКЖ) в группах

Показатели: Me [IQR] / абсолютные числа, доли	Парапсориаз (ППс)	ГМ, ранние стадии (ГМрс)	ГМ, поздние стадии (ГМпс)	Общий итог
Количество пациентов	12	27	12	51
Медиана [МКР]	3,0	9,0	16,0	9,0
Среднее	4,83	8,93	13,5	9,04
Min	0	0	0	0
Max	12	21	28	28
σ	5,22	5,62	8,58	6,9
0–1 балл	6	3	2	11
2–5 баллов	1	7	0	8
6–10 баллов	2	5	3	10
11–20 баллов	3	11	6	20
21–30 баллов	0	1	1	2

Примечания: DLQI/ДИКЖ – Dermatology Life Quality Index / Дерматологический индекс качества жизни.
0–1 балл – заболевание не влияет на жизнь пациента.
2–5 баллов – заболевание незначительно влияет на жизнь пациента.
6–10 баллов – заболевание умеренно влияет на жизнь пациента.
11–20 баллов – заболевание очень сильно влияет на жизнь пациента.
21–30 баллов – заболевание чрезвычайно сильно влияет на качество жизни пациента.

Средние значения DLQI/ДИКЖ у пациентов группы ГМ (ГМрс + ГМпс) были достоверно более высокими по сравнению с таковыми в группе ППс (табл. 3). Согласно шкале интерпретации опросника ППс лишь в незначительной степени влиял на КЖ (среднее – 4,83 балла); тогда как ГМ уже на ранних стадиях способен умеренно влиять (среднее – 8,93 балла), а на поздних – очень сильно влиять на показатели КЖ (среднее – 13,5).

Интересным, на взгляд авторов, является тот факт, что в группе ППс шкалированные значения DLQI/ДИКЖ «незначительное влияние заболевания на КЖ» получены преимущественно за счет респондентов-женщин; опрошенные мужчины в подавляющем большинстве не усмотрели каких-либо изменений своей жизни, связанных с кожными высыпаниями (рис. 1). Несмотря на то, что в группе ГМ качество жизни пациенток как на ранних, так и на более поздних стадиях снижалось несколько интенсивнее, чем у мужчин, достоверной разницы по половому признаку в шкалированных значениях не было получено.

Рис. 2 содержит данные по детализации DLQI/ДИКЖ в исследуемых группах пациентов. Окончательная версия опросника состоит из 10 пунктов, распределенных по шести категориям:

- симптомы и чувства (вопросы 1 и 2);
- повседневная деятельность (вопросы 3 и 4);
- отдых (вопросы 5 и 6);
- работа или учеба (вопрос 7);
- межличностные отношения (вопросы 8 и 9);
- лечение (вопрос 10).

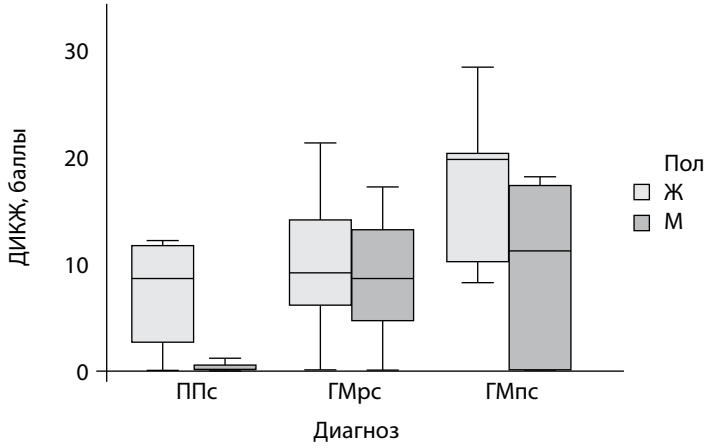


Рис. 1. Показатели DLQI (ДИКЖ) в группах

На каждый вопрос пациент может дать только один вариант ответа. Ответы представлены в виде оценки пациентом своего состояния по шкале, в которой каждый вопрос оценивается от 0 до 3 баллов (0 – совсем не влияет; 1 – влияет незначительным образом; 2 – достаточно сильно влияет; 3 – очень сильно влияет). Вопрос 7 разбит на два этапа: на первом этапе ставится вопрос о том, мешает ли кожное заболевание человеку работать; если ответ положительный, на следующем этапе предлагается ответить на вопрос, насколько болезнь мешает его/ее работе [16, 17].

ГМ на поздних стадиях существенно влиял на все шесть категорий жизнедеятельности пациентов, при этом наиболее выраженные изменения (превышение значений по отношению к таковым в группе ППс в 2 раза и более) отмечены в пяти из шести исследуемых категорий (повседневная активность, отдых, работа и учеба, личная жизнь, лечение). На ранних стадиях больше других страдали понятия «повседневная активность» и «работа и учеба».

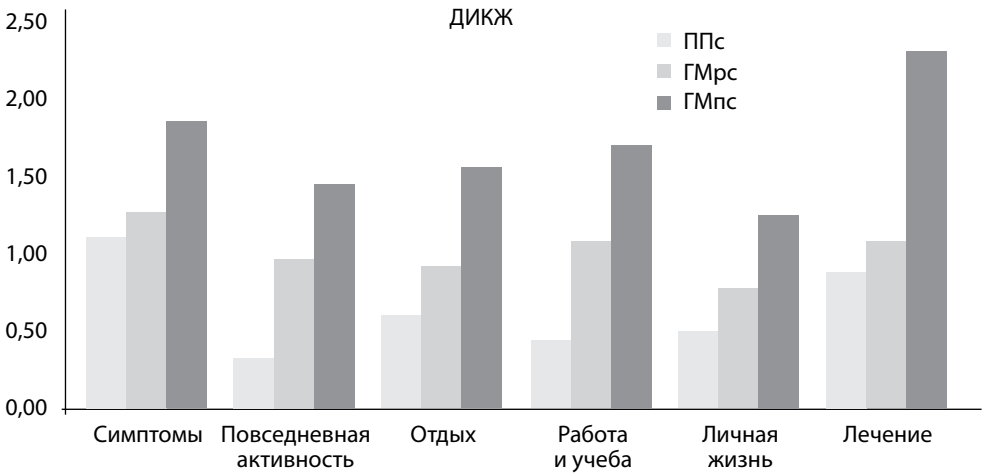


Рис. 2. Детализация DLQI (ДИКЖ) в исследуемых группах

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 4
Показатели VAS/ВАШ в группах

Показатели: Me [IQR] / абсолютные числа, доли	Парапсориаз (ППс)	ГМ, ранние стадии (ГМрс)	ГМ, поздние стадии (ГМпс)	Общий итог
Количество пациентов	12	27	12	51
Медиана [МКР]	1,9	3,7	5,6	3,0
Среднее	2,38	3,55	5,16	3,65
Min	0	1	2	0
Max	6	10	10	10
σ	2,38	2,79	2,57	2,78

Примечание: VAS/ВАШ – Visual analogue scale / Визуально-аналоговая шкала зуда.

Таким образом, в соответствии с рассчитанными значениями DLQI/ДИКЖ ГМ уже на ранних стадиях способен в значительной степени снижать основные показатели качества жизни у большинства пациентов; на более поздних стадиях неоплазия очень сильно влияет на КЖ всех без исключения пациентов.

Как уже было отмечено нами ранее, клиника ППс сопровождается чувством зуда почти в половине случаев; при ГМ зуд кожи разного суточного ритма и интенсивности в пораженных патологическим процессом сайтах встречается у 95% пациентов [1]. При оценке показателей VAS/ВАШ средние значения опросника имели достоверную разницу между группами ППс и ГМпс – 2,38 и 5,16 балла соответственно (табл. 4).

У пациентов с парапсориазом зуд либо отсутствовал (только у мужчин), либо варьировал от слабого до умеренного (рис. 3). ГМ всегда сопровождался зудом, причем его интенсивность прогрессивно нарастала от умеренного до выраженного, достигая максимальных значений при поздних стадиях. Существенной разницы в визуальной оценке зуда между мужчинами-респондентами и женщинами-респондентами в группах ГМрс и ГМпс нами не отмечено.

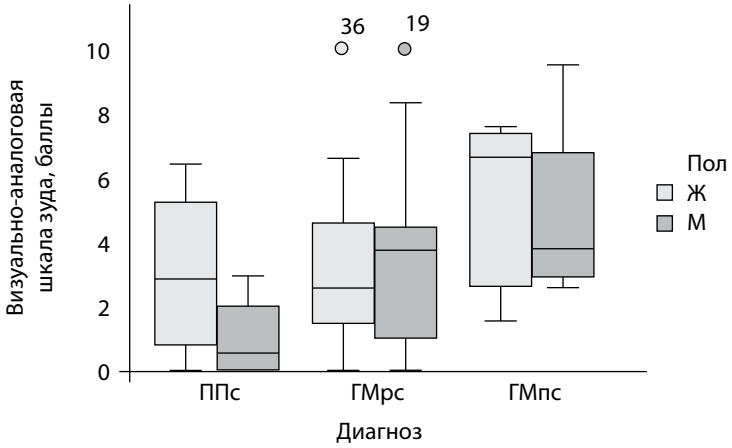


Рис. 3. Показатели VAS/ВАШ в группах

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 5
Показатели 12-PSS/12-ПШТЗ в группах

Показатели: Me [IQR] / абсолютные числа, доли	Парапсориаз (ППс)	ГМ, ранние стадии (ГМрс)	ГМ, поздние стадии (ГМпс)	Общий итог
Количество пациентов	12	27	12	51
Медиана [МКР]	5,5	8,0	13,0	8,0
Среднее	5,42	9,04	12,5	9,0
Min	0	0	5	0
Max	17	19	18	19
σ	5,28	5,37	3,78	5,50

Примечание: 12-PSS/12-ПШТЗ – 12-Item Pruritus Severity Scale / 12-пунктная шкала тяжести зуда.

Исходя из вышеизложенного, можно констатировать, что кожный зуд является основным субъективным симптомом у пациентов с ГМ вне зависимости от стадии неоплазии, а его интенсивность в значительной степени выше по сравнению с показателями в группе хронических воспалительных дерматозов (ППс).

Еще один инструмент многомерной оценки интенсивности зуда – опросник 12-PSS/12-ПШТЗ, который показал более очевидную достоверную разницу между сравниваемыми группами (табл. 5, рис. 4). Разработчики опросника утверждают, что его значения коррелируют как с DLQI/ДИКЖ, так и с VAS/ВАШ [10]. В этой связи среднее значение индекса в группе ППс (5,42) можно расценить как низкое влияние зуда на качество жизни пациентов, в группе ГМрс (8,0) – как умеренное, в группе ГМпс (12,5) – как очень значительное. Таким образом, 12-PSS/12-ПШТЗ позволяет врачу определить не только интенсивность и частоту возникновения зуда, но и влияние этого субъективного признака на качество жизни у пациентов с кожной неоплазией (ГМ).

Шкала HADS/ГШТД в части оценки тревоги имела сравнимые средние значения во всех трех группах – ППс/ГМрс/ГМпс = 7,58/6,7/7,67 (табл. 6). Субклинически и клинически выраженная тревога определялась у половины респондентов с диагнозом ППс, в 30% случаев у пациентов с диагнозом ГМрс и в 42% случаев при ГМпс.

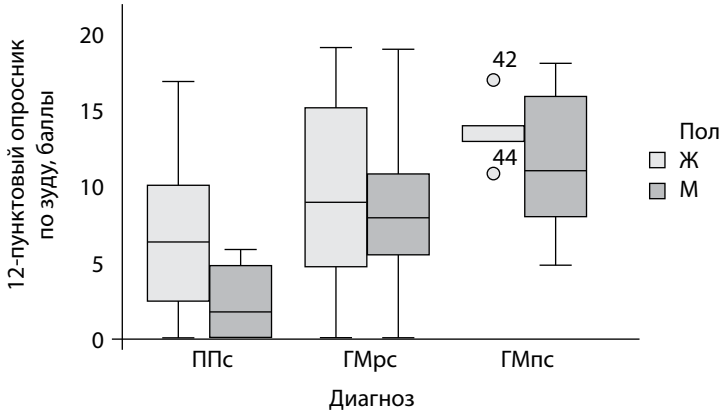


Рис. 4. Показатели 12-PSS/12-ПШТЗ в группах

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 6
Показатели тревоги по HADS/ГШТД в группах

Показатели: Me [IQR] / абсолютные числа, доли	Парапсориаз (ППс)	ГМ, ранние стадии (ГМрс)	ГМ, поздние стадии (ГМпс)	Общий итог
Количество пациентов	12	27	12	51
Медиана [МКР]	7,5	6,0	7,0	7,0
Среднее	7,58	6,7	7,67	7,14
Min	0	2	1	0
Max	15	15	14	15
σ	4,81	3,1	3,5	3,6
0–7 баллов	6	19	7	32
8–10 баллов	4	4	2	10
≥11 баллам	2	4	3	9

Примечания: HADS/ГШТД – Hospital Anxiety and Depression Scale / Госпитальная шкала тревоги и депрессии.
0–7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии).
8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия.
11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

Цифровые значения тревожности у женщин с ППс были сравнимы с аналогичными показателями в группе ГМпс, тогда как у мужчин с диагнозом ППс признаков достоверно выраженных симптомов тревоги не было отмечено (рис. 5).

Средние значения оценки депрессивного состояния по HADS/ГШТД во всех трех группах не превышали нормальных значений – ППс/ГМрс/ГМпс = 4,08/5,33/7,42 (табл. 7). Однако при анализе графика на рис. 6 становится очевидным, что женщины имели большую устойчивость к развитию депрессивного состояния на фоне кожной неоплазии по отношению к мужчинам. Средние значения показателей депрессии у них как при ранних, так и при поздних стадиях ГМ не превышали 7 баллов (норма); у мужчин средние значения депрессивного состояния на ранних стадиях ГМ также соответствовали норме, тогда как на поздних стадиях ГМ резко возрастали до 11 и выше (клинически выраженная депрессия).

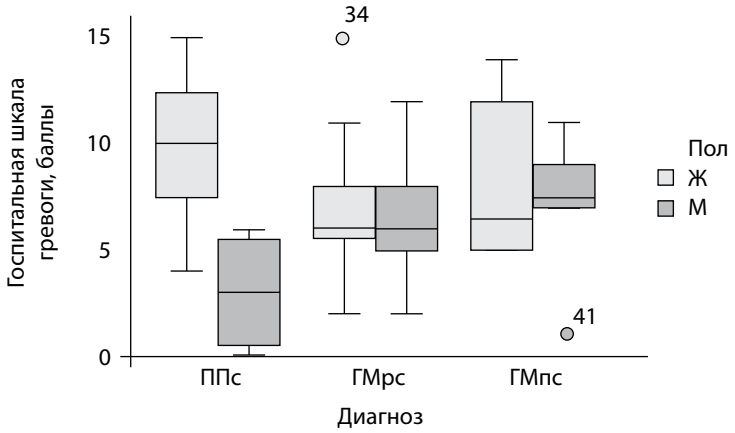


Рис. 5. Показатели тревоги по HADS/ГШТД в группах

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 7
Показатели депрессии по HADS/ГШТД в группах

Показатели: Me [IQR] / абсолютные числа, доли	Парапсориаз (ППс)	ГМ, ранние стадии (ГМрс)	ГМ, поздние стадии (ГМпс)	Общий итог
Количество пациентов	12	27	12	51
Медиана [МКР]	3,0	5,0	7,5	5,0
Среднее	4,08	5,33	7,42	5,53
Min	0	0	0	0
Max	10	14	14	14
σ	2,78	3,67	4,21	3,74
0–7 баллов	10	22	6	38
8–10 баллов	2	2	3	7
≥11 баллам	0	3	3	6

Примечания: HADS/ГШТД – Hospital Anxiety and Depression Scale / Госпитальная шкала тревоги и депрессии.
0–7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии).
8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия.
11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

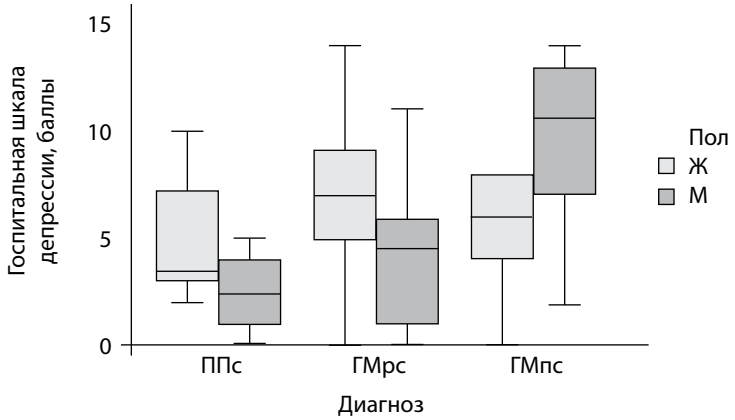


Рис. 6. Показатели депрессии по HADS/ГШТД в группах

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Самый распространенный вариант первичных Т-клеточных лимфом кожи – грибовидный микоз – способен оказывать значимые дерматологические, опухоль-специфические и общие эффекты на качество жизни.

Уже на ранних стадиях грибовидный микоз у большинства пациентов приводит к развитию нарушений в функциональной, эмоциональной и физической составляющих жизнедеятельности; на более поздних стадиях неоплазия очень сильно влияет на все без исключения аспекты качества жизни у всех пациентов.

Зуд – самый частый субъективный симптом с высокими показателями интенсивности и частоты возникновения на всех стадиях грибовидного микоза. Хроническое присутствие этого симптома способно в значительной степени влиять на качество жизни пациентов.

Сведения о качестве жизни, собранные при помощи различных опросников и проанализированные с учетом как общего балла, так и по отдельным категориям (ответы на каждый пункт), позволяют клиницисту выделить проблемные вопросы. Их коррекция позволит лучше управлять заболеванием. Детальная оценка параметров качества жизни, тревоги и депрессии может помочь определить аспекты психосоциального благополучия пациентов, которые чаще всего упускаются из виду. Полученные результаты могут служить базовым наблюдением для последующих проспективных исследований, в которых взаимосвязь между параметрами качества жизни, клиническими переменными и лечением даст важную информацию о течении заболевания и возможных эффектах от выбранной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lukyanau A., Maliutsin V., Kisialeu P., Shedzko V. Mycosis Fungoides: Clinicopathologic Correlations and Early Verification. *Dermatovenereology Cosmetology*. 2021; 7(4): 278–307.
2. Demierre M.F., Tien A., Miller D. Health related quality of life assessment in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 2005 Mar; 141(3): 325–30. doi: 10.1001/archderm.141.3.325.
3. Molloy K., Jonak C., Sherida F.J. et al. Characteristics associated with significantly worse quality of life in mycosis fungoides/Sezary syndrome from the Prospective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (PROCLIPI) study. *Br J Dermatol.,* 2020. Available at: https://doi.org/10.1111/bjd.18089.
4. Chren M.M. The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life. *Dermatol Clin.* 2012; 30(2): 231–6, xiii. doi:10.1016/j.det.2011.11.003.
5. Evans K.G., Troxel A.B., DeNardo B.J., Introcaso C.E., Rook A.H., Kim E.J. Validity assessment of the cutaneous T-cell lymphoma severity index to predict prognosis in advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology,* 2011; 64(4): 682–689.
6. Klemke C.D., Mansmann U., Poenitz N., Dippel E., Goerdt S. Prognostic factors and prediction of prognosis by the CTCL Severity Index in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *British Journal of Dermatology*, 2005; 153(1): 118–124.
7. Scarisbrick J.J., Morris S. How big is your hand and should you use it to score skin in cutaneous T-cell lymphoma? *British Journal of Dermatology*, 2013; 169(2): 260–265.
8. Available at: https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/dermatology-life-quality-index
9. Reich A., Heisig M., Phan N.Q., Taneda K., Takamori K., Takeuchi S., Furue M., Blome C., Augustin M., Ständer S., Szepietowski J.C. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012 Sep; 92(5): 497–501. doi: 10.2340/00015555-1265.
10. Reich A., Bożek A., Janiszewska K., Szepietowski J.C. 12-Item Pruritus Severity Scale: Development and Validation of New Itch Severity Questionnaire. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 3896423. doi: 10.1155/2017/3896423.
11. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale – a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res.* 1997 Jan; 42(1): 17–41. doi: 10.1016/s0022-3999(96)00216-4.
12. Annunziata M.A., Muzzatti B., Bidoli E., Flaiban C., Bomben F., Piccinin M., Gipponi K.M., Mariutti G., Busato S., Mella S. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) accuracy in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2020 Aug; 28(8): 3921–3926. doi: 10.1007/s00520-019-05244-8.
13. Demierre M.F., Kim Y.H., Zackheim H.S. Prognosis, clinical outcomes and quality of life issues in cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003 Dec; 17(6): 1485–507. doi: 10.1016/s0889-8588(03)00111-4.
14. Sampogna F., Frontani M., Baliva G., Lombardo G.A., Alvetreti G., Di Pietro C., Tabolli S., Russo G., Abeni D. Quality of life and psychological distress in patients with cutaneous lymphoma. Br *J Dermatol.* 2009 Apr; 160(4): 815–22. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08992.x.
15. Wright A., Wijeratne A., Hung T., Gao W., Whittaker S., Morris S., Scarisbrick J., Beynon T. Prevalence and severity of pruritus and quality of life in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Pain Symptom Manage.* 2013 Jan; 45(1): 114–9. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.01.012.
16. Available at: https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-020-01523-9
17. He Z., Lo Martire R., Lu C., Liu H., Ma L., Huang Y., Li Y., Sun L., Bai Y., Liu W., Zha X. Rasch Analysis of the Dermatology Life Quality Index Reveals Limited Application to Chinese Patients with Skin Disease. *Acta Derm Venereol.* 2018 Jan 12; 98(1): 59–64. doi: 10.2340/00015555-2742.
18. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994 May; 19(3): 210–6. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.
19. Lewis V., Finlay A.Y. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004 Mar; 9(2): 169–80. doi: 10.1111/j.1087-0024.2004.09113.x.
20. Hongbo Y., Thomas C.L., Harrison M.A., Salek M.S., Finlay A.Y. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol.* 2005 Oct; 125(4): 659–64. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23621.x.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.1.011
УДК 616.89-008-02:616.517:616.5

Белугина О.С. ✉, Скугаревский О.А., Яговдик Н.З., Белугина И.Н.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Атопический дерматит: ассоциированность психологических и нейропсихологических показателей с клиническими характеристиками заболевания

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 18.01.2022
Принята: 11.03.2022
Контакты: theolgabelugina@gmail.com

Резюме

Введение. Стресс считается одной из причин обострения атопического дерматита. Способность понимать эмоции, способ совладания со стрессом, механизмы психологических защит, стрессоустойчивость и особенности исполнительских функций тесно связаны с субъективным восприятием стресса и индивидуальной способностью справляться со стрессом.
Цель. Изучить степень выраженности психологических и нейропсихологических параметров относительно клинических проявлений атопического дерматита.
Материалы и методы. На базе УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» (переименован в сентябре 2021 г. в УЗ «Минский городской клинический центр дерматовенерологии») обследовано 59 пациентов с атопическим дерматитом. Для исследования использовались: анамнестический метод, визуально-аналоговая шкала интенсивности зуда, психологические методы (Торонтская алекситимическая шкала, TAS-20-R; опросник Дж. Маера, П. Сэловея и Д. Карузо; опросник Плутчика – Келлермана – Контэ; опросник Холмса – Раге; опросник способов совладающего поведения по Лазарусу; опросник соматизированных расстройств) и нейропсихологический метод (компьютерная версия Висконсинского теста сортировки карточек).
Результаты. Исследование показало, что низкая эмоциональная осведомленность, дезадаптивные механизмы психологической защиты и копинг-стратегии, а также значительная выраженность механизмов соматизации, низкая стрессоустойчивость и нарушение исполнительских функций ассоциированы с более тяжелыми клиническими проявлениями атопического дерматита.
Заключение. Полученные данные говорят о том, что в процессе обследования и лечения пациента с атопическим дерматитом вышеописанные параметры могут стать потенциальной мишенью для психологической коррекции. Это в будущем, возможно, сможет помочь снизить тяжесть клинического проявления данной патологии кожи.
Ключевые слова: атопический дерматит, клиническая картина, алекситимия, эмоциональный интеллект, механизмы психологической защиты, копинг-стратегии, соматизация, стрессоустойчивость, исполнительские функции

Belugina O. ✉, Skugarevsky O., Jagovdik N., Belugina I.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Atopic Dermatitis: Psychological and Neuropsychological Characteristics and their Association with Clinical Features

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 18.01.2022
Accepted: 11.03.2022
Contacts: theolgabelugina@gmail.com

Abstract

Introduction. Stress is considered to be one of the causes of atopic dermatitis. The ability to understand feelings and emotions, coping strategies, psychological defense mechanisms, stress resistance and executive functions are closely related with the subjective perception of stress and the individual's ability to cope with stress.
Purpose. To study the degree of expression of psychological and neuropsychological characteristics in relation to clinical features of atopic dermatitis.
Materials and methods. 59 patients with atopic dermatitis were enrolled in the study at "The City Clinical Dermatovenerologic Dispancery" (renamed from September, 2021: "Minsk City Clinical Center of Dermatovenerology"). Research methods: anamnesis, Visual Analogue Scale, Toronto Alexithymia Scale-20-R, The Mayer – Salovey – Caruso Emotional Intelligence Test, Life Style Index, Social Readjustment Rating Scale, The Ways of Coping Check list, Screening for Somatoform Symptoms and computer version of the Wisconsin Card Sorting Test.
Results. Low emotional intelligence, maladaptive coping strategies, primitive psychological defense mechanisms, somatization, low stress resistance and impaired executive functions are increasing the chances of developing more severe clinical picture in patients with atopic dermatitis.
Conclusions. The results obtained indicate that in the process of examining and treating a patient with atopic dermatitis emotional awareness, coping strategies, psychological defense mechanisms, stress resistance and executive functions may become one of the main targets for psychological help in order to reduce the severity of the clinical manifestation for patients with atopic dermatitis.
Keywords: atopic dermatitis, clinical features, alexithymia, emotional intelligence, coping-strategies, psychological defense mechanisms, stress resistance, somatization, executive functions, cognitive flexibility

■ ВВЕДЕНИЕ

В 1950 г. Францем Александером была предложена «святая семерка психосоматических заболеваний» (Holy Seven Psychosomatic Diseases): бронхиальная астма, гипертония, язвенная болезнь 12-перстной кишки, тиреотоксикоз, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит и нейродермит (атопический дерматит) [1].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Атопический дерматит – форма диффузного нейродермита (Neurodermitis), наследственное заболевание многофакторной природы, которое характеризуется хроническим рецидивирующим течением, зудом, воспалительными поражениями кожи, лихенификацией, а также симметричным расположением высыпаний. Зуд различной интенсивности и длительности является характерным симптомом данной патологии. Зуд может возникать внезапно или присутствовать длительно на пораженных участках кожи (Адаскевич В.П. и соавт., 2006). Атопический дерматит чаще всего возникает в первые месяцы после рождения и к 2–3 годам у некоторых пациентов самостоятельно проходит. Очаги поражения локализуются на лице, шее, груди, в локтевых и подколенных складках, в области межфаланговых суставов. Рецидив заболевания может возникать в пубертате. Одной из причин обострения данного заболевания принято считать стресс (Сосновский А.Т. и соавт., 2001).

К личностным характеристикам, которые модулируют индивидуальное восприятие стресса, следует отнести алекситимию (англ. alexithymia – «чувство без слов») – затруднение в понимании собственных чувств [2]. Существуют исследования, подтверждающие, что пациенты с атопическим дерматитом испытывают сложности с пониманием и выражением собственных эмоций [3].

Еще одной личностной характеристикой, связанной с субъективным восприятием стрессового события, является эмоциональный интеллект (англ. emotional intelligence). Эмоциональный интеллект – это способность понимать свои эмоции и эмоции окружающих, управлять эмоциями в процессе межличностной интеракции, умение понимать намерения других людей и собственные желания [4]. Лицам с высоким эмоциональным интеллектом легче преодолевать стресс [5], а низкий эмоциональный интеллект связан с психосоматической патологией [6].

Механизмы психологической защиты (англ. psychological defense mechanisms) играют также немаловажную роль в индивидуальном реагировании на стресс. Психологические защиты направлены на снижение тревожности в ситуации стресса. Механизмы психологической защиты делятся на примитивные (отрицание, проекция, регрессия) и зрелые (рационализация, гиперкомпенсация, компенсация, замещение, вытеснение). Примитивная защита является менее эффективной в борьбе со стрессом [7]. Данные литературы говорят о том, что у пациентов с атопическим дерматитом, по сравнению со здоровыми лицами, наблюдается использование примитивных механизмов защиты [8].

«Копинг» (англ. cope – «преодоление») – это способность индивида совладать с внешними стрессорами [9]. Дезадаптивными копингами также чаще всего пользуются алекситимичные личности [3].

Исполнительские функции (англ. executive functions) – когнитивная гибкость, играет важную роль в планировании, решении проблемы, способности справляться со стрессом и управлять эмоциями [10]. В литературе есть данные о том, что у пациентов с психосоматическими расстройствами присутствуют нарушения исполнительских функций [11].

Психологическая помощь (краткосрочная психодинамическая психотерапия; когнитивно-поведенческая терапия; дерматологическое образование) снижает интенсивность зуда и тяжесть течения заболевания у пациентов с атопическим дерматитом [12]. На основании анализа отечественной и зарубежной литературы нами было обнаружено, что вклад психологических и нейропсихологических показателей

в клинические проявления атопического дерматита является важным направлением для исследования в области психодерматологии, поскольку различные домены психологического функционирования оказывают дифференцированное влияние.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить ассоциированность психологических и нейропсихологических параметров с клиническими проявлениями атопического дерматита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом одномоментного поперечного исследования являлись 59 пациентов с атопическим дерматитом (35 (59%) мужчин и 24 (41%) женщины) в период обострения, которые проходили лечение в УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» г. Минска (переименован в сентябре 2021 г. в УЗ «Минский городской клинический центр дерматовенерологии») в период с 2018 по 2020 г. Формирование выборки происходило методом направленного отбора. Средний возраст в исследуемой группе пациентов с атопическим дерматитом составил 25,1 года (±7,08).

Критериями включения в исследование являлись: информированное согласие на участие в исследовании; диагноз «атопический дерматит», удовлетворяющий критериям МКБ-10; период обострения; распространенная локализация высыпаний; возраст от 18 до 60 лет; отсутствие соматических заболеваний, расстройств психотического спектра и зависимости от психоактивных веществ.

Для изучения интенсивности зуда была использована Визуально-аналоговая шкала, ВАШ (Visual Analog Scale, VAS). Данная методика представлена непрерывной шкалой в виде горизонтальной линии, на которой испытуемый должен отметить степень субъективного восприятия интенсивности своего зуда от 0 до 10.

Также в исследовании были использованы психологические и нейропсихологическая методики.

Психологические методики:

1. Для изучения эмоционального интеллекта нами был использован Опросник Дж. Маера, П. Сэловея и Д. Карузо (The Mayer – Salovey – Caruso Emotional Intelligence Test, MSCEIT 2.0). Данный опросник состоит из специальных вербальных заданий, фотографий лиц людей, пейзажей и абстрактных форм, с помощью которых изучается два основных домена эмоционального интеллекта: опытный (способность переживать и классифицировать эмоции) и стратегический (умение рассуждать об эмоциях и использовать эмоции в процессе социального взаимодействия) [4].
2. Для изучения алекситимии нами была использована Торонтская алекситимическая шкала (Toronto Alexithymia Scale-20-R, TAS-20-R). Эта методика включает в себя 20 утверждений и степени согласия с ними. Данные утверждения позволяют изучить три составляющие алекситимии: трудность идентификации чувств (ТИЧ), трудность с описанием чувств другим людям (ТОЧ) и внешне-ориентированный тип мышления (ВОМ) – тенденция к описанию телесных переживаний, нежели эмоциональных [13].
3. Для изучения механизмов психологической защиты использовался опросник Плутчика – Келлермана – Контэ «Индекс жизненного стиля» (Life Style Index, LSI). Данный опросник состоит из утверждений, которые описывают поведение,

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

реакции и чувства людей в различных ситуациях. Испытуемому следует согласиться или нет с данными утверждениями. Эта методика позволяет выявить механизмы психологической защиты: вытеснение (бессознательное забывание), отрицание (непринятие реальности), регрессия (детская реакция на стресс – плач или обиды), проекция (приписывание своих чувств другому объекту), компенсация (стремление преодолеть недостатки в существующей или иной сфере), замещение (смещение негатива на эмоционально более «слабый» объект), рационализация (стремление оправдать неприятную ситуацию), гиперкомпенсация (форма компенсации, при которой человек преуспевает в сфере, где имеется дефект, а также начинает доминировать в ней) – и общую напряженность механизмов психологический защиты [14].

4. Для изучения уровня стрессоустойчивости и социальной адаптации использовался опросник Холмса – Раге (The Holmes and Rage Stress Inventory или Social Readjustment Rating Scale, SRRS). Этот опросник состоит из пунктов, описывающих ситуации, которые могли бы стать причиной стресса в течение последнего года у испытуемого. Большая сопротивляемость стрессу (менее 150 баллов) характеризуется очень высокой стрессоустойчивостью [15].
5. Копинг-стратегии совладания со стрессом изучались при помощи опросника «Способы совладающего поведения» по Лазарусу (The Ways of Coping Checklist, R.S. Lasarus, S. Folkman). Эта методика состоит из утверждений и степеней согласия с ними. Утверждения позволяют оценить степень выраженности копинг-стратегий: конфронтация (усиление активности для изменения сложившейся ситуации), дистанцирование (сознательное отстранение от проблемы), самоконтроль (контроль над собственными действиями), поиск социальной поддержки (поиск помощи от окружающих), принятие ответственности (признание проблемы), бегство-избегание (уход от проблемы), планирование решения проблемы (стремление разобраться и решить проблему) и положительная переоценка (сохранение оптимизма) [16].
6. Соматизация изучалась при помощи Опросника соматизированных расстройств (Screening for Somatoform Symptoms, SOMS-2). Данный опросник состоит из списка различных соматических жалоб, а испытуемому следует выбрать, какие из перечисленных жалоб имели у него место в течение двух последних лет или на данный момент [17].

Нейропсихологическая методика. Исполнительские функции оценивались при помощи компьютерного варианта Висконсинского теста сортировки карточек (Wisconsin Card Sorting Test, WCST). Тест состоит из 128 карточек с изображением фигур, отличающихся по цвету, форме и количеству. В процессе исследования испытуемому предъявляются 4 «базовые» карточки и 5-я «опорная» карточка, которая может быть сходна по одному из параметров (категорий) с одной из 4 карточек: цвет, форма или количество объектов. Участнику исследования следует сопоставить карточки и определить критерий, по которому «опорная» и одна из «базовых» карточек являются сходными. Уведомление о правильности ответа выводится на экран при помощи текстового сообщения в процессе выполнения теста: «правильно» или «ошибка». Критерии, по которым «опорная» карточка может быть сходна с одной из «базовых», меняются в процессе теста время от времени. Эти изменения требуют от испытуемого быстрой перестройки (когнитивной гибкости).

Оценка результатов теста проводится по параметрам:

- Trials Administered – общее количество предъявляемых карточек (меньшее количество говорит о лучшем результате);
- Categories Completed – число законченных категорий (большее количество говорит о лучшем результате);
- Perseverative Errors – персеверативные ошибки, количество ошибок, связанных с фиксацией на прежнем задании, отражает обстоятельность мышления;
- Nonperseverative Errors – неперсеверативные ошибки, ошибки в рамках одной категории;
- Total Correct – общее количество правильных ответов;
- Total Errors – общее количество неправильных ответов;
- Failure to Maintain Set – неспособность удержать счет: испытуемый нашел правило сортировки карточек, однако не смог довести правильные решения до конца, отражает способность следовать правилам;
- Distraction Errors – ошибка, возникающая при нарушениях фиксации внимания, возникает при случайной сортировке карточек;
- Trial to Complete 1st Category – количество карточек, пройденных тестируемым для завершения первой категории, связано со способностью обучаться и с сообразительностью [18].

Обработка данных проводилась при помощи статистической платформы Jamovi, версии 1.2.22 для macOS. Нормальность распределения количественных переменных оценивалась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Исходные клинические проявления кожной патологии оценивались методом описательной статистики. Оценка ассоциированности параметров проводилась при помощи таблиц сопряженности: χ^2-критерия (The Chi-Square Test of Association) и отношения шансов (ОШ) при достоверности 95% (ДИ). Также нами был использован точный тест Фишера (Fisher exact test) для анализа частот в таблице сопряженности, если ожидаемые частоты в ячейках таблицы были <5. Статистически достоверными считались различия на уровне значимости $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлена общая характеристика клинических проявлений в исследуемой группе пациентов с атопическим дерматитом.

С учетом характера распределения данных для категоризации параметров на «высокую» и «низкую» интенсивность для соматизации был взят 81 перцентиль (%), алекситимии – 76%, ТОЧ – 80%, проекции – 29%, рационализации – 83%, опытного домена – 75%, неперсеверативных ошибок – 59%, рационализации – 36%, количества карточек, пройденных для завершения 1-й категории, – 31%, вытеснения – 70%, компенсации – 70%, персеверативных ошибок – 67%, стрессоустойчивости – 33%, гиперкомпенсации – 37%, использования эмоций в решении проблемы – 55%, понимания и анализа эмоций – 65%, опытного домена – 42%, конфронтации – 40%. Количество госпитализаций было категоризировано по 25% на «малое» и «большое».

По медиане на «высокую» и «низкую» интенсивность были категоризированы: интенсивность зуда, ТИЧ, отрицание, общая напряженность механизмов психологических защит, использование эмоций в решении проблемы. Общее количество обострений было категоризировано на «много» и «мало», длительность последней

Таблица 1
Общая характеристика клинических проявлений пациентов с атопическим дерматитом

Параметр		Всего, N=59 (46,8%)	Мужчины, n=35 (59%)	Женщины, n=24 (41%)
Наследственность по кожной патологии, n (%)	Да	16 (27%)	11 (31%)	5 (21%)
	Нет	43 (73%)	24 (69%)	19 (79%)
Сроки прогрессирования, n (%)	Быстро (дни)	30 (51%)	15 (50%)	15 (50%)
	Медленно (недели)	29 (49%)	20 (68%)	9 (32%)
Количество обострений, Me (25–75%)		14 (4–21%)	20 (10–23%)	4 (2–15%)
Количество госпитализаций, Me (25–75%)		2 (1–4%)	2 (1–3%)	2 (1–4%)
Количество госпитализаций за последний год, Me (25–75%)		1 (1–1%)	1 (1–1%)	1 (1–2%)
Сроки последней ремиссии (месяцы), Me (25–75%)		3 (1–13%)	3 (1–6%)	9 (0,7–36%)
Причины обострения, n (%)	Стресс	45 (76%)	23 (51%)	22 (49%)
	Другое	14 (24%)	12 (85%)	2 (15%)
Поражение половых органов и складок, n (%)	Да	5 (8%)	1 (20%)	4 (80%)
	Нет	54 (92%)	34 (63%)	20 (37%)
Интенсивность зуда, Me (25–75%)		5 (4–7,5%)	5 (4–7%)	5 (5–8%)
Избавляется от зуда, n (%)	Расчесывает до появления кровотечения	38 (64%)	20 (52%)	18 (48%)
	Другое	21 (36%)	15 (71%)	6 (29%)
Улучшение процесса (дни), Me (25–75%)		4 (3–5%)	4 (3–7%)	3 (3–4%)
Сезонность	Да	43 (73%)	29 (67%)	14 (33%)
	Нет	16 (27%)	6 (37%)	10 (63%)
Аллергологический анамнез	Да	39 (66%)	26 (66%)	13 (34%)
	Нет	20 (34%)	9 (45%)	11 (55%)
Поражение волосистой части головы	Да	47 (70%)	28 (76%)	19 (63%)
	Нет	20 (30%)	9 (24%)	11 (37%)
Поражение открытых участков тела	Да	61 (91%)	33 (89%)	28 (93%)
	Нет	6 (9%)	4 (11%)	2 (7%)
Высыпания на лице	Да	23 (34%)	11 (30%)	12 (40%)
	Нет	44 (66%)	26 (70%)	18 (60%)

Table 1
Atopic dermatitis: clinical features

Clinical features		Total, N=59 (46.8%)	Male, n=35 (59%)	Female, n=24 (41%)
Hereditary background n (%)	Yes	16 (27%)	11 (31%)	5 (21%)
	No	43 (73%)	24 (69%)	19 (79%)
Rapidity of disease progression n (%)	Fast (days)	30 (51%)	15 (50%)	15 (50%)
	Slow(weeks)	29 (49%)	20 (68%)	9 (32%)
Relapses, Me (25–75%)		14 (4–21%)	20 (10–23%)	4 (2–15%)
Hospitalizations, Me (25–75%)		2 (1–4%)	2 (1–3%)	2 (1–4%)
Hospitalizations (for the last year), Me (25–75%)		1 (1–1%)	1 (1–1%)	1 (1–2%)
Last remission (month), Me (25–75%)		3 (1–13%)	3 (1–6%)	9 (0.7–36%)
Relapse triggers n (%)	Stress	45 (76%)	23 (51%)	22 (49%)
	Other	14 (24%)	12 (85%)	2 (15%)

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Table 1 end

Genital rashes n (%)	Yes	5 (8%)	1 (20%)	4 (80%)
	No	54 (92%)	34 (63%)	20 (37%)
Itch intensity, Me (25–75%)		5 (4–7.5%)	5 (4–7%)	5 (5–8%)
Itch management n (%)	Scratching till it bleeds	38 (64%)	20 (52%)	18 (48%)
	Other	21 (36%)	15 (71%)	6 (29%)
Improvement (days), Me (25–75%)		4 (3–5%)	4 (3–7%)	3 (3–4%)
Seasonality	Yes	43 (73%)	29 (67%)	14 (33%)
	No	16 (27%)	6 (37%)	10 (63%)
Allergic anamnesis	Yes	39 (66%)	26 (66%)	13 (34%)
	No	20 (34%)	9 (45%)	11 (55%)
Scalp rashes	Yes	47 (70%)	28 (76%)	19 (63%)
	No	20 (30%)	9 (24%)	11 (37%)
Rash on the visible parts of the body	Yes	61 (91%)	33 (89%)	28 (93%)
	No	6 (9%)	4 (11%)	2 (7%)
Facial rash	Yes	23 (34%)	11 (30%)	12 (40%)
	No	44 (66%)	26 (70%)	18 (60%)

ремиссии была категоризирована на «короткую» и «длительную», скорость разрешения процесса – «быстро» и «медленно».

Причина обострения была категоризирована на «стресс» и «другое» (нарушение диеты, простудное заболевание, алкоголь); избавление от зуда – «травматическое» (расчесывает высыпания до появления кровотечения) или «другое» (терпит, принимает лекарство, использует мазь/лосьон); прогрессирование заболевания – «быстро» (дни) и «медленно» (недели); поражение волосистой части головы – «есть» и «нет».

В результате исследования было выявлено, что нарушения эмоциональной осведомленности увеличивают шансы более сильной интенсивности зуда и большего количества обострений. По данным литературы, возможно, это связано с тем, что отсутствие способности отличать эмоции от телесных ощущений приводит к усилению неприятных чувств в теле под влиянием стресса вследствие неразрешенного конфликта [3]. В свою очередь, нами было выявлено, что лучшая эмоциональная осведомленность ассоциирована с более длительным периодом последней ремиссии.

Помимо этого, дезадаптивные копинг-стратегии ассоциированы с тем, что причиной обострения заболевания является стресс, чему в клинической реальности соответствует большая замедленность разрешения кожного процесса.

Примитивные механизмы психологической защиты связаны с сильной интенсивностью зуда, травматичным способом избавления от зуда (расчесывает высыпания до появления кровотечения) и большим количеством обострений. Сильная напряженность механизмов психологических защит ассоциирована с большим количеством обострений. Это в свою очередь, возможно, связано с тем, что интенсивное использование механизмов психологических защит может приводить к дезадаптивному поведению, которое усугубляет существующие трудности в жизни пациента при наличии постоянного стресса [7] и, как следствие, приводит к более частым обострениям.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 2
Выраженность компонентов психосоматического реагирования относительно клинических проявлений атопического дерматита (методики: MSCEIT v. 2.0, TAS-20-R, LSI, SRRS, Опросник Лазаруса, SOMS-2 и WCST)

Методика	Показатель и его значение	ОШ (±95% ДИ)	Статистическая значимость значений	Клиническая характеристика атопического дерматита
Опросник Лазаруса	Планирование решения проблемы ≤12	3,60 (1,02–12,6)	χ^2=4,24; p=0,039	Стресс как причина обострения
MSCEIT v. 2.0	Опытный домен ≤0,47	4,33 (1,2–15,53)	p=0,024	Сильная интенсивность зуда (≥5)
TAS-20-R	Алекситимия ≥55	6,04 (1,47–24,8)	p=0,013	
	ТИЧ ≥16	3,25 (1,11–9,45)	χ^2=4,80; p=0,028	
	ТОЧ ≥17	5,80 (1,11–30,2)	p=0,036	
LSI	Рационализация ≥60	5,80 (1,11–30,2)	p=0,036	
MSCEIT v. 2.0	Количество карточек, пройденных тестируемым для завершения 1-й категории, ≥20	3,78 (1,28–11,1)	χ^2=6,05; p=0,014	
LSI	Отрицание ≥36	4,40 (1,33–14,5)	χ^2=6,33; p=0,012	Для избавления от зуда расчесывает высыпания до крови
	Рационализация ≥35	3,75 (1,21–11,5)	χ^2=5,50; p=0,019	
WCST	Неперсеверативные ошибки ≥22	4,72 (1,34–16,7)	χ^2=6,32; p=0,012	
	Количество карточек, пройденных тестируемым для завершения 1-й категории, ≥15	3,08 (1,00–9,44)	χ^2=4,01; p=0,045	
LSI	Вытеснение ≥40	7,66 (1,56–25,8)	χ^2=7,66; p=0,006	Большое количество обострений ≥14
	Компенсация ≥40	6,35 (1,56–25,8)	p=0,007	
	Общая напряженность механизмов психологических защит ≥34	3,31 (1,13–9,69)	χ^2=4,9; p=0,027	
MSCEIT v. 2.0	Использование эмоций в решении проблемы ≤0,428	3,282 (1,129–9,54)	χ^2=4,91; p=0,027	
WCST	Персеверативные ошибки ≥18	3,25 (1,02–10,3)	χ^2=4,16; p=0,041	
SRRS	Стрессоустойчивость ≥180	11,077 (2,733–44,893)	p=<0,001	Быстрое прогрессирование заболевания (дни)
LSI	Гиперкомпенсация ≥15	3,24 (1,02–9,83)	χ^2=4,47; p=0,035	Большое количество госпитализаций ≥1
MSCEIT v. 2.0	Использование эмоций для решения проблемы ≥0,435	3,20 (1,10–9,34)	χ^2=4,66; p=0,031	Последняя ремиссия (месяцы) ≥3
	Понимание и анализ эмоций ≥0,450	3,85 (1,24–11,9)	χ^2=5,74; p=0,017	
	Опытный домен ≥0,452	3,67 (1,21–11,1)	χ^2=5,51; p=0,019	
	Общий балл эмоционального интеллекта ≥0,4	4,53 (1,51–13,6)	χ^2=7,59; p=0,006	

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Окончание таблицы 2

Опросник Лазаруса	Конфронтация ≤7	5,056 (1,553–16,46)	χ^2=7,79; p=0,005	Скорость разрешения процесса (дни) ≥4
SOMS-2	Соматизация ≥15	4,88 (1,166–20,44)	χ^2=5,26; p=0,030	Поражение волосистой части головы
LSI	Рационализация ≥42	4,42 (1,057–18,48)	p=0,042	

Table 2
The degree of expression of psychological and neuropsychological characteristics in relation to the clinical features of atopic dermatitis (methods: MSCEIT v. 2.0, TAS-20-R, LSI, SRRS, The Ways of Coping Checklist, SOMS-2 и WCST)

Methods	Psychological and neuropsychological characteristics	Odds ratio (±95% Confidence Interval)	Statistical significance	Atopic dermatitis: clinical features
The Ways of Coping Checklist	Planful problem-solving ≤12	3.60 (1.02–12.6)	χ^2=4.24; p=0.039	Relapse trigger: stress
MSCEIT v. 2.0	Experiental ≤0.47	4.33 (1.2–15.53)	p=0.024	Severe itch intensity (≥5)
TAS-20-R	Alexithymia ≥55	6.04 (1.47–24.8)	p=0.013	
	Difficulty indentifying feeling ≥16	3.25 (1.11–9.45)	χ^2=4.80; p=0.028	
	Difficulty describing feeling ≥17	5.80 (1.11–30.2)	p=0.036	
LSI	Rationalization ≥60	5.80 (1.11–30.2)	p=0.036	
MSCEIT v. 2.0	Trial to Complete 1st Category ≥20	3.78 (1.28–11.1)	χ^2=6.05; p=0.014	
LSI	Denial ≥36	4.40 (1.33–14.5)	χ^2=6.33; p=0.012	Scratching until it bleeds
	Rationalization ≥35	3.75 (1.21–11.5)	χ^2=5.50; p=0.019	
WCST	Nonperseverative errors ≥22	4.72 (1.34–16.7)	χ^2=6.32; p=0.012	
	Trial to Complete 1st Category ≥15	3.08 (1.00–9.44)	χ^2=4.01; p=0.045	
LSI	Repression ≥40	7.66 (1.56–25.8)	χ^2=7.66; p=0.006	Relapses ≥14
	Compensation ≥40	6.35 (1.56–25.8)	p=0.007	
	Psychological defense mechanisms intensity ≥34	3.31 (1.13–9.69)	χ^2=4.9; p=0.027	
MSCEIT v. 2.0	Solving problems with emotion ≤0.428	3.282 (1.129–9.54)	χ^2=4.91; p=0.027	
WCST	Perseverative errors ≥18	3.25 (1.02–10.3)	χ^2=4.16; p=0.041	
SRRS	Stress resistance ≥180	11.077 (2.733–44.893)	p=<0.001	Rapid disease progression (days)
LSI	Hypercompensation ≥15	3.24 (1.02–9.83)	χ^2=4.47; p=0.035	Hospitalizations ≥1

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Table 2 end

MSCEIT v. 2.0	Solving problem with emotion ≥0.435	3.20 (1.10–9.34)	χ^2=4.66; p=0.031	Last remission (month) ≥3
	Understanding emotions ≥0.450	3.85 (1.24–11.9)	χ^2=5.74; p=0.017	
	Experiental ≥0.452	3.67 (1.21–11.1)	χ^2=5.51; p=0.019	
	Emotional intelligence: total score ≥0.4	4.53 (1.51–13.6)	χ^2=7.59; p=0.006	
The Ways of Coping Checklist	Confrontive coping ≤7	5.056 (1.553–16.46)	χ^2=7.79; p=0.005	Improvement (days) ≥4
SOMS-2	Somatization ≥15	4.88 (1.166–20.44)	χ^2=5.26; p=0.030	Scalp rashes
LSI	Rationalization ≥42	4.42 (1.057–18.48)	p=0.042	

Низкая стрессоустойчивость увеличивает шансы быстрого прогрессирования заболевания (в течение нескольких дней). С соматизацией ассоциировано наблюдение по более частой встречаемости поражения волосистой части головы.

Нарушения в исполнительских функциях (обстоятельность мышления) увеличивает шансы большего количества обострений и того, что для избавления от зуда пациент будет расчесывать до крови свои высыпания. Более того, когнитивная гибкость (способность обучаться и быть сообразительным) не спасает пациентов от наличия сильной интенсивности зуда, травматичного способа избавления от зуда (расчесывает высыпания до появления кровотечения) и большого количества обострений.

Полученные данные о вкладе психологических и нейропсихологических показателей в клинические характеристики атопического дерматита представлены в табл. 2.

■ ВЫВОДЫ

1. Исследованные психологические показатели (нарушение эмоциональной осведомленности, примитивные механизмы психологической защиты, дезадаптивные копинг-стратегии, высокий уровень соматизации, низкая стрессоустойчивость) и нарушения исполнительских функций (обстоятельность мышления) увеличивают шансы более тяжелого клинического проявления и течения атопического дерматита, что свидетельствует о психосоматической природе данной патологии кожи.
2. Наличие когнитивной гибкости (сообразительность и обучаемость) не спасает пациентов от достаточно тяжелой клинической картины заболевания (наличие более тяжелой интенсивности зуда) и травматичных способов избавления от зуда (расчесывает высыпания до появления кровотечения).
3. Полученные результаты указывают на то, что лечение пациентов с атопическим дерматитом обязательно должно проводиться в сопровождении таких специалистов, как психотерапевт и психолог, с целенаправленным фокусом влияния на домены психологического конструкта.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало, что оценка индивидуальной выраженности психологических и нейропсихологических параметров, представленных в исследовании, у конкретного пациента сможет помочь определить вклад данных показателей в клинические проявления болезни пациента с атопическим дерматитом и будет способствовать реализации своевременных профилактических мер и адекватной медико-психологической помощи при данной патологии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kimball C.P. (1978) Diagnosing Psychosomatic Situations *Clinical Diagnosis of Mental Disorders,* pp. 677–708.
2. Griffith J.L. (1998) Disorders of Affect Regulation: Alexithymia in Medical and Psychiatric Illness *Psychosomatics*, vol. 39, no 6, 359 p.
3. Tominaga T., Choi H., Nagoshi Y., Wada Y., Fukui K. (2013) Relationship between alexithymia and coping strategies in patients with somatoform disorder *Neuropsychiatr Dis Treat,* vol. 10, pp. 55–62.
4. Sergienko E., Vetrova I. (2010) *The Mayer – Salovey – Caruso Test «Emotional intelligence» (MSCEIT v. 2.0), manual.* Moscow: «Institute of Psychology RAS», 175 p. (in Russian)
5. Mikolajczak M., Roy E., Luminet O, Fillée C., Timary P. (2007) The moderating impact of emotional intelligence on free cortisol responses to stress *Psychoneuroendocrinology,* vol. 32, no 8–10, pp. 1000–1012.
6. Sternberg R.J. (2012) The triarchic theory of successful intelligence Contemporary intellectual assessment: Theories, tests, and issues, pp. 156–177.
7. Cramer P. (2015) Understanding defense mechanisms *Psychodyn Psychiatry,* vol. 43, no 4, pp. 523–552.
8. Biletskaya M., Golikova M. (2019) Zaschitno-sovladajuschee povedenie muzhchia I zhenschin s atopicheskim dermatitom [Defensive-coping behaviour of patients with atopic dermatitis]. *Klinicheskaya psihologiya,* vol. 10, no 6, pp. 79–84.
9. Suhova E. (2014) Poniatie "koping-strategii" i primer asocialnih coping-strategij [Coping strategies definition and asocial coping-strategies] *Prikladnava juridicheskaja psihologija*, no 1, pp. 76–83.
10. Blair C. (2017) Educating executive function *Whiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, vol. 8, no 1–2, pp. 1–9.
11. Triverdi J.K. (2006) Cognitive deficits in psychiatric disorders: current status *Indian J Psychiatry*, vol. 48, no 1, pp. 10–20.
12. Chida Y., Steptoe A., Hirakawa N., Sudo N., Kubo C. (2007) The effects of psychological intervention on atopic dermatitis. A systematic review and meta-analysis *Int Arch Allergy Immunol,* vol. 144, no 1, pp. 1–9.
13. Starostina E., Taylor G.D., Quilty L., Bobrov A., Moshnyaga E., Puzyrev N., Bobrov M., Ivashkina M., Krivchikova M., Shavrikova E., Bagby R.M. (2010) Torontskaya shkala alexithymia (20 punktov): validizacija russkojazichnoj versii na viborke terapevticheskih bolnih [A new 20-item version of the Toronto alexithymia scale: validation of the russian language translation in a sample of medical parents]. *Sotsialnaya I klinicheskaja psihiatrija,* vol. 22, no 3, pp. 31–38.
14. Krot A. (2015) *Mehanizmi psihologicheskoy zaschiti: uchebno-metodicheskoe posobie* [Psychological defense mechanisms: teaching manual], 22 p. (in Russian)
15. Holmes H.H., Rahe R.H. (1967) The Social Reajustment Scale *J. Psychosom. Res.*, vol. 11, no 2, pp. 215–218.
16. Bituzkaya E. (2015) *Oprosnik sposobov kopinga: uchebno-metodicheskoe posobie* [The ways of coping questionnaire: teaching manual], 80 p. (in Russian)
17. Hiller W., Janca A. (2003) Assessment of somatoform disorders: a review of strategies and instruments *Acta Neuropsychiatria,* no 15, pp. 167–179.
18. Nyhus E., Barceló F. (2009) The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update *Brain and Cogn.*, vol. 71, no 3, pp. 437–451.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.1.012
УДК 616.5-007.23-079.4

Алиев А.Ш.[1], Мухамедов Б.И.[2], Колдарова Э.В.[3]
[1] Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан
[2] Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан
[3] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии, Ташкент, Узбекистан

К вопросу о дифференциальной диагностике псевдосаркомы и саркомы Капоши (клинический случай)

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала – Алиев А.Ш.; обработка, написание текста – Колдарова Э.В.; редактирование, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования – Мухамедов Б.И.

Подана: 08.02.2022
Принята: 11.03.2022
Контакты: venera@recipe.by

Резюме

В статье представлены литературные данные по саркоме Капоши: описаны основные формы, клинические проявления, трудности и алгоритм диагностики. Подробно освещены критерии дифференциального диагноза саркомы и псевдосаркомы Капоши. Представлен клинический случай развития псевдосаркомы Капоши типа Мали у пациента 74 лет.
Ключевые слова: саркома Капоши, дифференциальная диагностика, псевдосаркома Капоши, клинический случай

Aliev A.[1], Mukhamedov B.[2], Koldarova E.[3]
[1] Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan
[2] Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan
[3] Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan

On the Issue of differential Diagnosis of Pseudosarcoma and Kaposi's Sarcoma (Clinical Case)

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: the concept and design of the study, collection of material – Aliyev A.; processing, writing the text – Koldarova E.; editing, final approval of the version of the article for publication – Mukhamedov B.

Submitted: 08.02.2022
Accepted: 11.03.2022
Contacts: venera@recipe.by

Abstract

The article presents the literature review on Kaposi's sarcoma – the main forms, clinical manifestations, difficulties and diagnostic algorithm are described. Criteria for differential

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

diagnosis of Kaposi's sarcoma and pseudosarcoma are covered in detail. The paper presents the clinical case of Pseudosarcoma Kaposi Mali type of patient at age of 74 years.
Keywords: Kaposi's sarcoma, differential diagnosis, Kaposi's pseudosarcoma, clinical case

Саркома Капоши (СК) – иммунозависимый дерматоз, обусловленный пролиферативными изменениями клеток эндотелия, в гистогенезе которого принимают участие как эндотелиоциты, так и околососудистые клетки, являющиеся полипотентными в отношении опухолевого роста [1, 2]. Частота встречаемости СК варьирует в разных географических областях от 0,14 до 10,5 на 1 млн населения [3]. До появления СПИДа случаи СК наблюдались редко. Несмотря на то, что в настоящее время СК чаще встречается у лиц со СПИДом, ее частота в общей популяции также растет. Этот факт во многом обусловлен ростом иммуносупрессивной терапии при различных аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном артрите, системной красной волчанке, пузырчатке), приводящей к развитию вторичного иммунодефицита.

Этиология и патогенез СК до сих пор остаются дискутабельными. СК относится к обширной группе ангиоматозов, исходящих из полипотентных сосудистых клеток [4]. Установлена роль герпес-вируса 8-го типа (Human herpes virus 8 types) при всех клинических вариантах СК [5]. Вирус HHV-8 обладает наибольшей тропностью к сосудистым и лимфатическим эндотелиальным клеткам, а также к различным видам гемопоэтических клеток, моноцитам. Другой возможной локализацией вируса является предстательная железа. Восприимчивость к HHV-8 увеличивается при иммуносупрессии различного генеза, чем, возможно, и обусловлены клинические разновидности СК [6]. Роль HHV-8 при СК подтверждается выявлением в очагах поражения интерферонов, синтез которых повышается инфицированными вирусом клетками [7, 8]. Считают, что этот вирус может вызывать мутации генома, контролирующего клеточный цикл, в частности пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов, приобретающих веретенообразную форму. Об этом свидетельствует и иммунореактивность веретенообразных клеток к антигену CD34 – специфичному маркеру эндотелия, участвующему в активном ангиогенезе. Несмотря на то что веретенообразные клетки при СК секретируют макромолекулы, специфичные для базальных мембран кровеносных капилляров (фибронектин, ламинин, коллаген типа IV), представлены веские доказательства их лимфатической эндотелиальной дифференцировки (отсутствие HLA-DRIa и кислой фосфатазы, высокая активность 5-нуклеотидазы). Таким образом, остается открытым вопрос о том, являются ли клетки при СК производным эндотелия кровеносных или лимфатических капилляров [8–10]. Молекулярно-биологическими исследованиями показана роль определенных цитокинов: интерлейкина-6 (IL-6), фактора роста фибробластов (3FGF), трансформирующего фактора роста (TGFp) в неоангиогенезе при СК, а при ВИЧ-ассоциированной СК – еще и онкостатина М, который продуцируется макрофагами и активированными Т-лимфоцитами [7, 8]. Считают, что инфильтрация очагов кожи лимфоцитами косвенно подтверждает участие иммунной системы в ответ на контакт антигена (вируса) с клетками-мишенями организма.

Клинически выделяют три стадии СК:

1. Пятнистая – проявляется отдельными красновато-синюшными или красновато-бурыми пятнами неправильных очертаний диаметром 1–5 см с гладкой поверхностью.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

2. Папулезная – представлена узелками сферической формы, плотноэластической консистенции, розовой или красно-синюшной с коричневатым оттенком окраски диаметром 2–10 мм. Узелки располагаются изолированно, но сгруппированно.
3. Опухолевая – характеризуется образованием узлов красно-синюшного или синюшно-буроватого цвета диаметром 1–5 см с гладкой поверхностью [1].

СК нередко сопровождается отеком пораженной конечности, обусловленным лимфостазом. Многоочаговость, распространенность и симметричность высыпаний являются важной особенностью СК [11], хотя имеются свои особенности клинических проявлений в зависимости от типа СК (табл. 1).

Диагностика СК основывается на клинических особенностях заболевания, результатах гистологического исследования, выявления вируса HHV-8.

Критерии диагностики:

1. Анализ анамнеза: длительное бессимптомное течение; наличие онкопроцесса и/или проведение супрессивной терапии (химио- или лучевой), или длительной глюкокортикостероидной терапии (в связи с ревматоидным артритом, пузырчаткой, бронхиальной астмой и др.).

Таблица 1
Сравнительный анализ особенностей клинических вариантов саркомы Капоши
Table 1
Comparative analysis of the features of clinical variants of Kaposi's sarcoma

Вариант СК	Особенности сыпи	Локализация	Поражения внутренних органов	Прогноз
Классический	Пятна, узелки, бляшки, узлы	Кисти, стопы, предшествующий плотный отек, диссеминация «снизу вверх»	Позднее бессимптомное	Медленное прогрессирование, 10–15 лет
Эпидемический	Пятна, узелки, бляшки, узлы, ботриомикомы	Полость рта, ушных раковин, носа, диссеминация «сверху вниз», расположение вдоль линий Лангера	Часто	Без антиретровирусной терапии 2 мес. – 5 лет (в среднем 18 мес.)
Иммуносупрессивный	Пятна, узелки, бляшки, узлы	Кисти, стопы, реже диссеминированные	Иногда	Возможен регресс после окончания супрессивной терапии
Эндемичные типы				
Узловатый	Узлы, папулы	Нижние конечности	Редко	Аналогично классической СК
Агрессивный	Узлы с экзофитным ростом	Чаще на конечностях	Иногда	Прогрессирующее течение, множество узлов, инвазивный рост, деструкция подлежащих тканей (мышц, костей), выживаемость 5–8 лет
Диссеминированный	Узлы	Диссеминированные	Иногда	Внезапное прогрессирование, инвазивный рост, 3–5 лет
Лимфаденопатический	Редко	Минимальная	Всегда	Внезапное прогрессирование, 2–3 года

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

2. Анализ результатов осмотра: характерная локализация (стопы, голени, киста и др.), многоочаговость, распространенность и симметричность поражения и полиморфизм сыпи, характерные цвет и контуры очага, при диаскопии – коричневато-серая гамма цветов.
3. Результаты гистологического исследования: на ранней стадии – пролиферация сосудов дермы и воспалительная реакция, напоминающая грануляционную ткань, гиперплазия эндотелиальных клеток; эритроцитарные экстравазаты, отложения гемосидерина в дерме; на поздних стадиях – ангиоматозные и фибробластические очаги с пучками веретенообразных клеток, переплетающихся в разных направлениях.
4. Анализ клинико-лабораторного обследования: ультразвуковое исследование паренхиматозных органов (печени, селезенки, поджелудочной железы, почек, предстательной и щитовидной желез), рентгенологическое исследование легких и костной системы.
5. Исключение ВИЧ-инфекции [5].

Дифференциальную диагностику СК проводят преимущественно с псевдосаркомой Капоши, у некоторых пациентов – с саркоидозом, красным плоским лишаем, грибовидным микозом, гемосидерозом, гемангиомой, экземой и др. [2, 12–14].

Псевдосаркома Капоши (псевдоСК) (синоним – акроангиодерматит) – это доброкачественная сосудистая гиперплазия с преимущественным поражением нижних конечностей, которая по клиническим и гистологическим проявлениям напоминает саркому Капоши. Характеризуется появлением пятен и папул на коже стоп и голеней, которые постепенно превращаются в бляшки красно-фиолетового или синюшного цвета [15]. Является отдельной нозологической формой поражения кожи с совершенно другим сосудистым генезом и требует иной лечебно-диагностической тактики [1, 4, 16].

На сегодняшний день выделяют 2 типа псевдоСК, характеризующихся хроническим заболеванием нижних конечностей (табл. 2):

1. Тип Мали – впервые описал в 1965 г. Mali, чаще болеют мужчины 40–50 лет. Наряду с высыпаниями, клинически схожими с СК, отмечаются множественные пигментно-пурпурозные пятна, размерами с ладонь, иногда болезненные, могут уплотняться с образованием инфильтративно-бляшечных очагов и изъязвляться с образованием трофических язв. Часто наблюдается сетчатая пигментация кожи в области лодыжек, голеней, пальцев стоп.
2. Тип Стюарта – Блюфарба – впервые описан в 1967 г., обусловлен врожденной артериовенозной недостаточностью из-за множественных артериовенозных фистул (пороки развития сосудов). Дебютирует, как правило, в молодом возрасте, нередко после травмы, часто сопровождается варикозным расширением вен, увеличением объема и удлинением всей конечности. Высыпания схожи с СК, но обычно унилатеральные, на поверхности их могут быть папилломатозные разрастания, изъязвления, субъективно отмечается болезненность. При артерио- и флебографии выявляют ангиодисплазию с множественными артериовенозными шунтами (фистулами).

Таким образом, приведенные результаты особенностей проявлений различных форм СК и псевдоСК показывают важность соблюдения принципа комплексного и междисциплинарного подхода к проблеме диагностики и лечения редких и атипичных дерматозов, включающего критический анализ анамнеза, осмотр всего кожного

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 2
Дифференциально-диагностические симптомы саркомы Капоши и псевдосаркомы Капоши [3]
Table 2
Differential diagnostic symptoms of Kaposi's sarcoma and Kaposi's pseudosarcoma [3]

Параметр	Саркома Капоши	Псевдосаркома Капоши	
		тип Мали	тип Стюарта – Блюфарба
Общая характеристика, этиология	Бластоматозное системное многоочаговое заболевание сосудистого генеза с поражением кожи, слизистых, лимфатических узлов и внутренних органов	Сосудистое заболевание, обусловленное нарушением венозного кровообращения	Хроническое заболевание нижних конечностей, в основе которого лежит порок эмбрионального развития – наличие врожденных артериовенозных фистул
Клинико-морфологические проявления	Пятна, узелки, узлы, бляшки; цвет первичных морфологических элементов – розово-синюшный, пурпурозный, фиолетовый; вторичные морфологические элементы – эрозии	Пятна, бляшки; цвет первичных морфологических элементов – синюшно-коричневатые; вторичные морфологические элементы – язвы	Отек пораженной конечности; пятна, узелки, бляшки; цвет первичных морфологических элементов – синюшно-коричневый; вторичные морфологические элементы – язвы, папилломатозные разрастания
Локализация	Любой участок кожи и слизистых, в том числе стопа (подошвенная, латеральная, тыльная поверхности)	Тыльная поверхность стопы	Нижняя треть голени, латеральная и тыльная поверхности стопы
Симметричность высыпаний	Симметричные	Чаще симметричные	Односторонние
Возраст	50–60 лет	Старше 40–50 лет	20–30 лет
Варикозное расширение вен голеней	Чаще нет	Обеих голеней	Одностороннее
Отек голеней, стоп	Может быть	Нет	Редко
Гипертермия кожи в области высыпаний	Нет	Нет	Температура повышена на 1–2 °C
Субъективные ощущения	Небольшая болезненность	Болезненность в инфильтратах	Болезненность при ходьбе
Динамика	Несколько недель, месяцев	Медленная	Редко 2–3 года
Иммуногистохимическое исследование: пероксидазная реакция с антителами к CD34	Определяется в эндотелиальных и периваскулярных веретенообразных клетках	Отсутствует в периваскулярных клетках	Отсутствует в периваскулярных клетках
Патогистология	В очаге поражения определяется большое количество сосудов, находящихся в различных стадиях дифференцировки. Многие тонкостенные сосуды резко расширены и переполнены кровью, образуют лакуны типа «кровяных озер». Между веретенообразными клетками видны свободно лежащие эритроциты	Пролиферация капилляров, экстравазация эритроцитов, отложения гемосидерина, между сосудами – прослойки волокнистой соединительной ткани с преобладанием фибробластов	

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Окончание таблицы 2

Лечение	Цитостатики, рентгенотерапия, препараты интерферона, криотерапия жидким азотом	Лечение основного заболевания – хронической венозной недостаточности	Тугое бинтование, применение ангиопротекторов, хирургическое – склерозирование
Прогноз	Неблагоприятный	Благоприятный	Благоприятный

покрова и доступных слизистых, комплексное обследование, включающее гистологическое исследование биоптата пораженной кожи. Эффективность терапии и прогноз течения дерматоза во многом зависят от своевременности установления диагноза и проведения противоэпидемических мероприятий по показаниям.

Клинический случай. Пациент Р. 74 лет, обратился в частную клинику SAMO clinic (Ташкент) с жалобами на высыпания в области левой голени, а также высыпания на груди, животе и обеих верхних конечностях. Из анамнеза: считает себя больным в течение последних 2 лет, со слов, заболевание началось с маленького пятна на левой голени (связывает с травмой левой голени в результате автокатастрофы). Обращался к дерматологу по месту жительства и получал лечение по поводу экземы, эффекта не отмечал. Постепенно процесс распространился по всей левой голени и передней части стопы. Отметил появление высыпания на теле в течение последних 2 недель, что послужило причиной обращения за консультацией.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое. Температура тела 36,6 °С. Видимые слизистые оболочки обычной окраски, свободны от высыпания. АД – 140/80 мм рт. ст. Пульс 74 уд. в мин. При сравнительной перкуссии легких звук ясный, легочный. При аускультации дыхание везикулярное, хрипы не прослушиваются. Язык обложен беловатым налетом, влажный. Живот симметричный, активно участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень увеличена, выходит из-под края реберной дуги на 2 см. Селезенка пальпаторно не определяется. Стул оформленный, 1 раз в сутки.

Кожно-патологический процесс носит хронический распространенный воспалительный несимметричный характер. Локализован на коже левой голени, животе, груди, обеих верхних конечностях. На коже левой голени, на передней поверхности лодыжки отмечаются пятна, папулы и бляшки синюшно-коричневого цвета диаметром от 1,5 до 20 см с четкими границами. В некоторых местах отмечается мелкопластинчатое шелушение. По периферии очагов петехиальная сыпь диаметром от 0,2 до 0,5 см (рис. 1).

На коже груди, живота, спины, обеих верхних конечностях отмечаются инфильтративные пятна, папулы бледно-розового цвета диаметром от 0,8 до 1 см с четкими границами. На поверхности папул отмечается мелкопластинчатое шелушение. Вызывается симптом облатки (рис. 2). Субъективных ощущений нет. Дермографизм красный.

Биохимический и общий анализ крови – без особенностей, в ОАМ – оксалаты ++; анализ на ВИЧ отрицательный.

Результат патогистологического исследования с кожи левой голени: в препарате визуализируются ортокераты с роговыми инвагинациями и роговыми пробками. Акантоз, базальный слой перегружен пигментом, в дерме пролиферация сосудов (капилляров), периваскулярная инфильтрация, базофильная дегенерация коллагеновых волокон, пролиферация фибробластов, выпадение пигмента, скопление

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

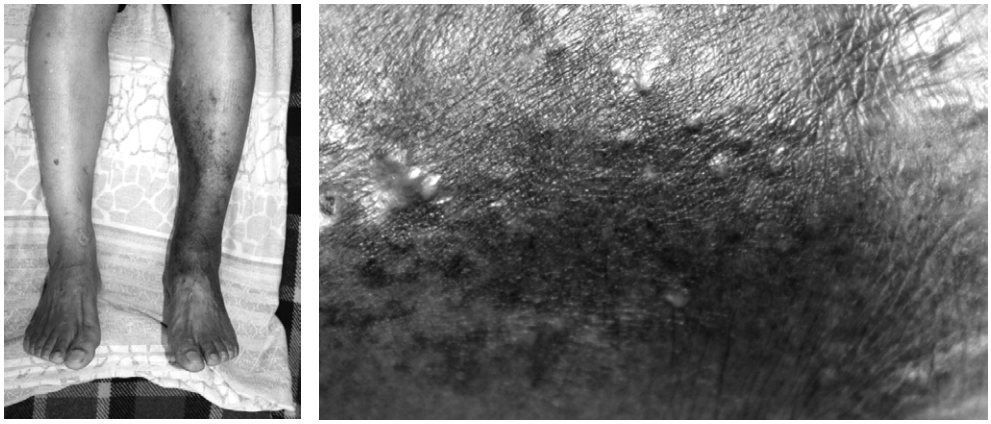


Рис. 1. Пациент Р. Пятна, папулы и бляшки синюшно-коричневого цвета диаметром от 1,5 до 2,0 см с четкими границами на коже левой голени
Fig. 1. Patient R. Spots, papules and plaques of bluish-brown color, with a diameter of 1.5 to 2.0 cm with clear boundaries on the skin of the left leg

сидерофагов вокруг сосудов. Придатки кожи не определяются. Данная патоморфологическая картина характерна для акроангиодерматита (рис. 3).

Результат патогистологического исследования с кожи живота: в препарате отмечается гиперкератоз, местами отслойка рогового слоя. Неравномерный акантоз с уплощением эпидермальных отростков. Базальный слой перегружен пигментом. В дерме периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация (выраженная). Стенки сосудов отечны, просвет их сужен. Придатки кожи не определяются. Данная патоморфологическая картина характерна для парапсориаза (рис. 4).

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей: слева подвздошные, бедренные и подколенная вены тромбированы, проходимы, тромбы организованные, фиксированные – признаки неполной реканализации – около 70–80% просвета вен

A **B**

Рис. 2. Пациент Р. А – инфильтративные пятна, папулы бледно-розового цвета диаметром от 0,8 до 1 см с четкими границами на коже туловища. В – симптом облатки
Fig. 2. Patient R. A – Infiltrative spots, pale pink papules, 0.8 to 1 cm in diameter with clear boundaries on the skin of the body. B – wafer's symptom

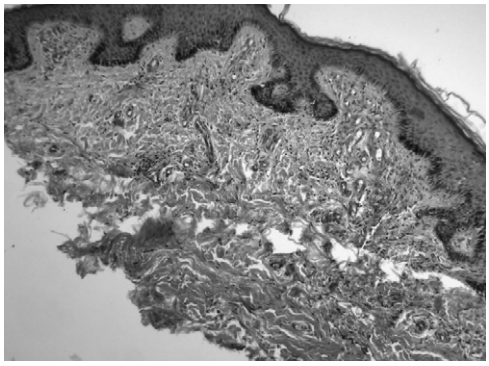


Рис. 3. Гистологическая картина биоптата с кожи левой голени, окраска гематоксилин-эозином, ×100
Fig. 3. Histological picture of a biopsy specimen from the skin of the left leg, stained with hematoxylin-eosin, ×100

реканализовано. Справа подвздошная, бедренная и подколенная вены проходимы, признаков тромбоза нет, при сдавливании полностью сдавливаются. Клапанный аппарат состоятельный. Остиальный клапан обеих сторон состоятельный. Слева в медиальной области голени определяются варикозно расширенные и перфорантные вены, расширенные до 4,6 мм, без признаков тромбоза, клапанный аппарат несостоятельный. Данная картина соответствует венозной недостаточности, преимущественно слева.

В результате пациенту на основании анамнеза, жалоб, клинико-лабораторных данных, гистологического заключения был выставлен диагноз: основной – «псевдосаркома Капоши», сопутствующий – «парапсориаз хронический лихеноидный, хроническая венозная недостаточность».

Однако, учитывая одностороннее расположение патологического процесса на коже левой голени (тип Мали носит в основном симметричный характер), пациенту в целях дифференциальной диагностики между 2 типами псевдосарком было рекомендовано провести ангиографию нижних конечностей (МСКТ, артериальная и венозная фаза нижних конечностей).

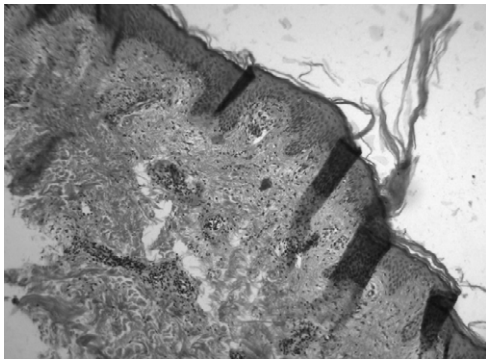


Рис. 4. Гистологическая картина биоптата с кожи живота, окраска гематоксилин-эозином, ×100
Fig. 4. Histological picture of a biopsy from the skin of the abdomen, stained with hematoxylin-eosin, ×100

МСКТ, артериальная и венозная фаза нижних конечностей: структурные изменения артерий нижних конечностей не выявлены. МСКТ-признаки гипоплазии левой наружной и общей подвздошной вены. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Наличие АВС не определяется.

В результате пациенту на основании анамнеза, жалоб, клинико-лабораторных данных, гистологического заключения, данных ангиографии был выставлен окончательный диагноз: основной – «псевдосаркома Капоши, тип Мали», сопутствующий – «парапсориаз хронический лихеноидный, хроническая венозная недостаточность».

Пациенту были даны рекомендации по лечению парапсориаза: десенсибилизирующая терапия, ангиопротекторы, антигистаминные препараты. Наружно – применение топических глюкокортикостероидных мазей. Учитывая наличие сосудистой патологии – хронической венозной недостаточности, пациент был направлен для дальнейшего наблюдения и лечения у сосудистого хирурга.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерес нашего наблюдения заключается в сложности проводимой дифференциальной диагностики между псевдоСК типа Мали и СК (табл. 2), учитывая односторонность патологического процесса. Практическая значимость своевременного распознавания псевдоСК заключается в избавлении пациента от лечения химиопрепаратами, рентгенотерапии и др. Учитывая современную классификацию болезней и наличие кода МКБ-10, данный диагноз у пациента можно интерпретировать как: основной – «застойный дерматит, стадия индурации (псевдосаркома Капоши, тип Мали)». Фон – хроническая венозная недостаточность. Сопутствующий – «парапсориаз хронический лихеноидный».

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kazantseva K., Molochkov A., Molochkov V., Sukhova T., Prokofiev A., Kaprin A. (2015) Kaposi's sarcoma: pathogenesis, clinic, diagnostics and modern principles of treatment. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei,* no 1, pp. 7–15. (in Russian)
2. Potekaev N., Plieva L., Panshin G., Teplyuk N., Tsebreva Yu. (1982) A case of idiopathic Kaposi's sarcoma in a woman. *Vestnik dermatologii i venerologii,* no 5, pp. 31–34. (in Russian)
3. Gainulin Sh., Grebenyuk V., Olisov A., Komlev M., Kuleshov A. (2011) Kaposi's pseudosarcoma (Mali type). Clinical observation. *Vestnik dermatologii i venerologii,* no 4, pp. 70–72. (in Russian)
4. Kalamkaryan A., Akimov V., Kazantseva I. (1986) *Kaposi's sarcoma.* Novosibirsk: Nauka, p. 112.
5. Protsenko O. (2020) Kaposi's sarcoma and Kaposi's pseudosarcoma: differential diagnosis and features of treatment tactics. *Nauchno-practicheskiy jurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii "Torsuevskie chteniya"*, 3, 29, pp. 58–64 (in Russian).
6. Molochkov A., Kazantseva I., Gursevich V. (2002) *Kaposi's sarcoma.* Binom, p. 144.
7. Buonaguro F.M., Tornesello M.L. (2003) Kaposi's sarcoma: aetiopathogenesis, histology and clinical features. *JEADV,* vol. 17, pp. 138–154.
8. Duprez R., Kassa-Kelembho E., Plancoulaine S. (2005) Human herpesvirus 8 serological markers and viral load in patients with AIDS-associated Kaposi"s sarcoma in Central African Republic. *J. Clin. Microbiol.,* vol. 43, no 9, pp. 4840–4843.
9. Kubanova A. (ed.) (2016) *Dermatovenereology: clinical guidelines.* M.: DEKS-Press, 428 p. (in Russian).
10. Ilyin I., Tryapichnikov P. (1973) To the casuistry of Kaposi's disease. *Vestnik dermatologii i venerologii,* no 2, pp. 55–58. (in Russian)
11. Potekaev N., Panshin G., Teplyuk N., Arsent'ev N., Vertieva E., Makhov G. (2013) Kaposi's sarcoma: pathogenesis and basics of therapy. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*, no 3, pp. 13–8. (in Russian)
12. Rodionov A., Zaslavsky D., Chuprov I., Nasyrov R., Zaitsev V., Ibragimov K., Sidikov A., Skrek S. (2014) *Dermatopatologiya vospalitelnykh zabolevaniy kozhy* [Dermatopathology of inflammatory skin diseases]. Tasklent: Geotar; p. 208 (in Russian).
13. Zaslavsky D., Skrek S., Sobolev A., Sydikov A., Yunovidova A., Volkenshtein P., Truntova A., Chernova L. (2016) The case of Kaposi's sarcoma among elderly women. *Journal Infectology,* vol. 8, no 4, pp 88–92. (in Russian).
14. Chuprov I., Sydikov A., Zaslavsky D., Nasyrov R. (2021) *Dermatooncopathology. Illustrated guide for doctors.* Moscow, 528. (in Russian).
15. Olisova O., Gribovskaya O. (2015) On the issue of differential diagnosis of Kaposi's sarcoma and pseudosarcoma. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*, pp. 8–13. (in Russian)
16. Molochkov A., Kartashova M., Shatalova O. (2005) Kaposi's sarcoma: modern approaches to diagnosis and treatment. *Consilium medicum. Dermatology,* no 1, pp. 3–7. (in Russian)

https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.1.013
УДК 616.993.161-07-08

Колдарова Э.В.[1], Мухамедов Б.И.[2], Курбанов О.Ж.[3], Сыдиков А.А.[4] ✉
[1] Республиканская кожно-венерологическая клиническая больница, Ташкент, Узбекистан
[2] Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан
[3] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии, Ташкент, Узбекистан
[4] Ферганский медицинский институт общественного здоровья, Фергана, Узбекистан

Клинический случай поздней диагностики хронического незаживающего кожного лейшманиоза

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 15.12.2021
Принята: 11.03.2022
Контакты: medik-85@bk.ru

Резюме

В статье представлены литературные данные по лейшманиозу: описаны основные формы лейшманиоза, клинические проявления, методы диагностики и лечения. Представлен клинический случай поздней диагностики хронического незаживающего кожного лейшманиоза.
Ключевые слова: кожный лейшманиоз, трансмиссивные болезни, тельца Боровского, клинический случай

Koldarova E.[1], Mukhamedov B.[2], Kurbanov O.[3], Sydikov A.[4] ✉
[1] Republican Dermatovenereologic Clinical Hospital, Tashkent, Uzbekistan
[2] Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan
[3] Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan
[4] Fergana Institute of Public Health, Fergana, Uzbekistan

A clinical Case of Late Diagnosis of Chronic Non-healing Cutaneous Leishmaniasis

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 15.12.2021
Accepted: 11.03.2022
Contacts: medik-85@bk.ru

Abstract

The article presents the literature data on leishmaniasis: the main forms of leishmaniasis, clinical manifestations, methods of diagnosis and treatment are described. A clinical case of late diagnosis of chronic non-healing cutaneous leishmaniasis is presented.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Keywords: cutaneous leishmaniasis, vector-borne diseases, Borovsky's corpuscle, clinical case

■ ВВЕДЕНИЕ

Кожный лейшманиоз / Leishmaniosis cutanea (син.: язва ашхабадская, язва пендинская, болезнь Боровского) – трансмиссивное протозойное заболевание, эндемичное для районов жаркого, тропического и субтропического климата, развивающееся после укусов человека москитами, инфицированными лейшманиями, характеризующееся поражениями кожи с образованием папул (бугорков), узлов, их изъязвлением и рубцеванием [1]. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется около 1,2 млн случаев кожного лейшманиоза и 400 000 случаев висцерального лейшманиоза. Вызывается простейшими рода Leishmania, относящимися к семейству Trypanosomatidae. В 1889 г. ординатору Ташкентского военного госпиталя П.Ф. Боровскому удалось обнаружить и описать возбудителя болезни, которого автор отнес к простейшим [5, 9]. Из-за географической «привязанности» возбудителей выделяют кожный лейшманиоз Старого и Нового Света. В 1899 г. английский врач лейтенант-генерал Sir William Boog Leishman в мазках из селезенки пациента, умершего от тропической болезни кала-азар, обнаружил возбудителя болезни, а в 1903 г. одновременно с ирландским врачом-бактериологом Charles Donovan описал этих паразитов [5].

Кожный лейшманиоз Старого Света [3, 4]:

- антропонозный кожный лейшманиоз (синонимы: городской, сухой, поздно изъязвляющийся); разновидность – туберкулоидный (некоторые выделяют его как третий тип лейшманиоза); инкубационный период 2–8 месяцев;
- зоонозный кожный лейшманиоз (синонимы: сельский, влажный, остро некротизирующийся); инкубационный период 2–4 недели.

Лейшманиоз Нового Света:

- кожный лейшманиоз Нового Света;
- кожно-слизистый лейшманиоз;
- диффузный кожный лейшманиоз.

■ ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ ЛЕЙШМАНИОЗ

Переносчик лейшманиоза Старого Света – самки москитов рода Phlebotomus, а лейшманиоза Нового Света – москиты рода Lutzomyia. Источником лейшманиоза являются больной человек, собаки, дикие млекопитающие (лиса, волк, енотовидная собака) и грызуны [2, 7]. Пути передачи: трансмиссивный, гемотрансфузионный [2]. Инкубационный период составляет от 10–20 дней до 1 года. В месте входных ворот появляется первичная лейшманиома, вначале представляющая собой гладкую папулу (бугорок) розового цвета диаметром 2–3 мм. Размеры бугорка быстро увеличиваются, напоминают фурункул, но слабо болезненный при пальпации. Через 1–2 недели в центре лейшманиомы начинается некроз, напоминающий головку гнойника, а затем образуется болезненная язва до 1–1,5 см в диаметре с инфильтратом и обильным серозно-гнойным или сукровичным отделяемым [8, 10]. Вокруг нее часто формируются мелкие вторичные бугорки, так называемые бугорки обсеменения. Образование язв во многих случаях сопровождается развитием болезненных лимфангитов

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

и лимфаденитов. Через 2–6 месяцев начинается эпителизация язв и их рубцевание. Общая длительность заболевания не превышает 6–7 месяцев.

Диагноз подтверждается обнаружением лейшманий в материале, полученном из бугорков, со дна язв и краевого инфильтрата, где обычно содержится большое количество возбудителей. Для диагностики кожного лейшманиоза применяются следующие методы: дерматоскопия, микроскопия биопсийного материала, мазков-отпечатков, кожных соскобов и аспирационного материала методом тонкоигольной пункции, посев на среду Нови – Мак-Нила – Николля, ПЦР, серологическая диагностика.

Дифференцируют кожный зоонозный лейшманиоз с укусами насекомых, импетиго, фурункулом, карбункулом, эктимой, сибирской язвой, контагиозным пустулезным дерматитом, туберкулезом кожи, третичным сифилисом (гуммой), гранулемой инородного тела, кератоакантомой, базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи, метастазами в кожу, лимфомами, лейкемидами [9, 10].

Лечение лейшманиоза – задача довольно сложная. Ни один метод не дает 100% результата. При выборе метода лечения необходимо определить вид возбудителя и географическое положение места инфицирования. Лекарственными средствами первой линии терапии для кожного лейшманиоза являются препараты пятивалентной сурьмы. Вторая линия терапии включает топический паромомицин, пентамидин, флуконазол или другие азолы, липосомальный амфотерицин B, аллопуринол. Местное лечение включает применение комбинированных мазей. Среди физиотерапевтических методов используют криотерапию, кюретаж, радиочастотную терапию, CO_2 лазер. Возможны хирургическое иссечение, электрокоагуляция [6, 14–16, 18]. Однако доступность и официальные рекомендации для применения этих методов лечения различны в каждой стране. Стандарты лечения кожного лейшманиоза в Республике Узбекистан включают назначение антибактериальных, антималярийных препаратов, наружная терапия – мази с антибиотиками и эпителизирующими средствами. По показаниям: препараты пятивалентной сурьмы, вазопротекторы, иммуномодуляторы, системные антимикотики и физиотерапевтические процедуры – лазеротерапия, озонотерапия, ВЛОК и др. [12].

Профилактика не разработана. Лекарств и вакцин, вызывающих стойкий иммунитет, в настоящий момент нет. Иммунитет возникает после перенесенного заболевания или после прививки. После перенесенного заболевания развивается стойкий иммунитет именно к этому виду лейшмании. Описаны случаи пожизненного иммунитета против всех видов лейшманий после перенесенного висцерального лейшманиоза [6, 13, 17]. У детей, рожденных от родителей, которые имеют иммунитет к лейшманиозу, восприимчивость к лейшманиям сохраняется. Основными методами профилактики являются репелленты, защитная одежда или одежда, обработанная репеллентами, закрытые двери, прикроватные противомоскитные сетки и сетки на окнах.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Нами наблюдался случай хронического незаживающего кожного лейшманиоза. Пациент З. 1974 года рождения, житель Ташкента, который находился на стационарном лечении в Республиканской кожно-венерологической клинической больнице МЗ РУз в декабре 2020 г. с жалобами на наличие высыпаний на коже передней поверхности нижней трети правой голени, сопровождающихся болезненностью, отечностью. Из анамнеза: считает себя больным с августа 2020 г., когда вскоре

после возращения из командировки из города Карши появились высыпания на коже передней поверхности голени. Никакого лечения не получал, высыпание увеличивалось в размере. В сентябре 2020 г. обратился в КВД по месту жительства, где был поставлен диагноз «фолликулит» и было рекомендовано местное лечение комбинированной глюкокортикостероидной мазью. Следует отметить, что при первичном обращении к дерматологу пациент не указывал на связь высыпаний с укусом комара. В связи с отсутствием эффекта от лечения, распространением и нагноением обратился к гнойному хирургу. Гнойным хирургом был поставлен диагноз «трофическая язва» и даны рекомендации по санации очага и обработке раствором бетадина. Самостоятельно в домашних условиях обрабатывал высыпания, отмечался незначительный положительный эффект, но высыпание продолжало увеличиваться в размере, появились отек и гиперемия, болезненность при ходьбе. В связи с чем повторно обратился к дерматологу и был госпитализирован с диагнозом «трофическая язва».

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Правильного телосложения. Температура тела 36,8 °С. Мышечная система и костно-мышечная система без особенностей. Отмечается выраженный отек правой голени. Видимые слизистые оболочки обычной окраски, свободны от высыпания. АД – 130/80 мм рт. ст. Пульс 74 уд. в мин. При сравнительной перкуссии легких звук ясный, легочный. При аускультации дыхание везикулярное, хрипы не прослушиваются. Язык обложен беловатым налетом, влажный. Живот симметричный, активно участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень увеличена, выходит из-под края реберной дуги на 2 см. Селезенка пальпаторно не определяется. Стул оформленный, 1 раз в сутки. Обоняние сохранено.

Кожно-патологический процесс носит хронический, ограниченный, несимметричный, воспалительный характер. Локализуется на коже передней поверхности нижней трети правой голени. Представлен язвой с четкими границами, размером 8 × 5 см в диаметре, розовато-синюшного цвета, с неровной бугристой поверхностью, с подрытыми краями, местами покрыта корками, со скудным отделяемым (рис. 1). В проекции язвы на коже в области правой голени – отек и гиперемия, отмечается болезненность при пальпации и при ходьбе. Дермографизм смешанный. Ногти, волосы не изменены.

Результаты анализов: ИХЛА на anti-SARS-CoV IgM и IgG – отрицательный. Кровь на сифилис РМП и ИФА на сифилис отрицательные. В ОАК отмечалась эозинофилия 6% и снижение гемоглобина – 125 г/л. ОАМ и кала без изменений. Биохимический анализ крови: отмечалось повышение печеночных ферментов АСТ – 36,6 ммоль/л, АЛТ 42,2 ммоль/л, С-реактивный белок +. В бак. посеве был высеян St. aureus с высокой чувствительностью к бактазону (цефоперазона натриевая соль 1 г и сульбактама натриевая соль 0,5 г).

Коагулограмма: время свертывания крови 3,59–4,36 мин., АЧТВ – 24,8 сек., фибриноген А – 396 мг/мл, МНО 1,08, ПТИ – 89%, ПТВ – 13,6, ТВ – 17,5, гематокрит 38%.

УЗИ органов брюшной полости: хронический некалькулезный холецистит, жировой гепатоз, стеатоз поджелудочной железы.

При микроскопии отделяемого язвы с окраской по Романовскому – Гимзе обнаружены лейкоциты (преимущественно нейтрофилы) и нити фибрина. Лейшмании не найдены.

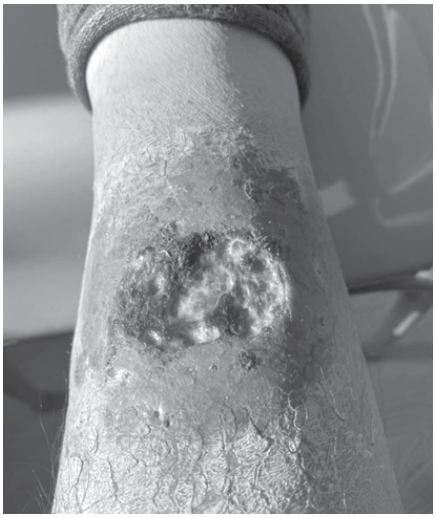


Рис. 1. Пациент З., 47 лет, диагноз «трофическая язва». На коже передней поверхности нижней трети правой голени отмечается язва с четкими границами, размером 8 × 5 см в диаметре, розовато-синюшного цвета, с неровной бугристой поверхностью, с подрытыми краями, местами покрыта корками, со скудным отделяемым
Fig. 1. Patient Z., 47 years old, was diagnosed with a trophic ulcer. Clear boundary ulcer on the anterior surface of the lower third of the right shin, 8 × 5 cm in diameter, pinkish-blue in colour, uneven lumpy surface, with undermined edges, crusty in places, with scanty discharge

Доплерография сосудов нижних конечностей: признаки относительного снижения скоростных параметров кровотока по артериям нижних конечностей, преимущественно в периферических отделах, по типу ангиоспазма. Эхопатологии вен нижних конечностей не выявлено.

Было назначено лечение: метронидазол 100,0 мл в/в капельно № 10, р-р натрия хлорида 0,9% 100,0 мл + бактазон 1,5 г в/в капельно № 10, эрбисол 2,0 мл в/м № 10. Наружно – обработка антисептическим и ранозаживляющим раствором фаргалса – водная вытяжка из среды культивирования автотрофных железоокисляющих бактерий, 3% раствором перекиси водорода, мазь левомеколь.

Физиолечение – УФО № 10 и ВЛОК № 10. Пациент был выписан с положительной динамикой – отмечались уменьшение воспалительных явлений, эпителизация язвы. При выписке рекомендованы консультация ангиохирурга, дуплексное сканирование артерий и вен нижних конечностей, продолжить наружную терапию.

Спустя 3 месяца, в марте 2021 г., пациент повторно обращается к нам, был проведен консилиум врачей с участием проф. Сыдикова А.А. На момент осмотра кожно-патологический процесс носит хронический, ограниченный, несимметричный, воспалительный характер. Локализуется на коже передней поверхности нижней трети правой голени. Представлен язвой с четкими границами, размером 6 × 4 см в диаметре, застойно-синюшного цвета, с неровной бугристой поверхностью, с подрытыми краями, местами покрыта корками, дно язвы имеет зернистый вид по типу «рыбьей икры», с гнойным отделяемым (рис. 2). При пальпации отмечался регионарный лимфаденит и лимфангит. По ходу лимфатического сосуда отмечаются болезненные

Рис. 2. Пациент З., 47 лет. Диагноз «зоонозный кожный лейшманиоз». Дно язвы имеет зернистый вид по типу «рыбьей икры», с гнойным отделяемым. По ходу лимфатического сосуда отмечаются «бугорки обсеменения» от 1 до 3 см в диаметре, часть бугорков изъязвлена
Fig. 2. Patient Z., 47 years old. Diagnosis "zoonotic cutaneous leishmaniasis". The ulcer bed has a granular "fish caviar" type appearance, with purulent discharge. Along the lymphatic vessel, "tubercles of insemination" from 1 to 3 cm in diameter are observed, part of the tubercles are ulcerated

мелкие бугорки по типу «четок», от 1 до 3 см в диаметре розовато-синюшного цвета, с неровной бугристой поверхностью – «бугорки обсеменения», часть бугорков была изъязвлена. В проекции язвы на коже в области правой голени – отек и гиперемия, болезненность при пальпации и при ходьбе. Дермографизм смешанный. Ногти, волосы не изменены. Было рекомендовано: гистологическое исследование, анализ на тельца Боровского.

На основании жалоб, данных анамнеза (пребывание в эндемичном районе, укусы насекомых (предположительно москиты), длительность течения заболевания), клинической картины был установлен диагноз «зоонозный кожный лейшманиоз».

В дальнейшем было проведено дуплексное сканирование артерий и вен нижних конечностей. Заключение: варикозное расширение вен обеих нижних конечностей, атеросклеротические изменения артерий нижних конечностей. Панникулит и липодерматосклероз правой голени, паховая лимфоаденопатия, лимфостаз справа. Рекомендована консультация ангиохирурга.

Результат патогистологического исследования от 13.03.2021: гиперкератоз, местами дефект эпидермиса, выраженный неравномерный акантоз. В дерме выраженная периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация с содержанием лимфоцитов, эпителиоидных клеток, гистиоцитов, гигантских многоядерных клеток и нейтрофилов. Данная патоморфологическая картина характерна для гранулематозного воспалительного процесса (рис. 3). Рекомендовано сочетать данные с клиникой.

При микроскопии найдены тельца Боровского.

Было рекомендовано: комбинированный препарат, содержащий офлоксацин 200 мг и орнидазол 500 мг, по 1 табл. 2 раза в день в течение 10 дней,

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

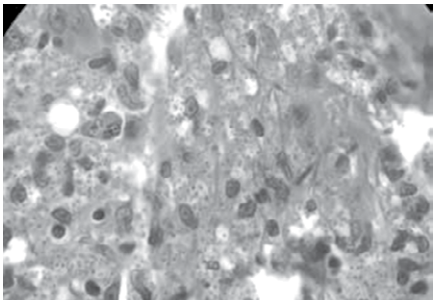


Рис. 3. Гистологическая картина, окраска по Романовскому – Гимзе. Увеличение ×400 с иммерсией
Fig. 3. Histological picture, stained by Romanovsky – Giemsa. ×400 magnification with immersion

Рис. 4. Пациент З., 47 лет. Диагноз «зоонозный кожный лейшманиоз». Результат лечения – формирование рубцовой ткани
Fig. 4. Patient Z., 47 years old. Diagnosed with zoonotic cutaneous leishmaniasis. Result of treatment – formation of scar tissue

наружно – обработка перекисью водорода 3%, порошковая повязка альтразил для создания идеальной влажной среды для заживления ран 1 раз в 7 дней.

Пациент на протяжении 2,5 месяца находился на амбулаторном лечении, по окончании которого мы наблюдали полное заживление язв с формированием рубцов (рис. 4).

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что кожный лейшманиоз в классическом варианте течения не вызывает проблем в постановке диагноза, врачи-дерматологи должны тщательно проводить сбор анамнеза у лиц с язвенными поражениями, особенно на открытых участках тела, выезжавших в эпидемически опасные районы. В случае отрицательных анализов – проводить повторные лабораторные исследования, учитывая клиническую картину.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adaskevich V., Kozin V. *Skin and venereal diseases. 2nd ed. Med Lit.* 2009;161–165. (in Russian)
2. Vashura L., Savenkova M., Samatova Ya. The case of leishmaniasis in hospital. Difficulties of clinical diagnosis. *Pediatric infections.* 2013;3:365–368. (in Russian)
3. Vul'f K., Dzhonson R., Syumond D. *Dermatology by T. Fitzpatrick. Atlas handbook*. M., Praktika. 2007;1228. (in Russian).
4. Kacambas A.D., Lotti T.M. (eds.) *European guidelines for the treatment of dermatological diseases*, 2nd ed. 2009;736. (in Russian)
5. Zaslavsky D., Andriyenko Ye., Aleksandrova I. Verification of cutaneous leishmaniasis. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2014;5:91–95. (in Russian)
6. Potekaev N. Zoonotic cutaneous leishmaniasis: historical excursus and clinical observation. *Clin. dermatology and venereology*. 2015;5:41-50. (in Russian).
7. Kozinyan A., Mhitoryan A., Asoyan E. Clinical and laboratory characteristics of leishmaniasis in Armenia. *Current infectology*. 2014;4:131-133. (in Russian).
8. Pal'cev M., Potekaev N., Kazanceva I., Lysenko A., Lysenko L., Chervonnaya L. *Clinical and morphological diagnosis of skin diseases: atlas. - 2nd ed. stereotyped*. Moscow: Medicina. 2005;432. (in Russian)
9. Rodionov A., Zaslavsky D., Chuprov I., Nasyrov R., Zaitsev V., Ibragimov K., Sydikov A., Skrek S. *Dermatopathology of inflammatory skin diseases.* Tashkent. 2014;208. (in Russian)
10. Tihonovskaya I., Adaskevich V., Myadelec V. Cutaneous leishmaniasis: etiology, clinic, diagnosis, treatment. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2016;15(3):69-77. (in Russian).
11. Shuvalova E. (ed.) *Tropical diseases: textbook, 4th ed*. 1996;544. (in Russian)
12. *Standards of Diagnosis and Treatment of Dermatovenereology and Medical Cosmetology in the Republic of Uzbekistan*. Available at: http://ssv.uz.
13. Murray H.W. Advances in leishmaniasis. *Lancet.* 2005;366(9496):1561–1577.
14. Negi A.K. Comparative efficacy of intralesional sodium stibogluconate (SSG) alone and its combination with intramuscular SSG to treat localized cutaneous leishmaniasis: Results of a pilot study. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2007;73(4):280.
15. De Vries H.J. Cutaneous leishmaniasis: recent developments in diagnosis and management. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2015;16(2):99–109.
16. Handler M.Z. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015;73(6);911–926.
17. Pirmez C. Cytokine patterns in the pathogenesis of human leishmaniasis. *J. Clin. Invest.* 1993;91(4): – P. 1390–1395.
18. Monge-Maillo B., López-Vélez R. Therapeutic options for old world cutaneous leishmaniasis and new world cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Drugs.* 2013; 73(17):1889–1920.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте **www.recipe.by** и **www.recipe.com.ua**

В журнале публикуются оригинальные статьи, результаты фундаментальных исследований, описания клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

К публикации принимаются оригинальные статьи, отражающие результаты рандомизированных клинических, а также прогностических исследований, систематические обзоры, описания клинических случаев, методические статьи и хроника научных событий, касающихся актуальных вопросов доказательной медицины.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов).

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan I. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

II. Информация об авторе (авторах).

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

III. Аффилиация автора (авторов).

Аффилиация включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

IV. Название статьи.

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, объем его должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотацию не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова.

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности.

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

Участие в работе над статьей подразумевает: рекомендации по совершенствованию исследования, предоставление пространства для исследования, ведомственный контроль, получение финансовой поддержки, одиночные виды анализа, предоставление реагентов/пациентов/животных/прочих материалов для исследования.

VIII. Конфликт интересов.

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

IX. Текст статьи.

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

X. Рисунки.

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подрисуночные подписи. Подрисуночная подпись должна быть переведена на английский язык.

XI. Таблицы.

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Предпочтительны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

XII. Список литературы.

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее упоминание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если можно его найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

XXVIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ

ЗДРАВО+ОХРАНЕНИЕ

ВЫСТАВКА / КОНФЕРЕНЦИИ / СЕМИНАРЫ

19-22.4.2022

Минск, пр. Победителей, 20/2
ФУТБОЛЬНЫЙ МАНЕЖ

belarusmedica.by

ЦИФРОВОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ
e+Health

ФАРМАЦЕВТИКА
ph PHARMEXPO

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
MedLab

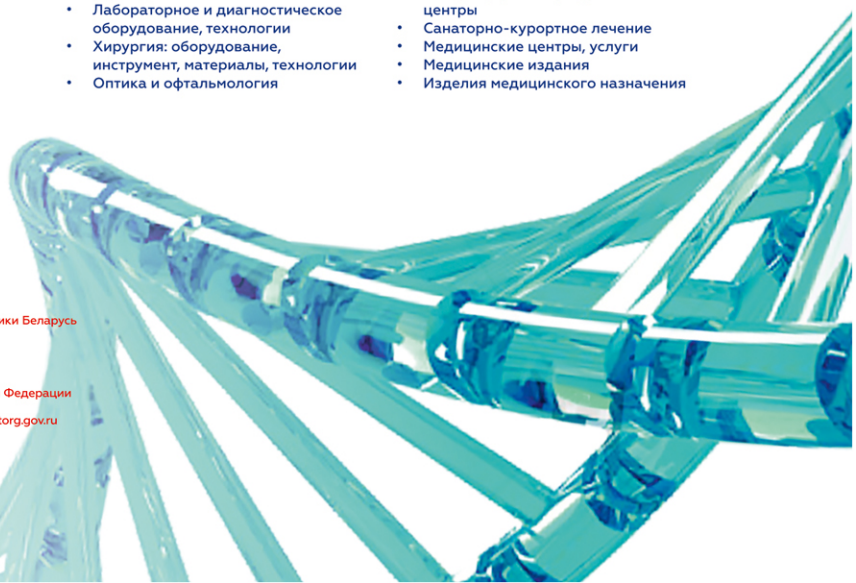
ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
æ AESTHETICMED

МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ
MedTravel

СТОМАТОЛОГИЯ
BELARUS DENT+

ТЕМАТИКА

- Цифровое здравоохранение
  - Системы «eHealth», телемедицина, телематика, телеметрия, системы «mHealth»
  - Робототехника, искусственный интеллект в медицине
  - Медицинские информационные системы, защита данных
- Фармацевтические препараты, средства безрецептурного отпуска
- Оборудование и сырье для фармацевтической промышленности
- Биологические добавки и БАВ, диетические и специальные продукты
- Фитотерапия
- Фармацевтическая и медицинская упаковка
- Медицинская техника и оборудование
- Оборудование медицинских учреждений
- Лабораторное и диагностическое оборудование, технологии
- Хирургия: оборудование, инструмент, материалы, технологии
- Оптика и офтальмология
- Реанимация, интенсивная терапия, анестезия
- Ортопедия, реабилитация, вспомога-тельные средства для инвалидов
- Чрезвычайная медицина
- Здравоохранение матери и ребенка, детское питание
- Стерилизация и дезинфекция
- Предметы ухода и гигиены
- Одноразовые принадлежности
- Стоматология: оборудование, инстру-менты, материалы, препараты, технологии
- Эстетическая медицина: оборудование, материалы, препараты, технологии
- Пластическая хирургия
- Медицинские лазерные системы
- Хирургическая и лечебная косметика
- Здоровый образ жизни
- Спортивная медицина
- Солярии, тренажеры, фитнесс-центры
- Санаторно-курортное лечение
- Медицинские центры, услуги
- Медицинские издания
- Изделия медицинского назначения



ОРГАНИЗАТОР
ЗАО «Техника и коммуникации»
Тел.: +375 17 3060606
medica@tc.by

ПОД ПАТРОНАЖЕМ
Министерства здравоохранения Республики Беларусь
minzdrav.gov.by

ПРИ СОДЕЙСТВИИ
Торгового представительства Российской Федерации
в Республике Беларусь
minsk@minprom.gov.ru, belarus.minpromtorg.gov.ru

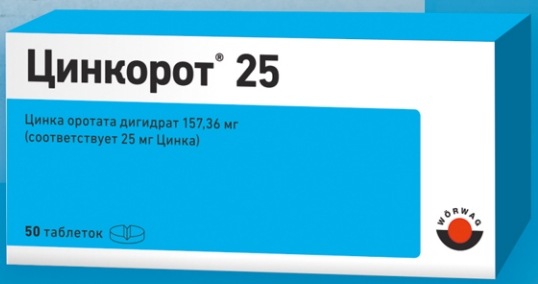
Цинк, который лечит

Применяется для лечения состояний, обусловленных дефицитом цинка.

Системы, для функции которых важна достаточная обеспеченность цинком:

- **Иммунная система (клеточный, гуморальный, местный иммунитет)**
- **Кожа, волосы, ногти**
- **Репродуктивная система**

Цинка оротат 25 мг цинка



Цинкорот® 25

Обычная схема применения:
по 1\2 - 1 таблетке в сутки

В случае ОРВИ:
в первые сутки по 1/2 таблетки каждые 2 часа бодрствования, затем по 1 таблетке в течение 5-7 дней

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ И\ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ ИЛИ КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ. РЕКЛАМА.

Представительство компании «Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ» (Германия) в Республике Беларусь
220004, г. Минск, ул. Раковская, д. 12, офис 201, тел./факс: (017) 203-59-42

WÖRWAG PHARMA