

ДЕРМАТОЛОГИЯ



Папилломавирусная инфекция
в практике дерматовенеролога:
стратегия профилактики, результаты
программ вакцинации

Ихтиоз: классификации, рекомендации
по ведению пациентов, подбору оптимальной
терапии и средств ухода, снижению риска
осложнений

Аутодеструктивные дерматозы: особенности проявле-
ний, сложности диагностики, важность междисциплинар-
ного взаимодействия между дерматовенерологом
и психиатром

№ 12, 2019



СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.ru

Полные тексты статей по заболеваниям всех
органов и систем у детей и взрослых.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!

**РМЖ (Русский Медицинский Журнал).
Медицинское обозрение**

№ 12, 2019

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru
URL: http://www.rmj.ru

директор

А.М. Шутая

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы

И.А. Королева

Ж.Г. Оганезова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтияпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электроставская, д. 20, стр. 3
Тираж 20 000 экз. Заказ № 270056

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ
«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции не допускается

Свободная цена

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2017 – 0,513

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

29.11.2019

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ангионевротический отек:

**анамнестические и клиничко-лабораторные
взаимосвязи**

А.И. Филиппова, И.О. Малова, Л.А. Хашкина, П. Моран, Р. Жерми 4

**Склероатрофический лихен аногенитальной локализации:
клиничко-морфологические, дифференциально-
диагностические особенности
и комплексный метод лечения**

Е.С. Снарская, Ю.А. Семенчук 9

ОБЗОРЫ

**Противовирусный иммунитет репродуктивного тракта:
от изучения системы до коррекции работы**

А.Е. Шульженко, Р.В. Щубелко, И.Н. Зуйкова 14

**Стратегия профилактики папилломавирусной
инфекции и ее проявлений в практике
дерматовенеролога**

*Д.В. Заславский, А.Н. Баринаева, А.А. Сыдииков, Ю.С. Егорова, А.В. Федорченко,
И.О. Оловянишников* 20

Ихтиоз. Что важно знать специалисту

Е.В. Дворянкова, О.О. Мельниченко, В.Н. Красникова, И.М. Корсунская 25

**Кишечная микробиота при атопическом дерматите
у детей: нарушения и пути коррекции
в составе комплексной терапии**

А.А. Тихомиров, Н.М. Наринская, С.В. Бельмер, М.Д. Ардатская 31

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Диагностика псориатического артрита
без кожных проявлений заболевания**

Н.В. Баткаева, И.Ю. Донченко, Э.А. Баткаев 36

**Сложности диагностики
аутодеструктивных дерматозов**

М.М. Тлиш, М.И. Карташевская, Т.Г. Кузнецова, Ф.А. Псавок 39

**Опухоли придатков кожи.
Синдром Брука — Шпиглера**

А.А. Кубанов, Т.А. Сысоева, Ю.П. Ковалева, А.С. Бишарова, И.Б. Мерцалова 42

Редкий клинический случай красного плоского лишая

И.И. Захур, С.В. Кошкин, Г.А. Зайцева 46

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, зав. отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Алексеев Б.Я., д.м.н., профессор, зам. генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Балязин В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Беляев А.М., д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Вербовой А.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Винник Ю.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Гиляревский С.Р., д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Доброхотова Ю.Э., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Емельянов А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Калюжин О.В., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ЛФ, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Бабенко А.Ю., д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, зав. НИЛ диабетологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Баткаев Э.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФПК ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Визель А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой физиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Верткин А.Л., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Восканян С.Э., д.м.н., профессор, зам. главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ «ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

Гаврилова С.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

Гамидов С.И., д.м.н., профессор, зав. отделением урологии и андрологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова»; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Горелов А.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Драпкина О.М., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России, Москва

Козлов И.Г., д.м.н., профессор, зав. лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Кульчавеня Е.В., д.м.н., профессор кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный научный сотрудник, руководитель отдела урологии ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России

Лукушкина Е.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Ненашева Н.М., д.м.н., профессор, кафедра клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Овчинников А.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Синякова Л.А., д.м.н., профессор, кафедра урологии и хирургической андрологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Снарская Е.С., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Терещенко С.Н., д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Фазылов В.Х., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Шемеровский К.А., д.м.н., профессор, зав. отделом физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Каратеев А.Е., д.м.н., зав. лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Кит О.И., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Кунельская Н.Л., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой протопедики внутренних болезней и гастроэнтерологии ЛФ, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Недогода С.В., д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Окулов А.Б., д.м.н., профессор, зав. отделом детской хирургии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Руднов В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Спирин Н.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ткачева О.Н., д.м.н., профессор, директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Юренева С.В., д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т.е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо вводить разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц (до 24 000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru



XIII

Международный форум дерматовенерологов и косметологов

International Forum of Dermatovenereologists and Cosmetologists

Москва, «Крокус Экспо»
11–13 марта 2020 года

www.ifdc.pro

телефон/факс:
+7 (495) 722-64-20,
+7 (495) 518-26-70
электронная почта:
ifdc@kstinterforum.ru

Организаторы

Национальный альянс дерматологов и косметологов (НАДК)
Евро-Азиатская ассоциация дерматовенерологов (ЕААД)
Гильдия специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем (IUSTI)

при участии:

Профессионального общества трихологов
Российской парфюмерно-косметической ассоциации

В рамках Форума пройдут:

- XI Московская конференция Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем «ЮСТИ РУ»
- XII Российский герпес форум
- IV Московская Конференция по неинвазивным методам исследования в дерматологии и косметологии

Ангионевротический отек: анамнестические и клиничко-лабораторные взаимосвязи

А.И. Филиппова^{1,2}, профессор И.О. Малова¹, Л.А. Хашкина⁴, профессор П. Моран^{2,3}, д.м.н. Р. Жерми^{2,3}

¹ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Иркутск

²Университетская больница Гренобля, Франция

³Институт структурной биологии, Университет Гренобль Альпы, Франция

⁴ОГАУЗ «ИГКБ № 10», Иркутск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить частоту встречаемости ангионевротического отека (АО), ассоциированного с крапивницей, по материалам стационара г. Иркутска, а также проанализировать возможные причины развития этих заболеваний, семейную предрасположенность к ним, сопутствующую патологию и клиничко-лабораторную характеристику пациентов.

Материал и методы: проведен ретроспективный анализ 113 историй болезни пациентов с диагнозом «АО и острая/хроническая крапивница», находившихся в круглосуточном или дневном стационаре в отделении аллергологии и иммунологии ОГАУЗ «ИГКБ № 10» в период с января 2016 г. по декабрь 2018 г., а также анализ частоты встречаемости данной патологии за 5 лет.

Результаты исследования: с 2014 по 2018 г. доля АО, сочетанного с крапивницей, среди других аллерго-иммунологических заболеваний составила 7,3%. Установлено, что частота встречаемости пациентов с данным заболеванием в указанном отделении снизилась в 1,9 раза — с 9,1 до 4,8%. Среди причин развития АО чаще отмечалось сочетание различных факторов (продукты-гистаминолибераторы, лекарственные препараты, неврогенные механизмы, сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта и почек, контакт с синтетическими моющими средствами и др.), у 8,5% пациентов уточнить причины было невозможно. У большинства больных аллергологический анамнез был отрицательным, семейной предрасположенности к аллергическим заболеваниям и вредных привычек не выявлено, отмечалась сочетанная сопутствующая патология. Клиничко-картина была типичной в виде уртикарных высыпаний, сопровождавшихся зудом и жжением, и отеков в излюбленных локализациях и, чаще всего, в нескольких локусах одновременно (лицо, шея, ушные раковины, губы, гортань, язык, зев). В лабораторных показателях часто отмечались лейкоцитоз, повышение СОЭ и высокий уровень IgE.

Заключение: по частоте встречаемости среди аллергологических заболеваний АО занял 4-е место. В течение 5 лет доля АО, сочетанного с крапивницей, снизилась в 1,9 раза. Наиболее часто АО провоцировали несколько факторов. У преобладающего числа больных выявлена сопутствующая сочетанная патология. В большинстве случаев клиничко-симптомы были типичными, с локализацией отеков в нескольких локусах одновременно. В анализах отмечались признаки воспаления.

Ключевые слова: аллергические заболевания, ангионевротический отек, острая крапивница, хроническая крапивница.

Для цитирования: Филиппова А.И., Малова И.О., Хашкина Л.А. и др. Ангионевротический отек: анамнестические и клиничко-лабораторные взаимосвязи. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;12:4–8.

ABSTRACT

Angioedema: anamnestic and clinical laboratory relations

A. Filippova^{1,2}, I.O. Malova¹, L.A. Khashkina⁴, P. Morand^{2,3}, R. Germe^{2,3}

¹Irkutsk State Medical University

²University Hospital of Grenoble, France

³Institute of Structural Biology, University Grenoble Alpes, France

⁴Irkutsk City Clinical Hospital № 10

Aim: to study the angioedema (AO) incidence, associated with urticaria, based on the materials of the hospital in Irkutsk, as well as to analyze the possible causes of these diseases progression, hereditary susceptibility to them, comorbidities and clinical laboratory characteristics of patients.

Patients and Methods: 113 patient histories diagnosed with AO and acute/chronic urticaria, who were at the day and night hospitalization in the Department of Allergy and Clinical Immunology of the Irkutsk City Clinical Hospital № 10 from the period from January 2016 to December 2018, were retrospectively analysed. Besides, the analysis of this pathology incidence over 5 years was performed.

Results: from 2014 to 2018, the AO percentage associated with urticaria was 7.3% among other allergic immunological diseases. It was found that this disease incidence in patients in a specified department decreased by 1.9 times — from 9.1% to 4.8%. A combination of various factors (histamine liberators, medicinal products, neurogenic mechanisms, concomitant diseases of the gastrointestinal tract and kidneys, contact with synthetic detergents, etc.) was more often noted among the AO progression causes; it was impossible to clarify the causes in 8.5% of patients. In most patients, the allergic history was negative, hereditary susceptibility to allergic diseases and bad health habits were not revealed, and there was combined comorbidity. The clinical picture was typical in the form of urticarial eruptions accompanied by itching and burning, and oedema in most popular sites, predominantly, in several loci at the same time (face, neck, ears, lips, larynx, tongue, pharynx). In laboratory parameters, leukocytosis, an increase in ESR and a high level of IgE were often noted.

Conclusion: AO took the 4th place according to the prevalence among allergic diseases. Within 5 years, the AO percentage associated with urticaria decreased by 1.9 times. Mostly, AO was provoked by several factors. Concomitant combined pathology was revealed in the prevailing number of patients. Commonly, the clinical symptoms were typical, with the localization of oedema in several loci at the same time. The tests showed signs of inflammation.

Keywords: allergic diseases, angioedema, acute urticaria, chronic urticaria.

For citation: Filippova A., Malova I.O., Khashkina L.A. et al. Angioedema: anamnestic and clinical laboratory relations. RMJ. Medical Review. 2019;12:4–8.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ангионевротический отек (АО) — острая аллергическая реакция, представляющая в настоящее время актуальную проблему. У человека хотя бы раз в жизни может возникнуть крапивница. При этом только крапивница возникает в 50% случаев, острый АО в сочетании с крапивницей — в 40% и изолированный АО — в 10% [1].

Острая крапивница (ОК) характеризуется многократным возникновением волдырей, сопровождающихся или не сопровождающихся АО в течение 6 нед., а их рецидив, продолжающийся более 6 нед., считается хронической крапивницей (ХК) [2].

АО с крапивницей или без нее — это серьезное заболевание, которое помимо кожных проявлений может спровоцировать угрожающие для жизни человека состояния (анафилаксия с острой одышкой, симптомы шока, острые боли в животе) [3].

В Российской Федерации крапивница встречается довольно часто: распространенность ОК составляет 8–20%, а ХК поражает до 1,8% взрослого населения. При этом у каждого второго пациента с крапивницей регистрируется АО [4]. По данным зарубежных авторов, ОК поражает до 20% населения, а ХК — до 5% [5].

Крапивница возникает только на коже, тогда как АО поражает глубокие слои кожи, подкожно-жировую клетчатку и/или слизистые оболочки (включая верхние дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт). Излюбленной локализацией АО являются лицо (чаще губы и периорбитальная область), конечности и гениталии. Для тяжелых случаев характерен отек языка, горла, гортани. Высыпания при этих двух состояниях отличаются длительностью (при крапивнице — менее 24 ч, при АО — 24–48 ч), цветом (при крапивнице — красные, при АО — цвета кожи или розовые), зудом (при крапивнице — постоянный, при АО — непостоянный), болью и чувствительностью (при крапивнице — редко, при АО — часто) [1, 3].

Интерес представляет анализ распространенности крапивницы и АО в отдельных регионах страны. Анализ частоты госпитализации пациентов с диагнозом «острая крапивница и/или ангионевротический отек» проведен в Казани. За период с 2012 по 2014 г. число госпитализированных с данной патологией составило 2933, при этом в большинстве случаев ОК и АО были ассоциированы с лекарственными препаратами [6]. Распространенность отека Квинке и крапивницы в Томской области в 2006 г. составила 1,0–4,1% [7]. В Смоленске установлена тенденция к уменьшению частоты АО среди взрослого и детского населения (с 1,6% в 2010 г. до 0,4% в 2014 г.) [8]. В республике Башкортостан среди профессиональных аллергических дерматозов за 20-летний период (1995–2015) крапивница и отек Квинке занимали 2-е место (26,6%) после экземы верхних конечностей [9]. В Днепропетровской области в 2010 г. крапивница и отек Квинке заняли 3-е место

(18,3%) среди аллергических заболеваний [10]. По данным одного из стационаров Уфы, с 2009 по 2011 г. острая генерализованная крапивница встречалась у 42,9% пациентов, острый отек Квинке — у 18,3%, их сочетание — у 16,5% среди всех больных, поступивших с острыми аллергическими реакциями [11].

Информация о частоте встречаемости АО недоступна и может быть получена с помощью специального исследования. По городу Иркутску, как и по Иркутской области, мы не нашли подобных данных, в связи с чем было запланировано настоящее исследование.

Цель исследования: изучить частоту встречаемости АО, ассоциированного с крапивницей, по данным стационара г. Иркутска, а также проанализировать анамнестические и клинично-лабораторные данные.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты с АО в г. Иркутске обращаются в несколько амбулаторных центров, но в силу острого процесса практически все они поступают в круглосуточный или дневной стационар аллергологического отделения ОГАУЗ «ИГКБ № 10».

Официальная отчетность по заболеваемости, принятая в здравоохранении, не предполагает данного диагноза, поэтому официальные сведения о распространенности и заболеваемости АО как самостоятельной нозологической единицы, так и в сочетании с другими диагнозами отсутствуют, что обусловило выбор методики исследования в виде выкопировки данных из медицинской документации больных, госпитализированных в аллергологическое отделение больницы. Полученные сведения представляют собой частоту встречаемости заболевания среди взрослых, по данным специального исследования.

Исследован состав больных по виду аллергических заболеваний в отделении аллергологии и иммунологии ОГАУЗ «ИГКБ № 10» за 5 лет (с 2014 по 2018 г.). Проведен ретроспективный анализ 113 историй болезни пациентов с диагнозом «ангионевротический отек и острая/хроническая крапивница», находившихся в круглосуточном или дневном стационаре в указанном отделении в период с января 2016 г. по декабрь 2018 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общее число пациентов, получивших лечение в круглосуточном и дневном стационаре отделения аллергологии и иммунологии ОГАУЗ «ИГКБ № 10» за 2014–2018 г., составило 6002.

Среди аллергических заболеваний за 5 лет (рис. 1) наибольшую долю составили бронхиальная астма (47,08%), токсикодермия (17,43%), крапивница (13,73%), АО (7,38%). Остальные заболевания распределились в следующем по-

рядке: наследственная гипогаммаглобулинемия (3,41%), аллергический ринит (3,04%), аллергический контактный дерматит (2,47%), анафилактический шок (2,13%), атопический дерматит (1,98%), многоформная эритема (1,27%), синдром Лайелла (0,05%), сывороточная болезнь (0,03%).

За пятилетний период диагноз АО (в сочетании с крапивницей) был поставлен 437 больным. С 2014 по 2018 г. количество пациентов с данным диагнозом уменьшилось (табл. 1).

Группу пациентов с диагнозом АО и ОК/ХК (113 человек) составили 86 женщин (76,1%) и 27 мужчин (23,9%). Средний возраст пациентов с АО в сочетании с ОК составил 41,6±13,9 года, в сочетании с ХК — 40,9±14,0 года.

Анализ причин АО в сочетании с ОК показал, что 1-е место по частоте встречаемости занимала неуточненная этиология (у 24 человек — 32,8%), 2-е место — сочетанная этиология (у 18 человек — 24,6%): на фоне употребления продуктов гистаминолибераторов, полипрагазии, заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или почек, острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). 17 человек (23,2%), анализируя причины развития АО в сочетании с ОК, назвали продукты-гистаминолибераторы (морепродукты, шоколад, орехи, алкоголь, мед, цитрусовые, пищевые добавки, сыр), 12 человек (16,4%) — лекарственную полипрагазию (антибиотики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нестероидные противовоспалительные средства), 2 человека (3%) — укусы перепончатокрылых насекомых.

В группе пациентов с диагнозом АО в сочетании с ХК среди причин заболевания на 1-е место по частоте встречаемости вышел сочетанный генез (у 16 человек — 40%). Отмечено взаимодействие различных факторов: гистаминолибераторов, полипрагазии, заболеваний ЖКТ, щитовидной железы, неврогенных причин, ОРВИ, холода, физической нагрузки. На 2-м месте оказалась неуточненная этиология (у 13 человек — 32,5%), 3-е место заняли известные причины (у 11 человек — 27,5%): продукты-гистаминолибераторы, лекарственная непереносимость, физической контакт с синтетическими моющими средствами.

Таким образом, анализ причинных факторов АО показал, что сочетание АО+ОК чаще всего развивалось на фоне неуточненной этиологии, тогда как АО+ХК — на фоне сочетанного генеза.

Анализ аллергологического анамнеза пациентов показал, что 57 пациентов (78,1%) с диагнозом АО+ОК не имели аллергических заболеваний в прошлом, 7 человек (9,6%) отметили наличие «диатеза» в детстве, 5 человек (6,8%) — атопического дерматита и 4 человека (5,5%) — поллиноза. При АО+ХК аллергической патологии в анамнезе не было у 24 человек (60,0%), остальные виды патологии отмечались в следующем порядке: бронхиальная астма у 6 (15,0%), атопический дерматит у 4 (10,0%), «диатез» в детстве у 3 (7,5%), аллергический ринит у 2 (5,0%), холодовая крапивница в детстве у 1 (2,5%). Таким образом, разнообразие аллергических заболеваний в анамнезе при АО+ХК было выражено в большей степени, чем при АО+ОК.

Мы проанализировали наличие семейной предрасположенности к аллергическим заболеваниям у пациентов с АО и крапивницей. У 37 больных (50,7%) с АО+ОК такая предрасположенность не выявлена. У 8 человек (11,0%) установлена семейная предрасположенность по одной линии родственников, имеющих заболевания кожи (экзема, аллергический контактный дерматит, атопический дер-

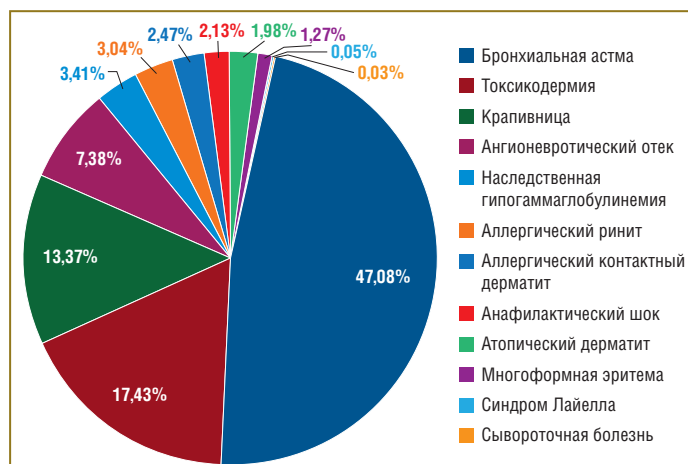


Рис. 1. Аллергические заболевания у пациентов отделения аллергологии и иммунологии ОГАУЗ «ИГКБ № 10» в 2014–2018 гг.

Таблица 1. Частота встречаемости пациентов с ангионевротическим отеком среди общего числа пациентов аллергологического отделения ОГАУЗ «ИГКБ № 10» на 100 исследуемых лиц

Год	Число всех пациентов аллергологического отделения	Число пациентов с ангионевротическим отеком	
		абс.	на 100 исследуемых лиц
2014	1654	151	9,1
2015	1171	104	8,8
2016	1125	99	8,8
2017	967	31	3,2
2018	1085	52	4,8

матит, крапивница), у 20 человек (27,4%) — имеющих респираторные аллергические заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз). Семейная предрасположенность к аллергическим заболеваниям по нескольким линиям родственников, имеющих заболевания кожи (атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, неуточненная сыпь, атопическая экзема, крапивница, ангиоотек), выявлена у 4 пациентов (5,5%); имеющих респираторные аллергические заболевания (аллергический ринит, бронхиальная астма) — у 2 человек (2,7%); имеющих респираторные аллергические заболевания и заболевания кожи (поллиноз, бронхиальная астма, диатез, крапивница) — у 2 человек (2,7%).

При АО+ХК семейная предрасположенность к аллергическим заболеваниям не выявлена у 20 человек (50,0%); по одной линии родственников, имеющих заболевания кожи (крапивница, диатез, атопический дерматит, АО, аллергический контактный дерматит), выявлена у 9 человек (22,5%); имеющих респираторные аллергические заболевания (бронхиальная астма, поллиноз) — у 2 человек (5%). По нескольким линиям родственников, имеющих заболевания кожи (АО, крапивница, атопический дерматит, диатез), семейная предрасположенность установлена у 5 человек (12,5%); имеющих респираторные аллергические заболевания (бронхиальная астма) — у 2 человек (5%); по нескольким линиям родственников, имеющих респи-

раторные аллергические заболевания и заболевания кожи (бронхиальная астма, АО, крапивница), — у 2 человек (5%).

Таким образом, как при АО+ОК, так и при АО+ХК у половины пациентов семейная предрасположенность к аллергии отсутствовала. Но стоит отметить, что у пациентов с диагнозом АО+ОК родственники чаще страдали респираторной аллергической патологией, тогда как при АО+ХК у родственников чаще отмечались алергодерматозы.

Наследственность по другим заболеваниям при АО+ОК не была отягощена у 39 человек (53,4%). Отмечена отягощенность наследственности со стороны родителей, тетя и дядей, бабушек и дедушек, имеющих сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, инсульт, ишемическая болезнь сердца), у 21 человека (29%); со стороны родителей, имеющих сочетанную патологию ССС и эндокринной системы, онкологическое заболевание (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, рак желудка/легкого) — у 7 (9,6%); со стороны бабушек и дедушек, братьев и сестер с сахарным диабетом — у 3 человек (4%).

При АО+ХК отягощенная наследственность по другим заболеваниям отсутствовала у 16 пациентов (40%). Отягощенная наследственность по родителям, бабушкам и дедушкам, имеющим патологию ССС (гипертоническая болезнь, инсульт, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца), установлена у 18 человек (45,0%); по родителям и детям с сахарным диабетом — у 3 (7,5%); по бабушке и дедушке с системной красной волчанкой — у 1 (2,5%); по родителям с сочетанием гипертонической болезни и сахарного диабета — у 1 (2,5%); по родителям с раком желудка — у 1 (2,5%).

Таким образом, при АО+ОК наследственность по другим заболеваниям более чем у половины больных не была отягощена. Среди наследственной патологии чаще отмечались сердечно-сосудистые заболевания. При АО+ХК наследственность также чаще была отягощена по ССС.

Анализ *вредных привычек* у пациентов показал, что курение отрицали 45 человек (61,6%) с АО+ОК и 31 (77,5%) — с АО+ХК; прием алкоголя отрицали 65 (89%) пациентов с АО+ОК и 38 (95,0%) с АО+ХК, т. е. подавляющее большинство больных вредных привычек не имели.

Особый интерес представляет изучение *сопутствующей патологии* у пациентов с АО в сочетании с крапивницей. Из аллергических заболеваний установлен только аллергический ринит, который был диагностирован у 24 человек (32,9%) при АО+ОК и у 17 (42,5%) при АО+ХК.

При АО+ОК не имели сопутствующей патологии 13 человек (17,9%). Только одно сопутствующее заболевание было диагностировано у 19 пациентов (26%): патология ЖКТ — у 7, щитовидной железы — у 4, верхних дыхательных путей — у 4, анемия — у 2, вирусный гепатит С — у 2. Сочетание заболеваний выявлено у 41 человека (53,1%). Чаще в сочетании встречались патология ЖКТ (у 18), ССС (у 20), почек (у 11), реже — кожи (у 5), эндокринной системы (у 5), психические заболевания (у 2).

При АО+ХК только у 2 человек (5,0%) не обнаружено сопутствующей патологии. Один сопутствующий диагноз установлен у 7 больных (17,5%): патология ЖКТ — у 6, верхних дыхательных путей — у 1. Сочетанная патология отмечена у 31 пациента (77,5%). Наиболее часто комбинировались патология ЖКТ (у 19), ССС (у 11), эндокринной системы (у 11), заболевания кожи (у 7), реже — болезни почек и надпочечников (у 5), печени и желчного пузыря (у 3), нервной системы (у 3), верхних дыхательных путей (у 3), суставов (у 2).

Таким образом, чаще у пациентов наблюдается различная сочетанная патология, при этом при АО+ХК она включает большее количество органов и систем.

Среди сопутствующей патологии чаще встречались хронический поверхностный гастрит, ассоциированный или не ассоциированный с *Helicobacter pylori*, гипертоническая болезнь, хронический пиелонефрит и патология щитовидной железы (диффузный токсический зоб, тиреотоксикоз, диффузное увеличение щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит, медикаментозно скомпенсированный гипотиреоз).

Анализ клинической характеристики АО в сочетании с крапивницей показал, что давность заболевания у пациентов с хроническим процессом составила меньше 1 года у 11 человек (27,5%), от 1 года до 5 лет — у 11 человек (27,5%), от 5 до 10 лет — у 10 человек (25%), больше 10 лет — у 8 человек (20%). Кратность обострений АО в сочетании с ХК составила: 1 р./год — у 20 (50%) пациентов, 1–2 р./год — у 12 (30%), 2–3 р./год — у 2 (5%), 3–4 р./год у 3 (7,5%), 4–5 р./год — у 3 (7,5%).

У всех пациентов были выражены субъективные ощущения: зуд и жжение. Первичным элементом чаще всего были волдыри: у 53 (72,6%) человек с АО+ОК и у 34 (85,0%) — с АО+ХК. Эритематозные пятна как первичные элементы отмечены у 5 больных (6,9%) с АО+ОК; сочетание уртикарных высыпаний и эритематозных пятен — у 15 (20,5%) пациентов с АО+ОК и у 6 (15,0%) — с АО+ХК. Высыпания носили распространенный характер у большинства пациентов: у 67 (91,7%) с АО+ОК и у 38 (95,0%) с АО+ХК.

Анализ локализации отеков при АО+ОК и АО+ХК показал, что они были как изолированными (у 41,1 и 27,5% пациентов соответственно) — в области лица, гортани, кистей, так и комбинированными (у 58,9 и 72,5% соответственно) — в области лица, шеи, ушных раковин, язычка и дужек, конечностей, губ, языка, гортани, зева, затылка.

Лимфатические узлы у пациентов с АО+ОК и АО+ХК пальпировались с одинаковой частотой (у 34,3 и 35,0% соответственно) — единичные, подвижные, мягкие, безболезненные.

При физикальном обследовании наших пациентов, не страдающих бронхиальной астмой, на заложенность носа, затруднение дыхания, чувство нехватки воздуха жаловались 32 (43,8%) человека с АО+ОК и 16 (40,0%) — с АО+ХК, дискомфорт при глотании отмечали 12 (16,5%) и 6 (15,0%) человек соответственно. У единичных больных, имеющих бронхиальную астму, отмечались заложенность носа и затруднение дыхания. При пальпаторном исследовании брюшной полости у большинства пациентов как с АО+ОК, так и с АО+ХК отмечался мягкий, безболезненный живот у 65 (89%) и 37 (92,5%) человек соответственно. Болезненность в эпигастрии отмечена у 8 (11%) человек с АО+ОК и у 3 (7,5%) — с АО+ХК.

Анализ результатов УЗИ органов брюшной полости и почек у 29 пациентов с АО+ОК и 23 с АО+ХК показал практически одинаковую частоту сочетанных изменений в печени, поджелудочной железе и почках: у 20,5 и 22,5% соответственно. Умеренные диффузные изменения, очаговые образования, диффузное увеличение щитовидной железы по результатам УЗИ щитовидной железы выявлены у единичных пациентов как с АО+ОК, так и с АО+ХК.

При оценке *лабораторных показателей* установлено, что такие острофазовые параметры, как лейкоцитоз и скорость оседания эритроцитов, чаще были повышены у боль-

Таблица 2. Некоторые лабораторные показатели у пациентов с ангионевротическим отеком в сочетании с крапивницей

Лабораторные показатели	Норма	АО+ОК	АО+ХК
		Абс. (%)	Абс. (%)
Лейкоциты, $\times 10^9$ клеток/л – в пределах нормы – повышены	4–9	24 (33) 47 (64,4)	23 (57,5) 16 (40)
СОЭ, мм/ч – в пределах нормы – повышена	М: 1–10, Ж: 2–15	50 (68,6) 22 (30,1)	32 (80) 6 (15)
Общий IgE, ед/мл – в пределах нормы – повышен	0–100	34 (46,6) 39 (53,4)	21 (52,5) 19 (47,5)

ных с АО+ОК — на 24,4 и 15% соответственно, по сравнению с группой АО+ХК (табл. 2). Общий IgE был повышен практически одинаково у пациентов обеих групп: у 53,4 и 47,5% соответственно. Обязательное паразитологическое обследование на наличие яиц гельминтов было проведено у всех пациентов, и в 100% случаев результаты были отрицательными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АО в сочетании с ОК или ХК встречается часто, особенно среди лиц женского пола. Данная патология возникает под

воздействием различных известных и неизвестных факторов. В большинстве случаев такие пациенты имеют отрицательный аллергоanamнез, разнообразную сопутствующую патологию и традиционные клинико-лабораторные показатели. Приведенные результаты исследования продемонстрировали, что пациенты с АО в сочетании с крапивницей относятся к категории сложных, как правило, острых, требующих оказания скорой медицинской помощи, и чаще всего — в условиях стационара. При хроническом течении заболевания таким пациентам необходим диспансерный мониторинг с целью выявления сопутствующей патологии и ее коррекции.

Литература

1. Powell R.J., Leech S.C., Till S. et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. Clin Exp Allergy. 2015;45(3):547–565.
2. Radonjic-Hoesli S., Hofmeier K.S., Micaletto S. et al. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;54(1):88–101.
3. Kaplan A.P., Greaves M.W. Angioedema. J Am Acad Dermatol. 2005;53(3):373–388.
4. Данилычева И.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. и др. Федеральные клинические рекомендации. Крапивница. Российский аллергологический журнал. 2018;5:47–62. [Danilicheva I.V., Ilina N.I., Luss L.V. et al. Federal Clinical Recommendations. Urticaria. Russian Journal of Allergy. 2018;5:47–62 (in Russ.).]
5. Fine L.M., Bernstein J.A. Guideline of Chronic Urticaria Beyond. Allergy Asthma Immunol Res. 2016;8(5):396–403.
6. Рахматуллина Н.М., Закирова Г.Н., Макарова Л.В. и др. Острая крапивница и острый ангиоотек в условиях многопрофильной клиники. Вестник современной клинической медицины. 2015;8(1):93–97. [Rakhmatullina N.M., Zakirova G.N., Makarova L.V. et al. Acute urticaria and acute angiootek in a multidisciplinary clinic. Journal of modern clinical medicine. 2015;8(1):93–97 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

VI Межведомственная научно-практическая конференция

«Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика»



14-15 мая 2020

Москва, ул. Новый Арбат, 36

Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО.

Регистрация на сайте www.expdata.info обязательна!

Оргкомитет конференции:

ООО «Экспо пресс», 129515,

Москва, ул. Ак. Королева, 13, оф. 806

Тел.: (495) 617-36-43/44; Факс: (495) 617-36-79

E-mail: lvov.m.g@inbox.ru; www.expdata.info



Склероатрофический лишай аногенитальной локализации: клинико-морфологические, дифференциально-диагностические особенности и комплексный метод лечения

Профессор Е.С. Снарская, Ю.А. Семенчук

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Склероатрофический лишай (СЛ) представляет собой хронический аутоиммунный дерматоз, протекающий с очаговой атрофией кожи и поражением тканей аногенитальной области. Аногенитальная локализация СЛ встречается чаще у женщин, чем у мужчин, в соотношении 3:1.

Цель исследования: выявить частоту поражения аногенитальной зоны при ограниченной склеродермии (ОС), установить дифференциально-диагностические клинические критерии поражения аногенитальной области при ОС, усовершенствовать метод лечения.

Материал и методы: в клинике им. В.А. Рахманова за период с 2017 по 2019 г. было обследовано 104 больных с установленным диагнозом ОС. Из всех пациентов (n=104) отобраны 62 пациента с СЛ аногенитальной локализации, из них мужчины составили 17,7%, женщины — 82,3%. Основная группа больных с поражением половых органов встречалась в возрастной медиане от 41 до 50 лет, что составило 17 человек (27,4%) и от 61 до 70 лет, что составило 15 человек (24,2%). Нами был оптимизирован протокол комплексного метода лечения ОС с учетом СЛ аногенитальной локализации и предложен новый подход, а именно применены бовгиалуридазы азоксимер в виде суппозиториев, крем эстриол, гель с бактериофагами Фагогин. Всем пациенткам с СЛ аногенитальной зоны проводилось лечение фракционным CO₂-лазером. В качестве наружной терапии СЛ аногенитальной зоны у мужчин мы применяли бовгиалуридазу азоксимер методом фонофореза.

Результаты исследования: впервые выявлены поражения аногенитальной зоны у 59,6% (n=62) больных, среди них количество женщин значительно превышает количество мужчин (82,9% и 17,1% соответственно). Выявлена связь аногенитального СЛ с этиологическими факторами заболевания, в 71% случаев это инфекции, передаваемые половым путем и воспалительные заболевания малого таза.

Заключение: выявленная частота встречаемости СЛ аногенитальной локализации в структуре ОС 59,6%. Оптимизирован протокол комплексного метода лечения ОС с учетом склероатрофических поражений аногенитальной локализации и доказана его высокая клиническая эффективность, достигающая 98%.

Ключевые слова: дерматология, ограниченная склеродермия, склероатрофический лишай, аногенитальная локализация, склероатрофический лишай вульвы, склероатрофический лишай полового члена, частота встречаемости, вирусные инфекции, инфекции передающиеся половым путем, лечение.

Для цитирования: Снарская Е.С., Семенчук Ю.А. Склероатрофический лишай аногенитальной локализации: клинико-морфологические, дифференциально-диагностические особенности и комплексный метод лечения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;12:9–13.

ABSTRACT

Anogenital lichen sclerosis: clinicopathologic, differential diagnostic features and complex treatment method

E.S. Snarskaya, Yu.A. Semenchak

Sechenov University, Moscow

Background: lichen sclerosis (LS) is a chronic autoimmune dermatosis that occurs with focal skin atrophy and anogenital tissue lesions. Anogenital lichen sclerosis (ALS) occurs more often in women than in men, in a ratio of 3:1.

Aim: to reveal the frequency and to establish differential diagnostic clinical criteria of anogenital lesions in circumscribed scleroderma (CS), to improve the treatment method.

Patients and Methods: for the period from 2017 to 2019, 104 patients with an established CS diagnosis were examined in the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases. Of all (n=104), 62 patients with ALS lesions were selected, of which men — 17.7%, women — 82.3%. Patients with genital lesions were distributed in the median age: 41–50, which was 17 people (27.4%) and 61–70 years, which was 15 people (24.2%). We have optimized the protocol of the complex CS treatment method, taking into account the ALS lesions, and proposed a new approach, namely the use of Bovhyaluronidaze azoximer in the suppository form, Estriol cream, and Phagogin gel with bacteriophages. All patients with ALS lesions were treated with fractional CO₂ laser. We used Bovhyaluronidaze azoximer by phonophoresis method as topical treatment of ALS lesions in men.

Results: for the first time, anogenital lesions were detected in 59.6% (n=62) of patients. Among them, the number of women significantly exceeded the number of men (82.9% and 17.1%, respectively). The association of ALS with disease causative factors was revealed. In 71% of cases, STDs and pelvic inflammatory diseases were revealed.

Conclusion: the ALS incidence in the CS structure was detected in 59.6%. The protocol of the complex CS treatment method was optimized, taking into account anogenital sclerosis lesions. Also, its high clinical efficiency, reaching 98%, was proved.

Keywords: *dermatology, circumscribed scleroderma, lichen sclerosus, anogenital region, vulvar lichen sclerosus, penile lichen sclerosus, incidence, viral infections, sexually transmitted diseases, treatment.*

For citation: *Snarskaya E.S., Semenchak Yu.A. Anogenital lichen sclerosus: clinicopathologic, differential diagnostic features and complex treatment method. RMJ. Medical Review. 2019;12:9–13.*

ВВЕДЕНИЕ

Склероатрофический лихен (СЛ) представляет собой хронический аутоиммунный дерматоз, протекающий с очаговой атрофией кожи и поражением тканей аногенитальной области [1–3]. Согласно общеклинической классификации, разработанной S. Peterson, СЛ является одним из клинических вариантов бляшечной ограниченной склеродермии (ОС) [4].

Особенностью клинического течения СЛ являются поражения как кожных покровов, так и тканей аногенитальной области, которые могут быть изолированными или сочетанными [5]. Аногенитальная локализация СЛ встречается чаще у женщин, чем у мужчин, в соотношении 3:1 [6, 7], кроме того, дерматоз может развиваться в любом возрасте, однако пик заболеваемости приходится на препубертатный возраст (9–11 лет) и на климактерический и/или постклимактерический период (45–55 лет). У мужчин заболевание развивается обычно после 40 лет [6–8].

Вопросы этиологии и патогенеза СЛ до конца не изучены, однако известно что в патогенезе заболевания важную роль играют: генетическая предрасположенность; угнетение активности гипофизарно-надпочечниковой системы; дисфункция щитовидной и половых желез; вакцинация; травмы; острые и хронические инфекции (иксодовый клещевой боррелиоз (*Borrelia burgdorferi*), скарлатина, дифтерия, рожа, инфекции передающиеся половым путем (ИППП)); вирус папилломы человека (ВПЧ); вирус простого герпеса (ВПГ); гепатит В и С и др., возможен также паранеопластический генез [9–14]. В последние десятилетия, развитие СЛ аногенитальной локализации связывают с участием эстрогенов и прогестерона и их взаимосвязи с нарушениями в реакции синтеза коллагена и компонентов соединительной ткани [13, 14]. Данные литературы сообщают, что свободная фракция тестостерона и андростендиона значительно понижена у больных с генитальным СЛ, отмечена также аномальная активность фермента 5 α -редуктазы [14]. В ряде исследований роль лидирующего фактора отводится гипоэстрогении, т. к. после 30-летнего возраста неуклонно понижается активность стероидогенеза (на 1–3% в год) и к 50 годам он уменьшается почти на 20% [14, 15]. Развитие СЛ в препубертатном периоде в большинстве случаев связано с низким содержанием эстрогенов и эстрогенной насыщенностью органов-мишеней [15]. Однако при развитии СЛ у детей в редких случаях возможен регресс патологических очагов, т. к. с возрастом уровень эстрадиола повышается [15, 16]. Особая роль в патогенезе СЛ отводится патологическому аутоиммунному процессу, развивающемуся в стенках мелких сосудов (капиллярит) и межучточном веществе соединительной ткани, в связи с высоким уровнем антигенной «коллагеновой» стимуляции [15–17].

Уменьшение активности фермента гиалуронидазы, накопление мукополисахаридов и прогрессирующая фибриноидная дегенерация соединительнотканых элементов в сочетании со спазмом сосудов вследствие накопления

серотонина приводят к отечно-индуративным изменениям [2, 10, 15]. Запуск целого каскада аутоиммунных, сосудистых и обменных нарушений приводит к усиленному синтезу коллагена (I, III, IV и VII типов) и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса, облитерации мелких сосудов, что клинически проявляется прогрессирующим атрофическим процессом тканей [15–17].

В целом ряде случаев поражение половых органов при СЛ может развиваться почти бессимптомно, особенно в начале заболевания [15]. Основными жалобами, предъявляемыми больными при неуклонном прогрессировании процесса, являются болезненность, парестезии, ощущение покалывания и «ползающих мурашек», умеренный зуд, а затем уплотнение тканей в зоне половых органов, выпадение волос и появление трещин. В процессе прогрессирования заболевания, наряду с нарастающими субъективными ощущениями, у больных появляется целый ряд других качественных симптомов. К ним относятся уринарный синдром, включающий персистирующие инфекции мочевыводящих путей, циститурия [16], гастроинтестинальный синдром, проявляющийся болью при дефекации, хроническими запорами [17], и вульвовагинальный синдром, включающий диспареунию и целый спектр дисфункциональных сексуальных расстройств [16, 17].

Типичная клиническая картина СЛ представляет собой множество мелких (диаметром от 3 до 5 мм), четко контурированных участков атрофии, которые имеют тенденцию к слиянию. Элементы высыпаний могут быть рассеянными или сгруппированными. Постепенно их количество и размер увеличиваются, они сливаются и формируют обширные поля истонченного эпидермиса и атрофии, приводя к частичной редукции ткани. Окраска пораженной кожи белесоватая, с перламутровым или ливидным оттенком. Кожу трудно собрать в складку, на ней отсутствуют волосы, апокринные и потовые железы также отсутствуют [15–18]. Прогрессирование склероатрофических изменений аногенитальной области у мужчин при локализации на коже полового члена, области ануса приводит к истончению крайней плоти, сужению и стриктуре уретры. Нередко развивается парафимоз, фимоз [18, 19]. Серьезным осложнением СЛ полового члена является плоскоклеточная карцинома, составляющая до 50% случаев рака соответствующей локализации [19, 20]. У женщин прогрессирование склероатрофических изменений аногенитальной области приводит к потере структуры вульвы и ее редукции. Вульва легко травмируется, возникает диспареуния. Складки половых губ уплощаются и сглаживаются, клитор и малые половые губы определить практически не удается (как и линию Гарта), из-за выраженного склероза тканей вход во влагалище сужается, уменьшаются размеры его преддверия и наружного отверстия мочеиспускательного канала. СЛ вульвы с хроническим гиперкератозом и эрозиями может осложниться плоскоклеточной карциномой [19–21].

Все эти явления, помимо неприятных субъективных ощущений, причиняют больным значительные моральные страдания и существенно снижают качество жизни, т. к. являются серьезным косметическим дефектом.

Важно также отметить, что пациенты с СЛ аногенитальной локализации наблюдаются в клиниках акушерско-гинекологического профиля, где данное заболевание воспринимается лишь как изолированное поражение гениталий, а не как форма ОС, требующая комплексного обследования и системного подхода к лечению.

Цель исследования: выявить частоту поражения аногенитальной зоны при основных клинических вариантах ОС, установить дифференциально-диагностические клинические критерии поражения аногенитальной области при ОС, усовершенствовать метод лечения с учетом аногенитальной локализации и оценить клиническую эффективность разработанного метода лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова за период с 2017 по 2019 г. нами было обследовано 104 больных с установленным диагнозом ОС (бляшечная склеродермия, линейная склеродермия, СЛ, атрофодермия Пазини — Пьерини). Из них 86 женщин (82,7%) и 18 мужчин (10,5%). По возрасту больные распределились следующим образом: от 20 до 30 лет — 18 человек (17,3%), от 31 года до 40 лет — 18 (17,3%), от 41 года до 50 лет — 13 (12,5%), от 51 года до 60 лет — 26 (25%), от 61 года до 70 лет — 23 (22,1%), от 71 года и старше — 6 (5,8%).

При проведении клинико-морфологического фенотипирования всех пациентов (n=104) нами были отобраны 62 пациента со склероатрофическими поражениями аногенитальной локализации.

МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ

Курс комплексной терапии включает: инъекции бензилпенициллина в дозе 500 000 ЕД 4 р./сут внутримышечно (в/м) в течение 10 дней (курсовая доза 20 млн ЕД); пентоксифиллин в дозе 100 мг по 1 таблетке 3 р./сут в течение 1 мес.; бовгиалуронидаза азоксимер в виде вагинальных (для женщин) или ректальных (для мужчин) суппозитивов в дозировке 3000 МЕ 1 раз в 2 дня до курсовой дозы 30 тыс. МЕ; эстриол (крем вагинальный) — 1 аппликация (соответствующая 0,5 мг эстриола) 1 р./сут в течение 4 нед., затем 1 аппликация 2 р./нед. в течение 2 мес.; гель с бактериофагами Фагогин по 5–7 мл 3 р./сут в течение 1 мес.

Всем пациенткам со склероатрофическими поражениями аногенитальной зоны проводилось лечение: фракционным CO₂-лазером (время облучения 220 мкс, флюенс 3,9 Дж/м², расстояние между точками 70 мкм). На каждом сеансе было выполнено три прохода, при этом лазер был установлен на низкий уровень (10 Вт) 20 мДж/пиксель, 2 Гц на первом, втором и третьем сеансах и средний (30 Вт)

10 мДж/пиксель, 2 Гц на четвертом и пятом сеансах. Анестезия аппликационная (лидокаин+прилокаин). Время экспозиции составило 25 мин. Курс лечения составил от 3 до 5 сеансов с интервалом 30 дней.

В качестве наружной терапии склероатрофических поражений аногенитальной зоны у мужчин мы применяли бовгиалуронидазу азоксимер методом фонофореза. Курс лечения составил 10–12 процедур с кратностью 1–2 р./нед.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные с клиническим вариантом в виде бляшечной склеродермии составили 78 человек (75%), линейной склеродермией — 1 человек (0,9%), атрофодермией Пазини — Пьерини — 2 человека (1,9%), СЛ — 23 человека (22,2%).

Склероатрофические поражения аногенитальной локализации наблюдались у 40 больных бляшечной склеродермией (64,5%), у 21 больного СЛ (33,8%), у 1 больного линейной склеродермией (1,7%).

СЛ аногенитальной локализации наблюдался чаще у женщин — 82,9% (51 больная), чем у мужчин — 17,1% (11 больных). Основная группа больных с поражением половых органов встречается в возрастной медиане от 41 до 50 и от 61 до 70 лет, что соответствует периоду пре- и постменопаузы. Половозрастные особенности больных СЛ даны в таблице 1.

При анализе клинических особенностей распространенности склероатрофических поражений кожного покрова и слизистой половых органов нами установлено, что в 32,3% случаев склероатрофический процесс локализовался только в аногенитальной зоне, а в 67,7% случаев процесс носил сочетанный характер.

Так, согласно нашим данным, в 32,3% случаев (n=20) изолированное поражение аногенитальной локализации наблюдалось при склероатрофическом варианте ОС. При анализе сочетанных поражений кожи и аногенитальной зоны в 46,7% случаев (n=29) нами выявлены сочетание двух форм ОС: бляшечной формы на коже и СЛ аногенитальной зоны. В 19,4% случаев (n=12) нами выявлены сочетанные поражения СЛ кожи и аногенитальной зоны. В 1,7% случаев (n=1) очаги по типу СЛ в аногенитальной зоне сочетались с очагами поражения по типу линейной склеродермии на коже туловища.

При проведении подробного анализа особенностей локализации склероатрофических поражений аногенитальной зоны у женщин (n=51) установлено, что поражение вульвы встречалось в 41 случае (80,4%), поражение клитора — в 36 (70,5%), поражение ткани промежности — в 38 (74,5%), поражение перианальной области в 24 (47%) (рис. 1, 2).

Анализ особенностей склероатрофических поражений у мужчин (n=11) показал склероатрофические поражения головки полового члена в 8 случаях (72,7%), поражение тканей уздечки — в 6 (54,5%), поражение кожи ствола

Таблица 1. Распределение больных склероатрофическим поражением аногенитальной локализации по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет						Всего, n (%)
	20-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71 и старше	
Женщины	5	7	12	11	15	1	51 (82,9%)
Мужчины	3	3	5	—	—	—	11 (17,1%)
Всего, n (%)	8 (12,9%)	10 (16,1%)	17 (27,4%)	11 (17,7%)	15 (24,2%)	1 (1,6%)	62 (100%)

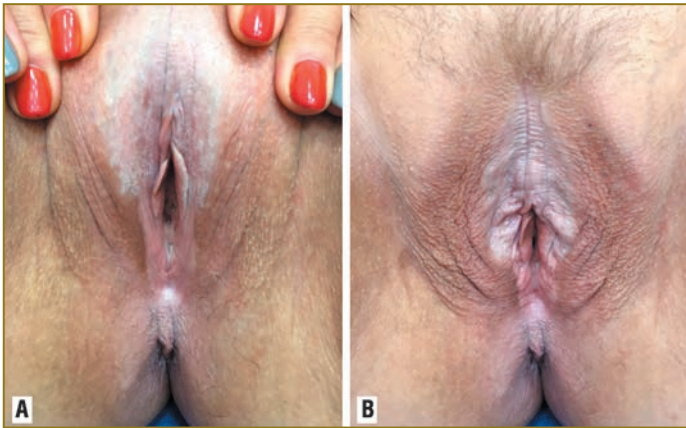


Рис. 1. СЛ с поражением больших, малых половых губ, зоны клитора, задней спайки с переходом на зону ануса (А, В)



Рис. 2. СЛ с поражением перианальной области (А, В)



Рис. 3. СЛ с поражением крайней плоти и головки полового члена (А, В)

полового члена — в 3 (27,3%), поражение перианальной области — в 4 случаях (36,4%) (рис. 3).

При анализе сопутствующей хронической патологии у исследуемых больных (n=62) нами установлено, что в 71% случаев (44 больных) выявлены ИППП и воспалительные заболевания малого таза, в 86,4% случаев (у 38 женщин) и в 17,1% случаев (у 6 мужчин). В 33,9% (21 больной) случаев обнаружены: ВПЧ высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) и ВПГ I и II типа — у 16 женщин (25,8%) и 5 мужчин (8,1%) (табл. 2).

Склероатрофические поражения аногенитальной локализации сочетались с бактериальным вагинозом — в 27,4% случаев (17 больных), хламидиозом (*Chlamydia trachomatis*) — в 24,2% случаев (15 больных), трихомонозом (*Trichomonas vaginalis*) — в 17,7% случаев (11 больных), гонореей (*Neisseria gonorrhoeae*) — в 3,2% случаев (2 больных).

Склероатрофические поражения аногенитальной локализации сочетались с хронической персистирующей вирусной инфекцией: ВПГ II типа — в 16,1% случаев (11 больных), ВПГ I типа — в 6,4% случаев (3 больных) (см. табл. 2).

Также важно отметить, что наличие хронической персистирующей вирусной инфекции ВПЧ с высоким онкогенным потенциалом (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) у пациентов с склероатрофическими поражениями половых органов вызывает значимый интерес ввиду высоких рисков развития злокачественной трансформации (см. табл. 2).

Нами проведен анализ сопутствующей хронической патологии у группы пациентов (n=62) с поражениями аногенитальной локализации. Большой интерес представляют заболевания органов малого таза, которые были выявлены в 40,3% случаев (n=25): миома матки — у 12 женщин, сальпингоофорит — у 5 женщин, сальпингит — у 3 женщин, цистит — у 2 женщин; простатит выявлен у 2 мужчин, аденома простаты — у 1.

Кроме того, была выявлена хроническая очаговая инфекция различной локализации в 27,4% случаев (n=17): у женщин — ринит у 5, хронический тонзиллит — у 3, хронический фарингит — у 3; у мужчин: ринит — у 3, хронический тонзиллит — у 2, хронический фарингит — у 1. Заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены в 19,4% случаев (n=12): у женщин — артериальная гипертензия у 7, аритмия у 1; у мужчин — артериальная гипертензия у 3, сердечная недостаточность — у 1. Патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы встречалась в 3,2% случаев (n=2): у женщин — гастрит у 1, дискинезия желчного пузыря — у 1. Патология не выявлена в 9,7% случаев (n=6).

Эффективность курса проведенной терапии оценивали по положительной динамике кожного процесса: уменьшению плотности очагов, исчезновению или побледнению венчика гиперемии, отсутствию роста старых очагов и появления новых, уменьшению размеров старых очагов, уменьшению субъективных ощущений.

Таблица 2. Ассоциация склероатрофических поражений аногенитальной локализации с ВПЧ высокого онкогенного риска и с ВПГ I и II типа

Клинические разновидности	Женщины, n (%)	Мужчины, n (%)	Всего, n (%)
ВПЧ 16 типа	5 (8,1%)	4 (6,4%)	9 (14,5%)
ВПЧ 18 типа	7 (11,3%)	3 (4,8%)	10 (16,3%)
ВПЧ 31 типа	2 (3,2%)	1 (1,6%)	3 (4,8%)
ВПЧ 33 типа	3 (4,8%)	2 (3,2%)	5 (8,6%)
ВПЧ 52 типа	2 (3,8%)	1 (1,6%)	3 (4,8%)
ВПГ I	2 (3,8%)	1 (1,6%)	3 (6,4%)
ВПГ II	8 (12,9%)	3 (6,4%)	11 (16,1%)

После первого курса комплексной терапии следовал перерыв в 1,5–2,0 мес., после которого проводился следующий курс комплексной терапии. При отсутствии и/или незначительности изменений после проведенного курса терапии большим назначался повторный курс (максимальное количество курсов не превышало 5).

Так, из 62 пациентов с ОС и поражением аногенитальной зоны основному количеству больных — 56,5% (35 человек) потребовалось 3 курса комплексной терапии, 16,1% (10 человек) — 4 курса, 11,3% (7 человек) — 2 курса, 6,4% (4 человека) — 1 курс и 8,1% (5 человек) — 5 курсов для полной стабилизации процесса.

На фоне проведенной комплексной терапии уменьшение плотности очагов наблюдалось у 48 (77,4%) больных, побледнение венчика гиперемии — у 28 (45,1%) больных. Отсутствие роста старых очагов и появления новых отмечено у 62 (100%) больных, уменьшение размеров очагов — у 39 (72,6%) больных (табл. 3).

Анализ динамики субъективных ощущений показал положительную тенденцию их уменьшения. Так, до лечения зуд аногенитальной области встречался в 77,4% случаев, после проведения комплексного лечения — в 24,2% случаев. Болезненные ощущения в очагах поражения до лечения наблюдались в 59,7% случаев, после лечения — в 17,7%. Парестезии до лечения наблюдались в 75,8% случаев, после лечения — лишь в 19,4% случаев. Чувство стягивания и сухость до лечения наблюдались в 80,6% случаев, после лечения — в 37,1%. Нарушения сна до лечения определялось в 77,4% случаев, после лечения — лишь в 8,1%. Нарушение сексуальной жизни до лечения встречалось в 51,6% случаев, после лечения — в 22,6% случаев (табл. 4).

Всем больным (n=62) для оценки степени негативного влияния кожного заболевания на различные аспекты их жизни (отношения в семье с родственниками, с друзьями, коллегами по работе, занятия спортом, сексом, социальная активность и т. д.) был предложен опросник дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) до и после лечения. После проведения комплексного курса лечения отмечено значительное повышение ДИКЖ у всех больных со склероатрофическими поражениями аногенитальной области (табл. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами впервые выявлена частота встречаемости СЛ аногенитальной локализации в структуре ОС, которая составила 59,6%.

Выявлена и проанализирована связь аногенитального СЛ с этиологическими факторами заболевания: в 71% случаев выявлены ИППП и воспалительные заболевания малого таза; в 33,8% случаев — ВПЧ высокого канцерогенного риска, ВПГ I и II типа; в 19,3% случаев — хронические воспалительные заболевания органов малого таза; в 27,4% случаев — хроническая очаговая инфекция различной локализации; в 19,4% случаев — заболевания сердечно-сосудистой системы; в 3,2% случаев — патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы.

Нами был оптимизирован протокол комплексного метода лечения ОС, включая склероатрофические поражения аногенитальной локализации. Протокол может быть рекомендован для усовершенствования лечения пациентов с данной патологией в связи с его высокой клинической эффективностью, достигающей 98%.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Таблица 3. Динамика клинических симптомов на фоне комплексной терапии склероатрофического поражения кожи аногенитальной зоны

Вид поражения	Уменьшение плотности очагов	Исчезновение венчика гиперемии	Отсутствие роста старых очагов и появления новых	Уменьшение размеров очагов
СЛ аногенитальной локализации (n=20)	17	11	20	14
СЛ экстрагенитальной и аногенитальной локализации (n=12)	10	6	12	12
Сочетание экстрагенитальных очагов бляшечной склеродермии и СЛ аногенитальной локализации (n=29)	20	11	29	18
Сочетание экстрагенитального очага линейной склеродермии и СЛ аногенитальной локализации (n=1)	1		1	1
Всего, n (%)	48 (77,4%)	28 (45,1%)	62 (100%)	45 (62,9%)

Таблица 4. Динамика субъективных ощущений в процессе лечения больных склероатрофическими поражениями кожи и аногенитальной зоны (n=62)

Клинические разновидности	Число больных с клиническими проявлениями, n (%)	
	до лечения	после лечения
Зуд	48 (77,4%)	15 (24,2%)
Болезненность	37 (59,7%)	11 (17,7%)
Парестезии	47 (75,8%)	12 (19,4%)
Сухость, чувство стягивания	50 (80,6%)	23 (37,1%)
Нарушение сна	48 (77,4%)	5 (8,1%)
Нарушение сексуальной жизни	32 (51,6%)	14 (22,6%)

Таблица 5. Динамика индекса качества жизни больных со склероатрофическими поражениями аногенитальной локализации на фоне комплексного лечения

Вид склероатрофического поражения	Индекс качества жизни, баллов	
	до лечения	после лечения
СЛ аногенитальной локализации (n=20)	11±5	1±5
СЛ экстрагенитальной и аногенитальной локализации (n=12)	11±5	1±5
Сочетание экстрагенитальных очагов бляшечной склеродермии и СЛ аногенитальной локализации (n=29)	21±5	1±5
Сочетание экстрагенитального очага линейной склеродермии и СЛ аногенитальной локализации (n=1)	6±2	1±2

Противовирусный иммунитет репродуктивного тракта: от изучения системы до коррекции работы

Профессор А.Е. Шульженко, Р.В. Щубелко, к.м.н. И.Н. Зуйкова

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

Слизистая оболочка женских половых путей является воротами для проникновения микроорганизмов: вирусов, бактерий и грибов. На всем протяжении женского репродуктивного тракта присутствует сложная сеть иммунных факторов, обеспечивающих, с одной стороны, обработку, нейтрализацию и элиминацию патогенных агентов, с другой — толерантность к комменсальной микрофлоре. Наличие эпителиального барьера, слизи, определенного значения pH, а также клеток врожденного иммунного ответа и секретируемых ими биологически активных веществ обеспечивает первую линию защиты урогенитальных слизистых оболочек, которая позволяет снизить риск инфицирования патогенами, локализовать воспаление, предотвращая генерализацию инфекционного процесса. В дальнейшем активированные факторы врожденного иммунитета индуцируют реакции адаптивного иммунного ответа, реализуемые посредством клеточных и гуморальных компонентов. Адаптивный иммунитет обеспечивает специфическую протекцию женского репродуктивного тракта. Врожденный и адаптивный иммунный ответ работает одновременно, каскадно и комплексно, формируя несколько уровней защиты от патогенов. Целостность эпителиальных барьеров, физические свойства слизи, уровень pH, функционирование клеточных и гуморальных факторов врожденного и адаптивного иммунного ответа обеспечиваются половыми гормонами, факторами роста и комменсальной микрофлорой.

Ключевые слова: слизистые оболочки урогенитального тракта, вирусы, инфицированные клетки, иммунитет, лимфоциты, NK-клетки, макрофаги, активированная глицирризиновая кислота, Эпиген интим.

Для цитирования: Шульженко А.Е., Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Противовирусный иммунитет репродуктивного тракта: от изучения системы до коррекции работы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;12:14–19.

ABSTRACT

Reproductive tract anti-viral immunity: from the system study to work correction

A.E. Shulzhenko, R.V. Shchubelko, I.N. Zuykova

National Research Center — Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency, Moscow

The mucous membrane of the female genital tract is the gateway for the microorganisms' penetration of viral, bacterial and fungal origin. Throughout the female reproductive tract is a complex network of immune factors that provide on the one hand the processing, neutralization and elimination of pathogenic agents, on the other — tolerance to commensal microflora. The presence of an epithelial barrier, mucus, a certain pH, as well as cells of the innate immune response and biologically active substances secreted by them, provides the first protection line of urogenital mucous membranes, which allows to reduce the infection risk with pathogens, localize inflammation, preventing the infectious process generalization. In the future, innate immunity activated factors induce the adaptive immune response reactions development, also realized through cellular and humoral components. Acquired immunity provides specific protection of the female reproductive tract. Innate and acquired immune responses work simultaneously, integrated and in cascade, forming multiple levels of protection against pathogenic agents. Epithelial barriers integrity, mucus physical properties, pH level, functioning regulation of cellular and humoral factors in innate and acquired immune response is provided by sex hormones, growth factors and commensal microflora.

Keywords: urogenital tract mucous membranes, viruses, infected cells, immunity, lymphocytes, NK-cells, macrophages, activated glycyrrhizic acid, Epigen intim.

For citation: Shulzhenko A.E., Shchubelko R.V., Zuykova I.N. Reproductive tract anti-viral immunity: from the system study to work correction. RMJ. Medical Review. 2019;12:14–19.

ВВЕДЕНИЕ

Поражение урогенитального тракта человека вызывают несколько видов вирусов: вирусы герпеса человека, папилломавирус, цитомегаловирус, вирус контагиозного моллюска. Иногда урогенитальный тракт служит входящими воротами для другой вирусной инфекции (вируса иммунодефицита человека, вируса гепатита В).

Вирусы представляют собой уникальные микроорганизмы, которые состоят из генетического материала (нуклеиновой кислоты) и нескольких белков-ферментов. Они покрыты защитной белковой оболочкой — капсидом, кото-

рый, с одной стороны, осуществляет защиту нуклеопротеина, с другой — помогает коммуницировать вирусу с клетками организма-хозяина.

Путь вируса в здоровую клетку человека проходит в несколько этапов: прикрепление к мембране клетки, проникновение вирусного содержимого в цитоплазму, биосинтез вирусного генетического материала и встраивание его в геном клетки человека. В дальнейшем происходит синтез вирусных белков, которые попадают в цитоплазму и далее через эндоплазматический ретикулум встраиваются в молекулы главного комплекса гистосовместимости

(major histocompatibility complex, МНС), в составе которого экспрессируются на мембране клетки-хозяина. При экспрессии всех необходимых белков происходит формирование и отделение зрелого вириона.

Так как чаще всего патогены попадают в организм человека через слизистые оболочки, именно на них развиваются первичные иммунологические реакции. Лимфоидные ткани слизистых оболочек разных отделов имеют свои особенности, отвечающие потребностям их анатомического расположения. На ранних этапах инфицирования реакция слизистых оболочек опосредуется через факторы врожденного иммунитета. Эффективный иммунный ответ слизистых оболочек позволяет ограничить патологический процесс в месте внедрения патогена. При недостаточности местного иммунитета инфекционные агенты проникают в подслизистый слой, затем в кровь и лимфу. С током лимфы патогены попадают в регионарные лимфатические узлы, где происходит инициация адаптивного иммунитета. Недостаточная эффективность иммунных реакций на этом уровне приводит к распространению инфекционного процесса и активации системного иммунитета [1].

СИСТЕМНАЯ ИММУННАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ЗАЩИТА

Чаще всего вирусы разрушают инфицированные клетки, нарушая целостность их мембраны. Фрагменты погибших инфицированных клеток захватываются клетками врожденного иммунитета — макрофагами и дендритными клетками (ДК). Активация факторов врожденного иммунитета зависит от эффективного распознавания генетического материала вируса патогенраспознающими рецепторами (pathogen recognition receptors, PRR), расположенными внутриклеточно. После распознавания формируется сигнал о попадании в организм чужеродных патогенных микроорганизмов, что приводит к запуску синтеза интерферонов (ИНФ) типа I (α и β). ИНФ- α и ИНФ- β обеспечивают противовирусную защиту, воздействуя непосредственно на генетический материал вирионов, предупреждая их репликацию.

Особенно интенсивно провоспалительные сигналы реализуются в макрофагах, которые обеспечивают развитие местной защитной реакции и характерных клинических симптомов воспаления.

Кроме того, на поверхности инфицированной клетки экспрессируются стрессорные белки (MICA, MICB, ULBP), которые сообщают о нарушении ее физиологического состояния (клеточный стресс) и распознаются NKT-клетками (natural killers T cells — естественные киллеры Т-клетки). Активированные NKT-клетки начинают синтезировать ИНФ- γ .

Эти же сигналы распознаются естественными киллерами (natural killers, NK), которые активируются в отсутствие экспрессии молекул МНС класса I на инфицированных клетках. Еще одним фактором активации NK-клеток является ИНФ- γ , секретируемый NKT-клетками. NK-клетки выполняют неспецифический прямой цитолиз клеток-мишеней.

Фрагменты разрушенных вирусом клеток, захваченные миелоидными ДК, подвергаются внутриклеточной переработке (процессингу), в результате чего вирусные компоненты встраиваются в состав молекул МНС-I и МНС-II и транспортируются на поверхность ДК. Таким образом ДК презентуют вирусные антигены Т-лимфоцитам, что запускает адаптивный иммунный ответ на эти патогены [1].

При первичном инфицировании адаптивный иммунный ответ развивается в регионарных лимфатических узлах, что клинически проявляется лимфоаденопатией.

CD4⁺ Т-клетки (Т-helper, Th), распознавшие антиген, активируются и дифференцируются в Th1- и Th2-клетки. Th1-клетки секретируют цитокины, которые активируют CD8⁺ Т-клетки, NK-клетки и макрофаги, что обеспечивает неспецифический лизис клеток-мишеней. Th2-клетки индуцируют гуморальный иммунный ответ, стимулируя В-лимфоциты напрямую и с помощью секретируемых ими цитокинов.

В-лимфоциты распознают белки вирусного капсида, либо в составе свободных вирионов, либо в обломках разрушенных вирусом клеток. Активированные В-лимфоциты пролиферируют и дифференцируются в плазматические клетки, секретирующие противовирусные (нейтрализующие) антитела. Данные антитела распознают внеклеточно расположенные вирусные частицы, связывают их (нейтрализуют), предотвращают дальнейшие контакты вируса со здоровыми клетками и способствуют фагоцитозу.

Таким образом, в результате первичного иммунного ответа формируются В- и Т-лимфоциты памяти, специфичные к определенным вирусам.

При повторном попадании этих же вирусов в организм В- и Т-лимфоциты памяти активируются, что ускоряет формирование адаптивного иммунного ответа, который может развиваться в области внедрения вирусного патогена. При этом усиливаются формирование цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) из клона CD8⁺ Т-клеток и секреция противовирусных антител. Из-за усиленной выработки ИНФ- γ происходит активация NK-клеток.

При повторном попадании вирусов в организм существенно повышается быстрота и эффективность противовирусной защиты, за счет чего клинические проявления рецидива инфекции менее выражены и непродолжительны [1, 2].

МЕСТНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ: КАК СТРОИТСЯ ЗАЩИТА?

Первой линией защиты урогенитального тракта является механический барьер, представленный разными типами эпителия и слизью. Верхний отдел женского урогенитального тракта состоит из эндометрия, шейки матки и фаллопиевых труб, выстланных однослойным цилиндрическим эпителием, с плотными соединениями между ними. Нижний отдел тракта включает эктоцервикс и влагалище, выстлан-

ные неороговевающим многослойным плоским эпителием. Наружный слой плоского эпителия эффективно защищает нижележащие слои от микротравм. Целостность эпителиального барьера репродуктивного тракта напрямую зависит от гормонального фона (уровня эстрадиола) и сбалансированности нейроэндокринной системы (выработка ростовых факторов, цитокинов стромальными клетками) [3, 4].

Эпителий влагалища и матки формирует не только физический барьер, но и экспрессирует на своей поверхности распознающие рецепторы PRR, преимущественно TLR1–10, а также рецептор NOD (nucleotide oligomerization domain). TLRs 7–9 конститутивно экспрессируются в фаллопиевых трубах, эндометрии матки, шейке матки и эктоцервиксе, тогда как экспрессия TLR10 ограничена фаллопиевыми трубами. Рецепторы NOD1 и NOD2 обнаруживаются во всех тканях женского урогенитального тракта [5].

Защиту вагинальных и цервикальных клеток от прямого контакта с патогеном обеспечивает также слизистый слой. Слизь состоит из муцинов, образующих очень густой гель, который служит физическим барьером для патогенов. В состав слизи также входит водная фаза, содержащая иммуноглобулины и антимикробные молекулы, предотвращающие инфицирование слизистой влагалища.

Очень важным защитным компонентом цервикагинальной слизи является pH (нормальное значение pH 4–5). Нормальный уровень pH поддерживается местной комменсальной микрофлорой, продуцирующей молочную кислоту и перекись водорода, которые обладают микробицидной активностью. Основным представителем комменсальной микрофлоры влагалища — *Lactobacillus* [6].

Состояние нормоценоза с преобладанием лактобактерий над факультативной и облигатной анаэробной флорой служит хорошей защитой от инфицирования клеток влагалища вирусными патогенами. Наличие же выраженных нарушений в биоценозе репродуктивного тракта со снижением количества лактобактерий свидетельствует о нарушении местного иммунного ответа и способствует проникновению и развитию вирусной инфекции (герпесвирусной, папилломавирусной). В первую очередь у таких пациенток следует восстановить баланс микрофлоры репродуктивного тракта.

Антимикробные пептиды: важные белки врожденного иммунитета

В состав секрета женского репродуктивного тракта входит ряд эндогенных антимикробных пептидов (АМП), которые секретируются нейтрофилами, эпителиальными клетками, ДК, макрофагами и NK-клетками. АМП представлены α - и β -дефензинами (их экспрессия наиболее выражена в нижних отделах половых путей, включая влагалище), ингибиторами протеаз, в т. ч. ингибиторами сериновой протеазы (серпинами), ингибиторами секреторной протеазы лейкоцитов (secretory leukocyte peptidase inhibitor, SLPI), а также белком 4 эпидидимиса человека,

цистатинами, элафинами, лизоцимом, лактоферрином и кателицидином [7]. Все АМП оказывают прямое или косвенное разрушительное действие на бактерии, вирусы, грибы, паразитов. Кроме того, АМП могут разрушать клетки-мишени посредством модулирования pH и градиента ионной концентрации, а также обладают хемотаксической активностью. Все это способствует развитию врожденного и специфического иммунного ответа на слизистой женского репродуктивного тракта.

АМП присутствуют на слизистых постоянно или синтезируются эпителиальными и иммунными клетками после антигенной стимуляции. Концентрация АМП в женских репродуктивных путях напрямую связана с колебаниями гормонов в период менструального цикла. Во время овуляции (13-й день), после стимуляции эстрадиола наблюдается снижение уровня SLPI, β - и α -дефензинов и лактоферрина в цервикагинальной жидкости, этот эффект продолжается в течение 7–10 дней [8].

Подавление продукции АМП во время нормального менструального цикла приводит к повышению риска инфицирования инфекциями, передаваемыми половым путем, особенно ВИЧ. Кроме того, в этот период возможна активация условно-патогенной флоры, хронических латентных инфекций (папилломавирусной, герпесвирусной) у пациенток с местными нарушениями иммунной защиты, что требует проведения коррекции этих нарушений.

Макрофаги, моноциты, нейтрофилы: местные «дворники» слизистой оболочки

Важную роль в противоинфекционной защите урогенитального тракта играют клетки макрофагально-моноцитарного ряда. Макрофаги составляют приблизительно 10% от общего числа лейкоцитов, присутствующих в репродуктивном тракте женщины, при этом максимальная их концентрация отмечается в строме эндометрия и соединительной ткани миометрия. Активность макрофагов в ткани эндометрия регулируется уровнем эстрадиола и прогестерона, при этом максимальное количество макрофагов в эндометрии регистрируется в предменструальном периоде. Концентрация макрофагов в эпителиально-слизистых слоях влагалища остается стабильной в течение всего менструального цикла. Вагинальные макрофаги отличаются по фенотипу от макрофагов других слизистых, они экспрессируют больше рецепторов CD4, а также корцепторов CCR5 и CXCR4, чем макрофаги слизистых других регионов. При антигенной активации деятельность макрофагов модулируется цитокинами, в частности ИНФ и фактором некроза опухоли (ФНО). Кроме того, под воздействием микроорганизмов макрофаги сами секретируют провоспалительные цитокины и NO, которые играют важную роль в первичной защите от патогенов [9].

Концентрация нейтрофильных лейкоцитов в репродуктивном тракте повышается по мере продвижения от слизистой влагалища до маточных труб. Количество нейтрофилов напрямую зависит от фазы менструального цикла. Во вре-

мя менструации в эндометрии под действием интерлейкина (ИЛ) 8 резко увеличивается концентрация нейтрофилов, осуществляющих две основные функции: во-первых, разрушение ткани эндометрия под действием активированных матриксных металлопротеиназ, во-вторых, повышение защитной функции естественного иммунного ответа. Нейтрофилы экспрессируют TLRs 1–9 и обеспечивают фагоцитоз патогенов, продуцируют окислительные радикалы и секретируют АМП (ингибиторы протеазы, α -дефензины), фосфолипазы и цитокины [10].

«СМЕРТЕЛЬНЫЕ» ДЛЯ ПАТОГЕНОВ КЛЕТКИ

Популяция NK-клеток в эндометрии составляет приблизительно 70% мукозальных лимфоцитов. NK-клетки женского репродуктивного тракта в отличие от NK-клеток периферической крови экспрессируют маркер CD9⁺ в эндометрии и эндометрии, экспрессируют молекулы CD69⁺ и CD94⁺, являющиеся лектиновыми рецепторами. Количество естественных киллеров варьирует в эндометрии во время менструального цикла, составляя приблизительно 70% лейкоцитов в секреторную фазу. В других отделах репродуктивного тракта число NK-клеток не зависит от фазы цикла и составляет около 10–30% лейкоцитов. Меньше всего NK-клеток обнаружено в маточных трубах [11]. NK-клетки участвуют в различных процессах репродуктивного тракта, включая имплантацию и беременность, обладают цитотоксической активностью. Для реализации цитотоксической реакции NK-клеткам не требуется распознавать специфические антигены. Основная функция рецептора CD16⁺, который экспрессируется на 75% NK-клеток, является распознавание Fc-части иммуноглобулинов IgG₃ и IgG₁, с помощью которых распознаются клетки, опсонизированные этими антителами. NK-клетки, которые осуществляют этот тип цитолиза, называемый антителозависимым клеточным цитолизом, обозначаются как K-клетки. Оба типа клеток-киллеров (NK-клетки и K-клетки) активно участвуют в реакциях первичного иммунного ответа.

Активация NK-клеток обусловлена первичным инфицированием и секрецией макрофагами ИНФ- α , ИНФ- β и ИЛ-12, которые способны 100-кратно увеличить активность NK-клеток. Другой активационный стимул для этих клеток возникает уже при их взаимодействии с клетками-мишенями.

NK-клетки репродуктивного тракта продуцируют провоспалительные цитокины — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ-10, ИЛ-8, ИНФ, тем самым способствуя воспалительному ответу, индуцируя активацию макрофагов и пролиферацию ЦТЛ [12].

ИНТЕРФЕРОНЫ: «ВСТРОЕННАЯ» СИСТЕМА ПРОТИВОВИРУСНОЙ ЗАЩИТЫ

Важными участниками противовирусной иммунной защиты женского репродуктивного тракта являются ИНФ, которые относятся к цитокинам и обладают противовирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью. ИНФ — это белки межклеточного взаимодействия, они относятся как к системному, так и к местному уровню иммунитета. Известно около 20 разновидностей ИНФ, объединенных в три типа: I, II и III и три вида: альфа-, бета- и гамма-интерфероны. ИНФ I типа обладают огромным диапазоном биологических эффектов, в частности противовирусным и антипролиферативным действием. ИНФ II типа представлены только одним видом белков — ИНФ- γ , кото-

рый участвует во всех реакциях, опосредованных макрофагами и нейтрофилами, способствует взаимодействию между лимфоидными и нелимфоидными клетками за счет стимуляции экспрессии молекул МНС на клетках, содействует эффективному уничтожению внутриклеточных микроорганизмов, в т. ч. вирусов [13].

Синтез ИНФ происходит под влиянием различных индукторов, запускающих цепную реакцию в ответ на сигнал патогенности. ИНФ выделяются в межклеточное пространство, где связываются с рецепторами соседних неинфицированных клеток. Синтез ИНФ коррелирует с репликацией вируса.

СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АДАПТИВНЫЙ ОТВЕТ РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА

Адаптивный иммунный ответ является специфической иммунной реакцией, развивающейся в результате презентации антигена антигенпрезентирующими клетками [14]. В репродуктивном тракте женщин обнаружено достаточное количество клеток, способных представить антигены в комплексе МНС. Все разновидности T-клеток, сформировавшихся в регионарном лимфатическом узле, покидают его с эфферентной лимфой и поступают в общий кровоток. Дальнейшее распределение эффекторных T-лимфоцитов определяется экспрессией ими молекул адгезии и хемотических рецепторов. Эти клетки способны мигрировать в лимфоидные ткани, ассоциированные со слизистыми оболочками, из которых происходят индуцировавшие их ДК (в нашем случае в слизистые уrogenитального тракта).

Специфический клеточный ответ уrogenитальных слизистых оболочек формируется по Th1 (клеточному), Th2 (гуморальному), T-регулирующему и Th17 пути.

Th1-клеточный иммунный ответ направлен на разрушение внутриклеточных патогенов и опосредуется главным образом CD8⁺ T-лимфоцитами. T-лимфоциты расположены в строме влагалища, шейки матки и матки под эпителиальным слоем, а также рассеяны между эпителиальными клетками, где они известны как интраэпителиальные лимфоциты (ИЭЛ). Характерные для слизистой оболочки матки лимфоидные скопления состоят преимущественно из CD8⁺ T-клеток, которые окружают центральное B-клеточное ядро, и инкапсулированы макрофагами. Лимфоидные скопления образуются в течение пролиферативной фазы и достигают своего максимума в секреторную фазу менструального цикла [15]. Отсутствие лимфоидных скоплений у женщин в постменопаузальный период является еще одним доказательством тесной связи иммунной и нейроэндокринной систем (эстрадиол, прогестерон).

Предполагается, что образование лимфоцитарных скоплений оказывает супрессорное влияние на клеточный иммунитет матки в секреторную фазу цикла, когда овуляция и имплантация эмбриона наиболее вероятны. В период пролиферативной фазы наблюдается увеличение доли CD4⁺CD25⁺Fox p3⁺-регуляторных T-лимфоцитов в слизистой оболочке матки [16]. Это совпадает со снижением цитолитической активности CD8⁺ лимфоцитов после периода овуляции. Кроме того, в ткани матки присутствует уникальный подкласс ИЭЛ — $\gamma\delta$ T-клетки, которые подавляют материнскую иммунную реакцию на эмбрион через продукцию трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β). Эти $\gamma\delta$ T-клетки предположительно связывают развитие врожденной и адаптивной иммунной реакции, активируя Th1 путем секреции ИНФ [17].

В присутствии провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, регуляторные Т-клетки дифференцируются в Th17, которые принимают участие в реакциях воспаления. Th17-лимфоциты активируют миграцию нейтрофилов в слизистые оболочки половых путей.

Гуморальный иммунный ответ характеризуется выработкой антител, которые взаимодействуют со свободным или связанным с клеткой антигеном и нейтрализуют биологическую активность патогена. Нейтрализация патогена антителами препятствует его прикреплению к клетке и проникновению внутрь (эффект усиливается в присутствии комплемента). С помощью антител происходит опсонизация микроорганизма, что способствует его фагоцитозу. На слизистой гениталий экспрессируются IgG- и IgA-секреторные (sIgA) иммуноглобулины. При этом уровень IgG в 2–6 раз выше, чем уровень sIgA в цервикальной слизи и цервиковагинальной жидкости. Соотношение иммуноглобулинов в секрете матки неизвестно в связи с низким уровнем их базовой секреции в течение менструального цикла. Однако в эндоцервиксе, согласно данным исследований, уровень sIgA выше, чем IgG [18, 19]. В отличие от IgA, который транспортируется из ткани в просвет против градиента концентрации, IgG поступает по градиенту из крови в просвет ткани под действием эстрадиола. Секреция IgA-антител контролируется гормонами в течение менструального цикла, их местная продукция опосредована антигенной стимуляцией.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК: КАК НАЛАДИТЬ ПРОТИВОВИРУСНУЮ ЗАЩИТУ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА?

Одной из главных причин хронического течения инфекционных заболеваний урогенитального тракта, вызываемых условно-патогенными микробами и латентными вирусными инфекциями, является снижение локальной иммунологической резистентности слизистой оболочки, что позволяет маловирулентным возбудителям проявить свои патогенные свойства. Применение системных и местных антибактериальных препаратов, как правило, приводит к временному улучшению состояния, но в дальнейшем усугубляет нарушения биоценоза. Поэтому без коррекции местного иммунного ответа с помощью соответствующих локальных лекарственных средств справиться с хроническим течением воспалительного процесса слизистой оболочки достаточно сложно.

Широкое применение в комплексной терапии вирусных инфекций и нарушений биоценоза женских половых путей нашел лечебно-профилактический спрей на основе активированной глицирризиновой кислоты (АГК), получаемой путем экстракции из растительного сырья (корня солодки). АГК угнетает воспаление путем торможения выброса кининов и синтеза простагландинов в области воспаления, уменьшает зуд, способствует заживлению тканей, а также оказывает неспецифический иммуномодулирующий эффект в отношении мукозального иммунитета, активирует Т-лимфоциты, снижает концентрацию IgG и повышает концентрацию IgA и IgM, индуцирует интерферонотез. Кроме того, АГК воздействует на генетический материал вирусов герпес-группы и папилломы человека, обрывает их репликацию и предотвращает пенетрацию вируса в клетку. При этом АГК инактивирует вирусы в концентрациях, не оказывающих разрушающее действие на здоровые клетки. АГК активна в отношении как немутантных,

так и мутантных штаммов герпесвирусов, в т. ч. нечувствительных к ацикловиру [20].

Препарат на основе АГК применяется наружно или интравагинально в зависимости от области поражения, действующее вещество накапливается в очагах поражения, очень медленно всасывается и попадает в системный кровоток в следовых количествах.

Иммуномодулирующее местное и противовирусное влияние АГК показано А.В. Шуршалиной и соавт. (2009) [21]. Так, у женщин с папилломавирусной, цитомегаловирусной инфекцией и генитальным герпесом локальный иммунный ответ характеризуется повышением уровня провоспалительных Th1-цитокинов с одновременным снижением уровня регуляторных противовоспалительных Th2-цитокинов. Применение АГК в виде спрея в соответствии с инструкцией (препарат наносили ежедневно по 2–3 раза на слизистую оболочку половых органов в течение 1 мес.) привело к нормализации соотношения цитокинов Th1 и Th2 в слизи цервикального канала, уровни ключевых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- γ , ИНФ- α) снизились до контрольных значений, выросла концентрация противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10). Это свидетельствует о выраженном противовоспалительном и иммуномодулирующем эффекте препарата. Кроме того, авторами установлено повышение локальной активности матриксных металлопротеиназ MMP-1 и снижение их тканевых ингибиторов при вирусной инфекции, что выступало важным маркером воспалительного процесса у всех пациенток. Влияние АГК на MMP и их ингибиторы нормализовало эту систему и уменьшило патогенный литический потенциал вирусных инфекций.

Противовоспалительное действие препарата АГК показано другими авторами при лечении пациенток с вульвовагинитами и/или цервицитами неспецифической этиологии (М.Р. Рахматулина, Н.В. Большенко, Е.В. Липова). Результаты этого исследования продемонстрировали высокую противовоспалительную активность препарата в виде снижения частоты регистрации симптомов воспалительной реакции мочевого тракта: гиперемии, отечности и кровоточивости кожных покровов и слизистых оболочек половых органов, уменьшения патологических выделений, нормализации показателей лейкоцитарной реакции во влагалище у 96,7% пациенток [22].

Бактериальный вагиноз является результатом изменения микробиоценоза влагалища, при котором нормальная микрофлора (*Lactobacillus*) вытесняется другой, преимущественно анаэробной микрофлорой: *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* и др. В результате действия различных факторов уменьшается доля лактобактерий в составе микрофлоры влагалища, уровень pH превышает 4,5, возрастает доля *G. vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, анаэробных бактерий, что приводит к формированию дисбактериоза влагалища. Авторами указано, что после терапии АГК увеличилась частота выявления грамположительной бациллярной лактофлоры у 86,7–93,3% пациенток разных групп, а также снижение роста анаэробной и кандидозной микрофлоры у большинства пациенток [22]. Включение препарата АГК в схему лечения бактериального вагиноза приводит к восстановлению уровня лактобактерий в составе вагинального микробиоценоза, нормализации pH влагалищного секрета и подавлению роста анаэробной флоры [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, слизистая оболочка репродуктивного тракта представляет собой сложную систему, которая обеспечивает защиту от патогенных микроорганизмов. Эпителий слизистой, клетки врожденного иммунного ответа и секретируемые ими факторы формируют несколько уровней защиты, которые снижают риск инфицирования патогенами. В местах внедрения патогенов развивающийся на основе врожденной иммунной реакции адаптивный иммунный ответ осуществляет защиту женского репродуктивного тракта на локальном уровне. Механизмы активации иммунной системы слизистой оболочки влагалища, особенно врожденного иммунитета, — важнейшие инструменты защиты против микробов, колонизирующих репродуктивный тракт женщины. Исследования активированной глицирризиновой кислоты (Эпиген Интим, спрей 0,1%) показали высокоэффективное и направленное противовоспалительное, противовирусное и иммуномодулирующее действие препарата на слизистую оболочку урогенитального тракта. Препарат Эпиген Интим спрей в качестве эффективного местного средства может быть рекомендован для включения в комплексную терапию вульвовагинитов, цервицитов и генитальной вирусной инфекции.

Литература

- Chentoufi A.A., Benmohamed L. Mucosal Herpes Immunity and Immunopathology to Ocular and Genital Herpes Simplex Virus Infections. Clin Dev Immunol. 2012;2012:149135. DOI: 10.1155/2012/149135.
- Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Yarilin A.A. The basics of immunology. M.: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.).]
- Reis Machado J., da Silva M.V., Cavellani C.L. et al. Mucosal Immunity in the Female Genital Tract, HIV/AIDS. Biomed Res Int. 2014;2014:350195. DOI: 10.1155/2014/350195.
- Kalia N., Singh J., Kaur M. Immunopathology of Recurrent Vulvovaginal Infections: New Aspects and Research Directions. Frontiers in Immunology. 2019;10:2034. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02034.
- Herbst-Kralovetz M.M., Quayle A.J., Ficarra M. et al. Quantification and comparison of Toll-like receptor expression and responsiveness in primary and immortalized human female lower genital tract epithelia. Am J Reprod Immunol. 2008;59(3):212–224. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2007.00566.x.
- Sharma H., Tal R., Clark N.A., Segars J.H. Microbiota and Pelvic Inflammatory Disease. Semin Reprod Med. 2014;32(1):43–49. DOI: 10.1055/s-0033-1361822.
- Valenti P., Rosa L., Capobianco D. et al. Role of Lactobacilli and Lactoferrin in the Mucosal Cervicovaginal Defense. Front Immunol. 2018;9:376. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00376.
- Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. Nat Rev Immunol. 2003; 3 (9):710–720.
- Wira C.R., Fahey J.V., Sentman C.L. et al. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. Immunol Rev. 2005;206:306–335. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2005.00287.x.
- Murphy K., Mitchell C.M. The Interplay of Host Immunity, Environment and the Risk of Bacterial Vaginosis and Associated Reproductive Health Outcomes. The J of Infectious Diseases. 2016;214(S1): S29–35. DOI: 10.1093/infdis/jiw140.
- Gregorczyk K.P., Krzyżowska M. Innate immunity to infection in the lower female genital tract. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2013;67:388–401.
- Ashkar A.A., Rosenthal K.L. Interleukin-15 and natural killer and NKT cells play a critical role in innate protection against genital herpes simplex virus type 2 infection. The Journal of Virology. 2003;77(8):10168–10171. DOI: 10.1128/jvi.77.18.10168-10171.2003.
- Fahey J.V., Schaefer T.M., Channon J.Y., Wira C.R. Secretion of cytokines and chemokines by polarized human epithelial cells from the female reproductive tract. Hum Reprod. 2005;20(6):1439–1446. DOI: 10.1093/humrep/deh806.
- Hickey D.K., Patel M.V., Fahey J.V., Wira C.R. Innate and adaptive immunity at mucosal surfaces of the female reproductive tract: stratification and integration of immune protection against the transmission of sexually transmitted infections. Journal of Reproductive Immunology. 2011;88(2):185–194. DOI: 10.1016/j.jri.2011.01.005.
- Fahey J.V., Wright J.A., Shen L. et al. Estradiol selectively regulates innate immune function by polarized human uterine epithelial cells in culture. Mucosal Immunol. 2008;1(4):317–325. DOI: 10.1038/mi.2008.20.
- Arruvito L., Sanz M., Banham A.H., Fainboim L. Expansion of CD4+CD25+and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction. J Immunol. 2007;178(4):2572–2578. DOI: 10.4049/jimmunol.178.4.2572.

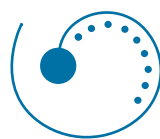
Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



**СПРЕЙ для наружного
и местного применения 0,1%**

**Действующее вещество – глицирризиновая
кислота активированная**

Форма выпуска: флаконы 60 мл и 15 мл



**Обладает активностью
в отношении вируса папилломы
человека, герпесвируса 1 и 2 типа,
цитомегаловируса**

**Разрешен к применению
на всех сроках беременности
и лактации**



**Укомплектован специальной
вагинальной насадкой
для равномерного орошения
влагалища и шейки матки**

Спрей Эпиген Интим –

местное средство с прямым противовирусным,
противовоспалительным и регенерирующим эффектом

Произведено по заказу «Хемигруп Франс С.А.»,
Франция для ООО «Инвар», Россия

www.epigen.ru

www.invar.ru

Стратегия профилактики папилломавирусной инфекции и ее проявлений в практике дерматовенеролога

Профессор Д.В. Заславский¹, д.м.н. А.Н. Баринова², к.м.н. А.А. Сыдигов^{1,3}, к.м.н. Ю.С. Егорова^{1,3}, А.В. Федорченко³, И.О. Оловянишников³

¹ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

³ГБУЗ «ЛеноблЦентр», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

По официальной информации ВОЗ, ежегодно 357 млн человек в возрасте 15–49 лет заболевают 4 излечимыми инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Приоритетными и наиболее перспективными направлениями в снижении заболеваемости ИППП в мире до 2021 г. ВОЗ назвала борьбу с 3 инфекциями: *Neisseria gonorrhoeae* — для снижения и предупреждения растущего риска возникновения неизлечимых форм этого заболевания и риска коинфицирования другими ИППП; *Treponema pallidum* — для устранения врожденного сифилиса путем расширения скрининга и лечения всех беременных женщин и пациентов групп риска; ВПЧ — для предупреждения рак шейки матки и аногенитальных бородавок (АБ) с помощью вакцинации. Стратегия профилактики папилломавирусной инфекции (ПВИ) и АБ как одного из наиболее распространенных ее проявлений, включает в себя ряд мер, среди которых ключевой должна стать вакцинация против ВПЧ. Результаты программ вакцинации против ВПЧ во всем мире показали значимый вклад в снижение распространенности ПВИ. Это позволило медицинскому сообществу разных стран, в т. ч. России, рекомендовать вакцинацию против ВПЧ в качестве высокоэффективной меры по контролю за ПВИ и ее последствиями.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, ВПЧ, аногенитальные бородавки, остроконечные кондиломы, профилактика ВПЧ, вакцинопрофилактика.

Для цитирования: Заславский Д.В., Баринова А.Н., Сыдигов А.А. и др. Стратегия профилактики папилломавирусной инфекции и ее проявлений в практике дерматовенеролога. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;12:20–24.

ABSTRACT

Treatment tactics for prevention of human papillomavirus infection and its manifestations in clinical practice of skin and STDs physician D.V. Zaslavsky¹, A.N. Barinova², A.A. Sydikov^{1,3}, Yu.S. Egorova^{1,3}, A.V. Fedorchenko³, I.O. Olovyanishnikov³

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University

²North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

³Leningrad Regional Center for Specialized Types of Medical Care, Saint Petersburg

According to official information by WHO, 357 million people aged 15–49 get 4 curable sexually transmitted disease (STDs) every year. Given the most promising areas for reducing the STDs incidence worldwide until 2021, WHO highlighted 3 infections: *Neisseria gonorrhoeae* — due to the developing risk of incurable disease forms and the risk of co-infection with other STDs; *Treponema pallidum* — elimination of congenital syphilis, which can become real due to the monitoring and treatment systems enhancement for all pregnant women and syphilis control in risk groups; human papillomavirus (HPV) — emphasizing vaccination to prevent cervical cancer (CC) and anogenital warts (AW). Treatment tactics for the prevention of human papillomavirus infection (PVI) and AW, as one of its most common symptoms, should include a series of actions, among which the vaccination against HPV should be crucial. The results of HPV vaccination programs worldwide have shown a significant contribution to reducing the PVI prevalence. This allowed the medical international community, including the Russian, to recommend vaccination against HPV as a highly effective measure to control PVI and its consequences.

Keywords: human papillomavirus, HPV, anogenital warts, genital warts, HPV prevention, vaccination.

For citation: Zaslavsky D.V., Barinova A.N., Sydikov A.A. et al. Treatment tactics for prevention of human papillomavirus infection and its manifestations in clinical practice of skin and STDs physician. RMJ. Medical Review. 2019;12:20–24.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно официальной информации ВОЗ ежегодно 357 млн человек в возрасте 15–49 лет заболевают 4 излечимыми инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП): *Chlamydia trachomatis* (131 млн), *Neisseria gonorrhoeae* (78 млн), *Treponema pallidum* (6 млн) или *Trichomonas vaginalis* (142 млн). По оценкам ВОЗ, аналогичную высокую распространенность имеют ИППП вирус-

ного происхождения: вирус простого герпеса 2 типа (ВПГ-2) (417 млн человек), вирус папилломы человека (ВПЧ) (291 млн женщин) [1]. Распространенность ИППП варьирует в зависимости от региона и пола. Эти эпидемии значительно влияют на здоровье и жизнь детей, подростков и взрослого населения во всех странах мира. ВПЧ служит причиной возникновения остроконечных кондилом, а некоторые подтипы ассоциируются с развитием рака шейки матки

(РШМ) у женщин [2]. ВПЧ ежегодно приводит к 530 тыс. случаев цервикального рака и 264 тыс. случаев смерти, вызванных этим онкологическим заболеванием [1]. Заболеваемость россиян аногенитальными бородавками (АБ) в 2018 г. составила 18,8 случая на 100 тыс. населения. Однако данный показатель не отражает реального уровня заболеваемости из-за отсутствия всеобъемлющей регистрации новых случаев появления АБ [3, 4].

Приоритетными и наиболее перспективными направлениями для снижения заболеваемости ИППП во всем мире до 2021 г. ВОЗ назвала 3 инфекции:

- ♦ *N. gonorrhoeae* — для снижения и предупреждения растущего риска возникновения неизлечимых форм этого заболевания, а также риска коинфицирования другими ИППП, включая *C. trachomatis*;
- ♦ *T. pallidum* — для устранения врожденного сифилиса за счет расширения скрининга и лечения всех беременных женщин и борьбы с сифилисом в группах риска;
- ♦ ВПЧ — для предупреждения РШМ и остроконечных кондилом, уделяя особое внимание вакцинации.

Максимальное внимание, по мнению экспертов ВОЗ, должно быть уделено особым группам населения, подверженным риску заражения ИППП. К этим группам ВОЗ относит людей с большим количеством сексуальных партнеров, таких как работники секс-индустрии и их клиенты, гомосексуалисты, больных ИППП или ВИЧ-инфекцией. Эти категории совпадают с ключевыми группами риска по ВИЧ-инфекции [5–8]. Кроме того, к особенно уязвимым к воздействию ИППП относятся следующие категории: молодые люди и подростки, женщины, мобильные группы населения, бездомные дети и молодые люди, заключенные, употребляющие наркотики, оказавшиеся в ситуации военных конфликтов и массовых беспорядков [9, 10].

АНОГЕНИТАЛЬНЫЕ БОРОДАВКИ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Аногенитальные венерические бородавки (А63.0) — заболевание, вызываемое ВПЧ и характеризующееся экзофитными и эндофитными разрастаниями на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, влагалища, шейки матки, перианальной области. Как известно, ВПЧ относится к роду *Papillomavirus* семейства *Papovaviridae*. ВПЧ является высокотканеспецифичным вирусом, поражающим клетки эпителия кожи и слизистых оболочек. В настоящее время обнаружено и описано более 190 типов ВПЧ. Наиболее важной представляется их классификация на группы высокого и низкого онкогенного риска — в зависимости от потенциала способствовать возникновению раковых заболеваний. Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) выделяет 12 типов ВПЧ высокого онкогенного риска (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), которые могут потенцировать развитие рака и предраковых поражений различной локализации: шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала, пениса, шеи, гортани, ротовой полости. ВПЧ 34 типов из всех описанных на данный момент способны вызывать заболевания в аногенитальной области. АБ являются наиболее распространенным клиническим проявлением папилломавирусной инфекции (ПВИ). Обращает на себя внимание тот факт, что до 90% всех случаев АБ у мужчин

и женщин ассоциировано с 6 и 11 типами ВПЧ. Среднее время между инфицированием ВПЧ и развитием АБ составляет 11–12 мес. у мужчин и 5–6 мес. у женщин.

Установлено, что наиболее подверженными ПВИ являются молодые люди, имеющие большое число половых партнеров. Инфицирование у взрослых лиц происходит при половых контактах, у детей отмечают следующие пути передачи: трансплацентарный (встречается редко), перинатальный, половой, контактно-бытовой (остается недостаточно изученным).

Клинические формы АБ:

- остроконечные кондиломы;
- бородавки в виде папул;
- поражения в виде пятен;
- внутриэпителиальная неоплазия;
- бовеноидный папулез и болезнь Боуэна;
- гигантская кондилома Бушке — Левенштейна.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АНОГЕНИТАЛЬНЫХ БОРОДАВОК

В установлении диагноза АБ ведущую роль играют клинические проявления заболевания [11–16]. Дополнительно может быть выполнена проба с 5% раствором уксусной кислоты, который позволяет лучше визуализировать АБ за счет сохранения ими серовато-белой окраски и усиления сосудистого рисунка.

Остроконечные кондиломы выглядят как мелкие новообразования на неизменном основании (тонкой нити или короткой ножке), телесного или красного цвета, при мацерации становящиеся снежно-белыми. АБ бывают плоскими или экзофитными, различного размера, реже встречаются бородавчатые, нитевидные или висячие формы (например, кондиломы в области полового члена).

АБ чаще всего образуются в местах, которые подвергаются травмированию при половых контактах: у мужчин — на уздечке, венечной борозде, головке и крайней плоти полового члена, реже — на стволе полового члена и мошонке, где нередко бывают множественными (рис. 1). Экзофитные кондиломы иногда поражают уретру (изолированно или в сочетании с экстрауретральными кондиломами). При поражении мочеиспускательного канала может возникнуть клиническая картина хронического уретрита, иногда сопровождающаяся кровоточивостью.

У женщин остроконечные кондиломы локализуются на наружных половых органах (рис. 2.), в мочеиспускательном канале, влагалище, на шейке матки, примерно в 20% случаев — вокруг анального отверстия и в области промежности. Нередко они локализуются только на губках уретры (внутренней ее стенке), что можно ошибочно принять за проявления хронического уретрита. В области сводов влагалищной части матки АБ возникают преимущественно у беременных женщин. Экзофитные кондиломы на шейке матки наблюдаются у 6% женщин с АБ, при этом они могут сочетаться с поражением вульвы [11, 12, 17].

Остроконечные кондиломы, находящиеся в области ануса и прямой кишки, вызывают преимущественно ВПЧ 6 типа и появляются при гениторектальных половых контактах. В 50% случаев у мужчин с остроконечными кондиломами в области ануса они также имеются на слизистой прямой кишки, особенно у гомосексуалистов.

При беременности, ВИЧ-инфекции, гемобластозах и приеме лекарств с иммуносупрессивным действием



Рис. 1. Остроконечные кондиломы на стволе полового члена и гигантская кондилома Бушке — Левенштейна в пахово-скротальной складке



Рис. 2. Остроконечные кондиломы. Кондиломатозные разрастания в виде «цветной капусты» в области задней спайки

АБ могут достигать гигантских размеров. Это, в свою очередь, ведет к значительному разрушению подлежащих тканей. Они не малигнизируются, но могут затруднять роды, послужить причиной сепсиса и даже смерти пациентки.

Гигантские карциномоподобные кондиломы Бушке — Левенштейна представляют собой злокачественную опухоль и развиваются из длительно персистирующих остроконечных кондилом. Такие кондиломы преимущественно характерны для мужчин, типичная их локализация — на половом члене и около заднего прохода [3, 4, 11, 12, 18].

К признакам малигнизации остроконечных кондилом относятся: быстрое увеличение в размерах (периферический рост), уплотнение, появление кровянистых выделений и болезненности.

На основании множества клинических, цитологических и гистологических исследований доказано, что ВПЧ 16 и 18 типов могут вызывать дисплазии или интраэпидермальный РШМ. ВИЧ способствует реактивации и экспрессии ВПЧ, а при локализации АБ в области шейки матки или ануса — трансформации остроконечных кондилом в рак.

Верификация диагноза осуществляется с помощью лабораторных исследований: молекулярно-биологические методы — для идентификации генотипа ВПЧ, определения степени вирусной нагрузки и прогнозирования течения заболевания; цитологические и морфологические исследования — для исключения онкологической патологии.

В связи с применением в терапии АБ деструктивных методов дополнительно проводится серологическое исследование на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С. Женщинам, инфицированным ВИЧ, каждые 6–12 мес. необходимо проводить кольпоскопию, а мужчинам — ректоскопию для исключения видимых проявлений рака. Могут также использоваться тесты с применением гибридизации нуклеиновых кислот (дот-блот, Саузерн-блот, гибридизация *in situ* и полимеразная цепная реакция). Эти тесты специфичны для инфекции ВПЧ, они позволяют осуществить типирование ВПЧ и полезны при определении онкогенных типов вируса.

Дифференциальная диагностика АБ [3]:

- ♦ Плоские или папулезные элементы сыпи:
 - остроконечные кондиломы;
 - бовеноидный папулез;
 - гиперплазия сальных желез;
 - жемчужные папулы полового члена;

- плоский лишай;
- склеротический лихен;
- ангиокератомы Фордайса;
- эритроплазия Кейра;
- экстрамаммарная болезнь Педжета;
- широкие кондиломы вторичного сифилиса.
- ♦ Узловатые элементы сыпи:
 - невусы;
 - себорейный кератоз;
 - ангиокератома;
 - папиллома;
 - плоскоклеточный рак;
 - амеланотическая меланома.

Дифференциальная диагностика проводится с сифилисом и заболеваниями кожи, такими как контагиозный моллюск, фиброэпителиальная папиллома, себорейный кератоз и др. У мужчин следует дифференцировать АБ с «папулезным ожерельем» полового члена, которое выглядит как 1–3 ряда отдельных, не сливающихся папул размером 1–2 мм, располагающихся по окружности венца головки полового члена и/или симметрично около уздечки крайней плоти. У женщин с АБ следует проводить дифференциальную диагностику с микропапилломатозом вульвы — физиологическим вариантом, представленным правильной формы несливающимися папулами, располагающимися симметрично на внутренней поверхности малых половых губ и в области преддверия влагалища. У здоровых лиц сальные железы в области крайней плоти и вульвы также нередко выглядят как отдельные или множественные папулы серовато-желтого цвета на внутренней поверхности крайней плоти и малых половых губах.

Тактика лечения АБ направлена на деструкцию элементов и купирование клинических проявлений заболевания. Вне зависимости от применяемого метода деструкции АБ у 20–30% пациентов могут возникнуть новые поражения на коже и/или слизистых оболочках аногенитальной области [3, 4, 11].

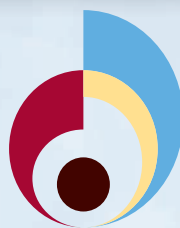
ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

Наиболее эффективной и безопасной мерой первичной профилактики АБ и рака аногенитальной области является вакцинация против ВПЧ. В России разрешены к применению 2 вакцины: двухвалентная, содержащая антигены

Защитите Ваших пациентов от рака и других заболеваний, вызванных ВПЧ*

Рак шейки матки
Рак вульвы
Рак влагалища
Рак анального канала
Аногенитальные
кондиломы

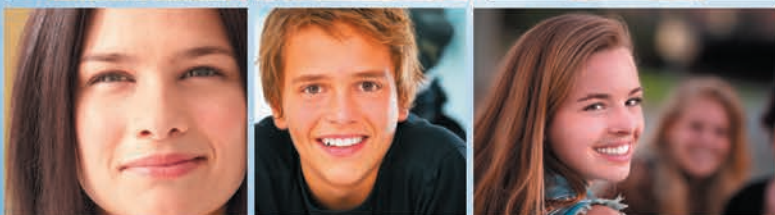
вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов



ГАРДАСИЛ®



Каждый
на счету



Девочки и женщины 9-45 лет

Мальчики и мужчины 9-26 лет

Ключевая информация по безопасности на основании инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Гардасил®

регистрационный номер ЛП-002293

Название препарата: Гардасил®

Группировочное название: вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18). Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) quadrivalent recombinant vaccine.

Противопоказания: гиперчувствительность к активным компонентам и вспомогательным веществам вакцины; нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются *относительным* противопоказанием к внутримышечному введению вакцины; острое тяжелое лихорадочное заболевание.

Особые указания: как и при введении любой вакцины, в лечебно-профилактическом кабинете всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины и средства неотложной и протившоковой терапии. Непосредственно после введения вакцины в течение 30 мин за пациентом осуществляется медицинское наблюдение с целью своевременного выявления поствакцинальных реакций и осложнений и оказания экстренной медицинской помощи. При проведении любой вакцинации может наблюдаться обморок, особенно у подростков и молодых женщин; у лиц с нарушенной реактивностью иммунной системы

вследствие применения иммуносупрессантной терапии (системные кортикостероиды, цитотоксические препараты, антиметаболиты, алкилирующие препараты), генетического дефекта, инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и других причин защитный эффект может быть снижен; вакцину следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиваться кровотечение.

Побочное действие: наиболее частые нежелательные явления: боль в конечностях, покраснение, боль и припухлость, зуд, гематома; нежелательные реакции, о которых сообщалось во время пострегистрационного применения вакцины, достоверно оценить частоту которых и связь с прививкой не представляется возможным: флегмона, лимфаденопатия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, головокружение, головная боль, синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, обморок, иногда сопровождаемый тоническо-клоническими судорогами, тошнота, рвота, артралгия, миалгия, астения, усталость, озноб, дискомфорт, реакции гиперчувствительности, включая анафилактические/анафилактоидные реакции, бронхоспазм и крапивницу.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению



ООО «МСД Фармасьютикалс»
119021, Россия, г. Москва,
ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов».
Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94.
www.msd.ru
RU-HPV-00084 от 10.2019

ГАРДАСИЛ®

**[Квадριвалентная Рекомбинантная Вакцина
Против Вируса Папилломы Человека (6,11,16,18 типов)]**

* ВПЧ – вирус папилломы человека

ВПЧ 16 и 18 типов, и четырехвалентная, содержащая антигены ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов. Эти вакцины изготовлены с использованием рекомбинантной технологии и содержат очищенные капсидные белки L1, которые путем самосборки образуют ВПЧ-типоспецифические пустые оболочки или вирусоподобные частицы. Вакцинацию рекомендуются осуществлять до начала половой жизни. Двухвалентная вакцина используется для профилактики рака и предраковых поражений шейки матки, вульвы, влагалища у женщин в возрасте 9–45 лет. Четырехвалентная вакцина используется для профилактики рака и предраковых поражений шейки матки, вульвы, влагалища, рака анального канала и АБ у женщин, а также для профилактики рака анального канала и АБ у мужчин в возрасте 9–26 лет. Действие вакцины — исключительно профилактическое, без лечебного эффекта.

Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по схеме (0–2–6 мес.):

- ♦ первая доза — в назначенный день;
- ♦ вторая доза — через 2 мес. после первой;
- ♦ третья доза — через 6 мес. после первой.

Допустима вакцинация по ускоренной схеме, при которой вторая доза вводится через 1 мес. после первой, а третья — через 3 мес. после второй. Курс вакцинации считается завершенным даже при нарушении интервала между введениями, если 3 прививки проведены в течение 1 года.

Альтернативная 2-дозовая схема вакцинации (0–6 мес.) допускается у лиц в возрасте 9–13 лет. При этом в случае введения второй дозы ранее, чем через 6 мес. после первой дозы, всегда необходимо вводить третью дозу.

Полный курс вакцинации приводит к образованию специфических антител к четырем типам ВПЧ — 6, 11, 16 и 18 — более чем у 98% вакцинируемых [19].

Исследования по эффективности четырехвалентной вакцины продемонстрировали, что среди лиц, не инфицированных ВПЧ, четырехвалентная вакцина обеспечивает почти 100% защиту от АБ, ассоциированных с ВПЧ 6 и 11 типов, и около 83% в отношении всех АБ [20].

С момента лицензирования в 2006 г. в Австралии, странах Северной Америки, Европы установлено снижение случаев АБ (до 90%), а также ВПЧ-инфекции, ассоциированной с 6, 11, 16, 18 типами (до 90%), цервикальных интраэпителиальных неоплазий легкой степени тяжести (до 45%) и гистологически подтвержденных цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени тяжести (до 85%) [16].

Распространенность ПВИ, ассоциированной с ВПЧ 16, 18 типов, в Австралии сократилась на 75–80% среди женщин младше 25 лет в вакцинальную эру в сравнении с довакцинальным периодом, что отмечается и в США среди когорты подростков (62–88%). Среди женщин 20–29 лет в США также отмечено выраженное снижение распространенности ПВИ, ассоциированной с ВПЧ 16 и 18 типов, на 26–56% [21].

В странах с охватом вакцинацией не менее 50% женской популяции показатель распространенности ВПЧ-инфекции, ассоциированной с 16 и 18 типами, в поствакцинальный период в сравнении с довакцинальным достоверно снизился на 68%, частота регистрации АБ достоверно уменьшилась на 61% в когорте девочек 13–19 лет. В указанной возрастной группе также было зарегистрировано достоверное снижение частоты выявления ВПЧ 31, 33 и 45 типов, что указывает на наличие перекрестной защиты. На наличие

эффекта популяционного иммунитета указывает и достоверное снижение количества случаев АБ в когортах мальчиков моложе 20 лет и женщин 20–39 лет.

В странах с охватом вакцинацией менее 50% женской популяции достоверное снижение показателя ВПЧ-инфекции, ассоциированной с 16 и 18 типами, и АБ установлено в когорте девочек моложе 20 лет, при этом не отмечается формирование эффекта популяционного иммунитета или перекрестной защиты [22].

В России к 2017 г. было реализовано более 30 региональных программ вакцинации против ВПЧ. Пилотные программы были реализованы в Московской области, Санкт-Петербурге, Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО), Якутске, Новосибирске, Смоленской области и других регионах [23–25].

В Московской области по результатам региональной программы (2008–2015 гг.) зарегистрировано снижение заболеваемости АБ у девочек в 3 раза [26]. Региональная программа вакцинации девочек-подростков против ВПЧ в ХМАО (г. Сургут) стартовала в 2009 г. в виде двух вакцинальных кампаний: в 2008–2009 гг. и в 2014 г. (вакцинировано 4936 человек). Анализ заболеваемости ВПЧ-ассоциированными заболеваниями в ХМАО показал, что в 2013–2014 гг. снизилась частота выявляемости АБ у девочек-подростков как по результатам профилактических осмотров, так и по обращаемости в кабинеты детских гинекологов. Именно в этот период в 4-ю возрастную категорию 15–17 лет вступили девочки, привитые от ВПЧ в 2008–2009 гг. [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия профилактики ПВИ и АБ как одного из наиболее распространенных ее проявлений включает в себя ряд мер, среди которых ключевой должна стать вакцинация против ВПЧ как возбудителя аногенитальных кондилом. Результаты программ вакцинации против ВПЧ во всем мире уже показали значимый вклад в снижение распространенности ПВИ и таких ее проявлений, как АБ и другие ВПЧ-ассоциированные заболевания у мужчин и женщин. Это позволило медицинскому сообществу разных стран, в т. ч. России, рекомендовать вакцинацию против ВПЧ в качестве высокоэффективной меры по контролю за ПВИ и ее последствиями.

Литература

1. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путем 2016–2021 на пути ликвидации ИППП. ВОЗ, Женева, Швейцария; 2016. [Global Health Sector Strategy for Sexually Transmitted Infections 2016–2021 Towards the Elimination of STIs. WHO, Geneva, Switzerland; 2016 (in Russ.).]
2. Барина А.Н., Плавинский С.Л. Моделирование влияния терапии индукторами интерферона (на примере циклоферона) на вероятность развития ассоциированного с папилломавирусной инфекцией рака шейки матки. Практическая медицина. 2012;9(65):269–271. [Barinova A.N., Plavinsky S.L. Modeling the effect of therapy with interferon inducers (for example, cycloferon) on the likelihood of developing cervical cancer associated with human papillomavirus infection. Practical medicine. 2012;9(65):269–271 (in Russ.).]
3. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Сыдилов А.А. Дерматология: иллюстрированное руководство клинической диагностики по профессору Родионову А.Н. М.: Граница; 2018. [Rodionov A.N., Zaslavsky D.V., Sydikov A.A. Dermatology: an illustrated guide to clinical diagnosis by professor Rodionov A.N. M.: Border; 2018 (in Russ.).]
4. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Сыдилов А.А. Клиническая дерматология: иллюстрированное руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Rodionov A.N., Zaslavsky D.V., Sydikov A.A. Clinical Dermatology: An Illustrated Guide for Physicians. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Ихтиоз. Что важно знать специалисту

Д.м.н. Е.В. Дворянкова¹, к.м.н. О.О. Мельниченко², В.Н. Красникова², профессор И.М. Корсунская^{1,2}

¹ФГБУН ЦТП ФХФ РАН, Москва

²ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии»

РЕЗЮМЕ

Ихтиоз — понятие, объединяющее различные формы генетически обусловленных нарушений кератинизации. Заболевания проявляются обширным гиперкератозом, ксерозом, эритемой и другими симптомами. Единой системы классификации ихтиозов на данный момент не существует. Наиболее рациональной является классификация, разделяющая ихтиозы на синдромные и несиндромные. В работе описаны различные формы несиндромных ихтиозов, начиная с вульгарного и заканчивая такими редкими формами, как ихтиоз Курта — Маклина. Описание включает современные данные об эпидемиологии, факторах патогенеза и клинические проявления.

Статья содержит данные российских и зарубежных клинических рекомендаций по ведению пациентов с ихтиозом. Важно понимать, что эта патология оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов и их семей. Своевременная постановка диагноза и оказание грамотной медицинской помощи, ориентированной на конкретную форму заболевания, снижают риски развития осложнений.

Необходимо отметить, что вне зависимости от формы заболевания важно подобрать оптимальные средства ухода. Рациональный уход также позволяет избежать серьезных осложнений, а в некоторых случаях значительно минимизировать проявления патологии. Однако важно помнить, что назначение кератолитических средств в первый год жизни противопоказано и может приводить к интоксикациям и другим нежелательным эффектам.

Ключевые слова: ихтиоз, генетические нарушения, кератинизация, клиника ихтиоза, уход при ихтиозе.

Для цитирования: Дворянкова Е.В., Мельниченко О.О., Красникова В.Н., Корсунская И.М. Ихтиоз. Что важно знать специалисту. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;12:25–30.

ABSTRACT

Ichthyosis: what is important for a specialist to know?

E.V. Dvoryankova¹, O.O. Melnichenko², V.N. Krasnikova², I.M. Korsunskaya^{1,2}

¹Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

²Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology

Ichthyosis is a concept that combines various forms of genetically determined keratinization disorders. The disease is manifested by extensive hyperkeratosis, xerosis, erythema and other symptoms. At present, there is no unified classification system for ichthyosis. The most rational classification divides ichthyosis into syndromal and non-syndromal. The paper describes various forms of nonsyndromic ichthyosis, ranging from ichthyosis vulgaris to rare forms, such as Kurt-McLean ichthyosis. The description includes up-to-date data on epidemiology, pathogenesis factors and clinical manifestations. The article contains data of Russian and foreign clinical recommendations for patient management with ichthyosis. It is important to understand that this pathology has a significant impact on the life quality of patients and their families. Timely diagnosis and provision of competent medical care focused on a specific disease form reduces the complication risks. It should be noted that regardless of the disease form, it is important to choose the optimal care products. Rational care also allows avoiding serious complications, and in some cases significantly minimizes the pathology manifestations. However, it is important to remember that the prescription of keratolytic agents in the first year of life is contraindicated and can lead to intoxication and other adverse events.

Keywords: ichthyosis, genetic disorders, keratinization, ichthyosis clinical profile, care products in ichthyosis.

For citation: Dvoryankova E.V., Melnichenko O.O., Krasnikova V.N., Korsunskaya I.M. Ichthyosis: what is important for a specialist to know? RMJ. Medical Review. 2019;12:25–30.

ВВЕДЕНИЕ

Ихтиоз — это описательный термин, которым обозначают различные клинические формы генерализованного нарушения кератинизации, которое проявляется в хронически протекающем выраженном огрубении обширных участков кожного покрова, что сопровождается ксерозом, эритемой, появлением трещин, зуда. В основе этого заболевания лежат генетические нарушения, которые фенотипически могут проявляться только в коже (изолированный, несиндромный ихтиоз) или в сочетании с поражением других органов (синдромальный ихтиоз) [1].

Исторически представление об этиологии, патогенезе и особенностях различных форм ихтиоза формировались, главным образом, на основании клинических проявлений заболевания. Так, в XIX в. был описан «плод Арлекина», выделены буллезный и небуллезный типы ихтиоза Брока. Брокком был предложен термин «врожденная ихтиозиформная эритродермия». В 1806 г. Aliber в своих трудах упоминает об аутосомно-доминантном вульгарном ихтиозе. Следующие, принципиально новые знания относительно ихтиоза появились только в 1966 г., когда Frost и van Scott четко описали различия между аутосомно-доминантным «эпи-

дермолитическим гиперкератозом» и аутосомно-рецессивным «ламеллярным ихтиозом». В 1965 г. Wells и Kerr описали X-сцепленный ихтиоз, а в 1970 г. ими же была выделена отдельная нозологическая единица — «дефицит стероидной сульфатазы».

Классификация ихтиоза

Изначально классификация ихтиоза основывалась на оценке плотности чешуек кожи. В работах Ж. Дарье, П.В. Никольского ихтиоз классифицировался следующим образом:

- xerosis;
- ichthyosis simplex;
- ichthyosis nitida;
- ichthyosis serpentina;
- ichthyosis hystrix;
- ichthyosis sauriasis.

В 1960-е гг. на фоне стремительного развития генетики возникла новая классификация ихтиоза, в соответствии с которой были выделены наследственные формы заболевания с типом наследования.

Согласно консенсусу первой конференции по ихтиозу, проведенной в 2009 г., синдромная и несиндромная формы ихтиоза стали основными в классификации этого заболевания.

Согласно МКБ 10 среди изолированных ихтиозов выделяют:

- ихтиоз простой (син.: вульгарный аутосомно-доминантный ихтиоз, обычный ихтиоз) — Q80.0;
- ихтиоз, связанный с X-хромосомой (син.: X-сцепленный ихтиоз, чернеющий ихтиоз) — Q80.1;



Рис. 1. Вульгарный ихтиоз

- пластинчатый ихтиоз (син.: ламеллярный ихтиоз, коллодиевый ребенок, сухая ихтиозиформная эритродермия) — Q80.2;
- врожденную буллезную ихтиозиформную эритродермию (син.: эритродермия Брока, ихтиозиформный эпидермолитический гиперкератоз) — Q80.3;
- ихтиоз плода (син.: «плод Арлекина», кератоз врожденный, ихтиоз внутриутробный, гиперкератоз универсальный врожденный) — Q80.4;
- другой врожденный ихтиоз (син.: врожденная небуллезная ихтиозиформная эритродермия) — Q80.8.

В то же время в Федеральных клинических рекомендациях по оказанию медицинской помощи детям с ихтиозом, разработанных профессиональной ассоциацией детских врачей «Союз педиатров России» в 2015 г., были выделены две большие группы изолированного ихтиоза — врожденный и неврожденный [2]. К группе неврожденного ихтиоза относят: ихтиоз вульгарный и ихтиоз рецессивный, связанный с X-хромосомой (чернеющий ихтиоз).

Группа врожденного ихтиоза более обширна, в нее включены:

1. Аутосомно-рецессивные врожденные ихтиозы:
 - небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия;
 - ламеллярные (пластинчатые) ихтиозы (син.: врожденный ихтиоз 2 типа, пластинчатый ихтиоз, коллодиевый ребенок, сухая ихтиозиформная эритродермия).
2. Буллезные ихтиозы:
 - буллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия (син.: эритродермия Брока, ихтиозиформный эпидермолитический гиперкератоз);
 - ихтиоз буллезный Сименс (син.: поверхностный эпидермолитический ихтиоз, эксфолиативный ихтиоз);
 - ихтиоз иглистый Курта — Маклина.
3. Особые формы ихтиозов:
 - ихтиоз Арлекина (син.: «плод Арлекина», ихтиоз плода, кератоз врожденный, ихтиоз внутриутробный, гиперкератоз универсальный врожденный);
 - синдром отслаивающейся кожи (син.: пилинг-синдром, врожденный эксфолиативный кератолит, пилинг-синдром тип А/В).

В настоящей работе мы рассмотрим группу несиндромного ихтиоза.

Несиндромный ихтиоз

Вульгарный ихтиоз представляет собой наиболее распространенную форму заболевания и встречается в популяции с частотой от 1:250 до 1:1000 [3]. Вульгарный ихтиоз считается самой клинически благоприятной формой наследственного несиндромного ихтиоза, которая характеризуется ксерозом, зудом и экзематизацией достаточно обширных участков кожного покрова, что часто ассоциируется с проявлениями атопии (рис. 1) [3]. Клинические проявления заболевания наблюдаются примерно с 2-месячного возраста и улучшаются в летний период. При этом характерно поражение кожи спины и на разгибательных поверхностях голеней. Грудь и живот, как правило, остаются свободными от высыпаний. Фолликулярный кератоз, ладонно-подошвенный гиперкератоз, ладонно-подошвенная исчерченность кожи так-



Рис. 2. Х-сцепленный ихтиоз

же нередко наблюдаются при вульгарном ихтиозе и могут приводить к развитию осложнений.

Основной причиной развития вульгарного ихтиоза является 10 аутосомно-доминантных мутаций в гене филагрина (ген *FLG*), кодирующем синтез профилагрина, которые были выявлены в 2006 г. [4]. Профилагрин является предшественником филагрина — ключевого белка, участвующего в терминальной дифференцировке эпидермиса и формировании барьерной функции кожи.

Рецессивный Х-связанный ихтиоз клинически характеризуется обширными участками кожного покрова, покрытыми темно-коричневыми, полигональными чешуйками, а также генерализованной сухостью кожи (рис. 2). Рецессивный Х-сцепленный ихтиоз по распространенности в популяции занимает второе место среди других форм заболевания. Частота его встречаемости колеблется от 1:2000 до 1:6000 [3].

Клинические проявления заболевания возникают вскоре после рождения и обычно не изменяются с возрастом. Рецессивный Х-сцепленный ихтиоз считают более тяжелой формой заболевания, по сравнению с вульгарным ихтиозом. Гистологически эта форма ихтиоза характеризуется выраженным гиперкератозом и незначительным акантозом в эпидермисе с неизменным зернистым слоем. Эти характеристики неспецифичны, однако они могут помочь в проведении дифференциального диагноза с вульгарным ихтиозом, при котором наблюдается уменьшение количества гранул кератогиалина в эпидермисе.

Относительно недавно было высказано предположение, что в достаточном большом количестве случаев рецессивный Х-сцепленный ихтиоз протекает в легкой форме, когда у больных не наблюдаются участки «грязной» кожи, покрытой коричневатыми чешуйками. В таких случаях заболевание протекает в виде сухости, шелушения, экзематизации [5].

Причиной развития рецессивного Х-сцепленного ихтиоза является мутация в гене *STS*, расположенном в Х-хромосоме и кодирующем синтез стеролсульфатазы и арилсульфатазы С. Был описан случай самоисцеления больного с этой формой ихтиоза, что было связано с небольшой вырженностью мутации *STS* [6].

Следует отметить, что в ряде случаев рецессивный Х-сцепленный ихтиоз клинически бывает сложно отличить от вульгарного ихтиоза, а также от аутосомно-рецессивного врожденного ихтиоза. Тем не менее во всех случаях этого заболевания показано генетическое консультирование для определения типа наследования и прогнозирования возможности развития ихтиоза в последующих поколениях.

АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЙ ВРОЖДЕННЫЙ ИХТИОЗ

Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз — комплексное определение, которое используется для обозначения состояния, характеризующегося эритродермией, чешуйками практически на всей поверхности тела при рождении. Клинически при аутосомно-рецессивном врожденном ихтиозе выделяют три основных фенотипа и три второстепенных подтипа, хотя заболевание имеет 11 генетических подтипов.

«Плод Арлекина» является наиболее тяжелой формой врожденного наследственного ихтиоза, и в ряде случаев рождение ребенка с этим типом заболевания в скором времени заканчивается летальным исходом. Новорожденный с этим типом ихтиоза имеет кожу, похожую на толстый слой целлофана, которая при движениях младенца трескается, образуя пластины в форме ромбов или многоугольников, что и послужило поводом для специфического названия. Из-за толщины кожного покрова происходит стягивание и выворот век (эктропион), губ, деформация ушных раковин, вплоть до полного их отсутствия, деформация суставов конечностей. Как правило, ногтевые пластины неразвиты, волосяные фолликулы отсутствуют. Такие дети нередко рождаются преждевременно, имеют врожденные аномалии внутренних органов.

Изменения кожи и ее придатков у «плода Арлекина» обычно формируются во II триместре беременности. При этом в пораженном эпидермисе плода обнаруживаются аномальные пластинчатые гранулы [7]. Фенотипические изменения у «плода Арлекина» связаны с мутацией потери функции в гене *ABCA12*, который кодирует АТФ-связывающий кассетный транспортер (АВС), занимающий центральное место в процессе ороговения и формировании липидного барьера путем обеспечения транспорта липидов в ламеллярные тельца [8].

Диагностировать данный тип ихтиоза нетрудно как клинически, так и при проведении генетических исследований, когда обнаруживаются патогенные мутации в гене *ABCA12*. В настоящее время разработаны и применяются достаточно эффективные методы пренатальной диагностики «плода Арлекина» путем прямого последовательного анализа *ABCA12* в клетках околоплодной жидкости [9].

Младенцы, родившиеся с клиникой «плода Арлекина», нуждаются в проведении соответствующего лечения и уходе в отделении неонатальной интенсивной терапии, а также в раннем введении системных ретиноидов, что способствует увеличению выживаемости у таких больных. Кроме этого, было обнаружено, что раннее, внутриутробное подавление воспалительных хемокинов способствует улучшению дифференцировки кератиноцитов, что было показано



Рис. 3. Ламеллярный ихтиоз

в эксперименте при создании дефицита *ABCA12* у мыши. Эти открытия наметили перспективу разработок внутриутробного терапевтического воздействия для исправления дефектов дифференцировки кератиноцитов [10].

Пластинчатый (ламеллярный) ихтиоз характеризуется относительно благоприятным прогнозом. Его клинические проявления по степени выраженности различаются у разных больных. Как правило, ламеллярный ихтиоз протекает в виде кератоза на достаточно обширных участках кожного покрова, который, однако, не сопровождается выраженной эритемой (рис. 3). У некоторых младенцев, родившихся с клиническими проявлениями коллоидного плода либо с ладонно-подошвенным гиперкератозом, заболевание впоследствии может трансформироваться в классический ламеллярный ихтиоз.

При проведении световой микроскопии участков пораженной кожи у больных с пластинчатым ихтиозом отмечаются гиперкератоз с небольшим количеством паракератотических клеток. Зернистый слой эпидермиса не изменен либо имеет признаки слабо выраженного сужения клеток [11].

В развитии ламеллярного ихтиоза, как и при врожденной ихтиозоформной эритродермии Брока, главную роль играют мутации в одном из 9 генов: *TGM1*, *NIPAL/ICHTHYIN*, *ALOX12B*, *ALOXE3*, *CYP4F22*, *ABCA12*, *PNPLA1*, *CERS3* и *LIPN16*. Наиболее распространенными являются мутации в гене, кодирующем синтез транслугаминазы-1 (*TGM1*), входящей в состав кератиноцитов и обеспечивающей десквамацию рогового слоя эпидермиса [11–13].

Ихтиозоформная врожденная эритродермия. Ребенок, страдающий этой формой врожденного ихтиоза, в большинстве случаев рождается как коллоидный плод, что, однако, наблюдается и при других формах ихтиоза. Коллоидный плод следует расценивать как неонатальное проявление врожденного ихтиоза, который по мере роста ребенка может трансформироваться в различные формы. При этом кожа выглядит так, будто она покрыта целлофановой пленкой. После отпадения этой пленки на коже наблюдается эритродермия и крупнопластинчатое шелушение (рис. 4). Крупные чешуйки на коже больных ихтиозоформной эритродермией могут быть белого или светло-серого цвета. Эритема в тяжелых случаях заболевания может носить системный, стойкий характер, однако в большинстве случаев она разрешается еще в младенчестве.

При проведении световой микроскопии кожных биоптатов больных с ихтиозоформной эритродермией наблюдается умеренный гиперкератоз, нормальный или умеренно утолщенный зернистый клеточный слой, акантоз и переменный паракератоз [14]. Причиной этих изменений являются мутации каузативных генов: *ABCA12*, липоксигеназы-3 (*ALOXE3*) и 12R-липоксигеназы (*ALOX12B*), керамидсинтазы 3 (*CERS3*), цитохрома P450 (*CYP4F22*), липазы N (*LIPN*), а также *NIPAL4/ICHTHYIN*, *PNPLA1* и *TGM1* [15].

В англоязычной научной литературе можно также встретить термин *self-healing collodion baby (SHCB)* — «самовосстанавливающийся коллоидонный ребенок». Эту форму ихтиоза рассматривают как abortивный вариант течения аутосомно-рецессивного врожденного ихтиоза, которая полностью разрешается в первые 3 мес. жизни ребенка [1]. Данная форма заболевания наблюдается примерно в 10% всех случаев аутосомно-рецессивного врожденного ихтиоза и, вероятно, обусловлена повышенной чувствительностью к внутриутробному гидростатическому давлению и мутацией *TGM1* [16].

КЕРАТИНОПАТИЧЕСКИЙ ИХТИОЗ

Еще одна достаточно обширная группа — **кератинопатический ихтиоз** объединяет несколько форм заболевания: эпидермолитический ихтиоз, поверхностный эпидермолитический ихтиоз, кольцевидный эпидермолитический ихтиоз, ихтиоз Курта — Маклина, аутосомно-рецессивный эпидермолитический ихтиоз, эпидермолитический невос



Рис. 4. Ихтиозоформная врожденная эритродермия

и врожденную ретикулярную ихтиозиформную эритродермию. Все виды кератинопатического ихтиоза вызваны мутациями в семействе генов, ответственных за синтез кератина — *KRT1*, *KRT2* и *KRT10*.

Из группы кератинопатического ихтиоза наиболее распространенным является **эпидермолитический ихтиоз** (син.: врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия Брока, эпидермолитический гиперкератоз, ихтиоз буллезный, *ichthyosis epidermolytica*, буллезный тип ихтиозиформной эритродермии, эпидермолитический генерализованный гиперкератоз, буллезный ихтиозиформный гиперкератоз, врожденный универсальный акантокератолиз), который характеризуется генерализованным образованием пузырей, эрозий и эритродермией. Заболевание протекает с рождения, когда у новорожденного наблюдается влажная эритродермия. Характерный признак заболевания — пузыри также наблюдаются с рождения, либо могут возникать в первые дни или недели жизни. При этом отмечается положительный симптом Никольского. Пузыри вскрываются с образованием эрозий, которые заживают, не оставляя следов (рис. 5). По мере взросления у больных развивается гиперкератоз преимущественно в кожных складках, в локтевых и подколенных сгибах, часто сопровождающийся неприятным запахом. При отшелушивании роговых наслоений образуются участки визуально неизменной кожи, что также является диагностически значимым признаком. Волосы и слизистые у таких больных не изменены, однако возможна деформация ногтевых пластин.

При проведении биопсии кожи при эпидермолитическом ихтиозе обнаруживаются акантоз, гиперкератоз, а также дегенерация зернистого слоя эпидермиса, которая является характерной особенностью этого типа заболевания [17].

Поверхностный эпидермолитический ихтиоз в отличие от эпидермолитического ихтиоза характеризуется более поверхностным эпидермолитом, развивается в более поздние сроки и является следствием мутации в гене *KPT2*, а не *KRT1* или *KRT10* [1]. Клинически поверхностный эпидермолитический ихтиоз проявляется слабо выраженным гиперкератозом в области складок, эпизодическим образованием волдырей и образованием гиперкератоза преимущественно на открытых участках кожи.



Рис. 5. Буллезный ихтиоз

Гистологически эта форма ихтиоза проявляется в виде гиперкератоза в зернистом и шиповатом слоях, с образованием интракорнеальных везикул [18].

Кольцевидный эпидермолитический ихтиоз характеризуется развитием кольцевидных, полициклических, эритематозных чешуйчатых бляшек на коже туловища и проксимальных частей конечностей [19]. Гистологическими признаками этой формы заболевания являются эпидермальный гиперкератоз, акантоз и дегенерация зернистого слоя.

Ихтиоз Курта — Маклина — редкое аутосомно-доминантное заболевание, которое характеризуется распространенным, остроконечным или веррукозным гиперкератозом на коже туловища и в области крупных суставов. Ихтиоз Курта — Маклина также может сопровождаться ладонно-подошвенным гиперкератозом [20].

Гистологически заболевание характеризуется эпидермальным акантозом и папилломатозом. В некоторых случаях в зернистом и базальном слоях могут обнаруживаться вакуолизированные или бинуклеарные клетки. Однако дегенерации зернистого слоя при этой форме ихтиоза не наблюдается [21].

EAU THERMALE
Avène
успокаивающая сила воды

XeraCalm A.D

**Эффективно
успокаивает сухую,
склонную к зуду кожу⁽¹⁾.**

ИННОВАЦИЯ

- ТОЛЬКО ТЩАТЕЛЬНО ОТОБРАННЫЕ КОМПОНЕНТЫ
- БЕЗ КОНСЕРВАНТОВ
- НЕ НАРУШАЕТ МИКРОБИОМ КОЖИ

LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES
Avène
PARIS

Pierre Fabre
Derma-Cosmétique

EAU THERMALE
Avène
XeraCalm A.D
Baume réhydratant
Lipidoprotecteur
Apaisant
Action: soulage les démangeaisons,
réhydrate, apaise et régénère*
la peau sèche, irritée, atopique.
*Action démontrée in vitro.

Реклама

1) В исследовании клинической эффективности препарата XeraCalm A.D (крем) на участке № 1711 (пациенты с диагнозом «сухая кожа») в течение 4 недель в группе лечения XeraCalm A.D 75% пациентов использовали XeraCalm A.D 12 раз в день в течение 4 недель для лечения сухой, склонной к зуду кожи. Эффективность исследования.

Характерными для ихтиоза Курта — Маклина являются признаки дезорганизации кератинизации в виде огрубения тонофиламентов, околадермных вакуолей и двухъядерных кератиноцитов [21].

Аутосомно-рецессивный эпидермолитический ихтиоз обусловлен достаточно редкой аутосомно-рецессивной мутацией в гене *KRT10* и характеризуется фенотипической изменчивостью от клинических проявлений, приводящих к летальному исходу, до более мягких форм течения заболевания [22].

Врожденная ихтиозиформная ретикулярная эритродермия (син.: «ихтиоз с конфетти», пестрый ихтиоз) — это очень редкое заболевание кожи, которое характеризуется медленно увеличивающимися островками нормальной кожи, окруженными эритематозными ихтиозными пятнами с сетчатым узором. Заболевание дебютирует в младенчестве с генерализованного пластинчатого ихтиоза, на фоне которого наблюдаются небольшие островки визуально неизменной кожи, напоминающие конфетти, а также ладонно-подошвенная кератодермия.

Гистопатологическая картина «ихтиоза с конфетти» характеризуется паракератозом, акантозом, напоминающим псориаз, и вакуолизацией кератиноцитов [23].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ УХОД В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Важно правильно осуществлять уход за ребенком с ихтиозом в период новорожденности. Сразу после рождения ребенка необходимо поместить в инкубатор с повышенной влажностью (70–80%) и обеспечить постоянный мониторинг электролитов и микробной колонизации кожи. Топическая терапия направлена на гидратацию и поверхностный кератолитиз. Могут применяться ванны с маслом или влажные обертывания. Недопустимо применение механического отшелушивания, а также кератолитических средств (мочевина, салициловой кислоты) и топических ретиноидов, которые могут вызвать интоксикацию. Препараты, содержащие не более 1–2% мочевины, можно применять только после первого года жизни [2, 24]. В тяжелых случаях назначается системная терапия ретиноидами. Также необходимо подобрать увлажняющие средства, предпочтение отдается препаратам с легкой гидрофильной основой ввиду ограниченного гиперкератозом теплообмена.

Одним из подходящих средств можно считать липидовосстанавливающий крем XeraCalm A.D., который восстанавливает защитный барьер кожи и уменьшает неприятные ощущения: зуд и чувство стянутости. Снимает покраснение и раздражение, вызванное гиперреактивностью кожи, а также стимулирует естественный иммунитет эпидермиса.

Действие крема основано на уникальной формуле.

- ♦ Комплекс I-modulia[®], первый биотехнологический активный ингредиент, полученный из микроорганизма *Aquaphilus dolomiae* — уникального эндемика термальной воды Avène: имеет выраженную регуляторную активность в отношении воспаленных кератиноцитов, особенно при PAR-2-зависимом воспалении, связанном с зудом, нарушением кожного барьера, врожденным и адаптивным иммунным ответом. Также экстракт активен в отношении *Staphylococcus aureus*: ограничивает распространение микроорганизмов на коже [25]. При ихтиозе в первые дни жизни это позволит избежать присоединения инфекции.

- ♦ Cer-omega, липиды, похожие на естественные липиды кожи: питают и восстанавливают гидролипидный барьер.
- ♦ Термальная вода Avène успокаивает, снимает раздражение, смягчает.

Наличие метаболитов *A. dolomiae* в составе крема стимулирует защитные механизмы кожи, способствует снижению интенсивности зуда.

Еще одним несомненным преимуществом крема XeraCalm A.D. является уникальная технология упаковки, обеспечивающая стерильность средства и неизменность состава даже после вскрытия.

Увлажняющие средства создают защитную гидролипидную пленку и способствуют нормализации теплообмена, что весьма важно, учитывая нарушения потоотделения у детей с ихтиозом.

В дальнейшем тщательный уход позволяет улучшить качество жизни пациентов и минимизировать осложнения, связанные с повышенной сухостью и раздражимостью кожных покровов. Кроме того, рационально подобранный уход может облегчить социальную адаптацию ребенка за счет уменьшения визуальных дефектов кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ихтиозы оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов и их семей. Своевременный правильный диагноз позволяет разработать программу реабилитации пациентов и снизить риск развития осложнений в результате неправильно подобранной терапии и средств ухода, а также обеспечить постановку пациента на учет в соответствующих медицинских организациях для оказания специализированной помощи. Кроме того, важно отметить, что при возникновении подозрений на ихтиоз при рождении необходима консультация врача-дерматолога для подбора оптимальной терапии, не включающей топических средств с витамином А, вызывающих значительные осложнения. Также требуется генетическое консультирование родителей ребенка для оценки риска рождения детей с ихтиозом в последующих беременностях.

Литература

1. Oji V., Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(6):351–364.
2. Союз педиатров России. Клинические рекомендации: Ихтиоз у детей. (Электронный ресурс). URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/kr_icht.pdf. Дата обращения: 24.08.2019. [The Union of Pediatricians of Russia. Clinical recommendations: Ichthyosis in children. (Electronic resource). URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/kr_icht.pdf. Access date: 24.08.2019 (in Russ.)].
3. Oji V., Tadini G., Akiyama M. et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:607–641.
4. Smith F.J., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet.* 2006;38:337–342.
5. Hand J.L., Runke C.K., Hodge J.C. The phenotype spectrum of Xlinked ichthyosis identified by chromosomal microarray. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:617–627.
6. Takeichi T., Sugiura K., Hsu C.K. et al. Novel indel mutation of STS underlies a new phenotype of self-healing recessive X-linked ichthyosis. *J Dermatol Sci.* 2015;79:317–319.
7. Akiyama M., Kim D.K., Main D.M. et al. Characteristic morphologic abnormality of harlequin ichthyosis detected in amniotic fluid cells. *J Invest Dermatol.* 1994;102:210–213.
8. Akiyama M., Sugiyama-Nakagiri Y., Sakai K. et al. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. *J Clin Invest.* 2005;115:1777–1784.
9. Akiyama M., Titeux M., Sakai K. et al. DNA-based prenatal diagnosis of harlequin ichthyosis and characterization of ABCA12 mutation consequences. *J Invest Dermatol.* 2007;127:568–573.
10. Cottle D.L., Ursino G.M., Ip S.C. et al. Fetal inhibition of inflammation improves disease phenotypes in harlequin ichthyosis. *Hum Mol Genet.* 2015;24:436–449.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Кишечная микробиота при атопическом дерматите у детей: нарушения и пути коррекции в составе комплексной терапии

Профессор А.А. Тихомиров¹, Н.М. Наринская¹, профессор С.В. Бельмер¹,
д.м.н. М.Д. Ардатская²

¹ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Кишечная микрофлора принимает участие во всех метаболических процессах в организме человека, а ее состояние определяет течение патологических процессов. В последние годы проводятся значительные исследования, направленные на изучение роли кишечной микрофлоры в развитии заболеваний кожи, в первую очередь атопического дерматита. Полученные в этих исследованиях данные указывают на тесную функциональную взаимосвязь между микробиотой желудочно-кишечного тракта и процессами, физиологическими и патологическими, протекающими в коже, что позволило говорить о существовании функциональной оси «кишечник — кожа». В экспериментальных и клинических исследованиях показан положительный эффект от применения пробиотических средств при лечении больных атопическим дерматитом, как взрослых, так и детей. Данные, полученные в наших исследованиях, также подтверждают тесную взаимосвязь метаболической активности микрофлоры кишечника с особенностями течения патологического процесса в коже, указывают на то, что кишечная моторика, измененная у больных атопическим дерматитом детей, оказывает существенное влияние на состояние кишечного микробиоценоза. Данные отечественной и зарубежной литературы позволяют рекомендовать включение в состав комплексной терапии атопического дерматита препараты, нормализующие моторику желудочно-кишечного тракта, а также пробиотические средства.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, кишечная микробиота, иммунитет, гомеостаз, тримебутин, Необутин, Максилак.

Для цитирования: Тихомиров А.А., Наринская Н.М., Бельмер С.В., Ардатская М.Д. Кишечная микробиота при атопическом дерматите у детей: нарушения и пути коррекции в составе комплексной терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;12:31–34.

ABSTRACT

Gut microbiota in atopic dermatitis in children: disorders and adjustments in the complex therapy

A.A. Tikhomirov¹, N.M. Narinskaya¹, S.V. Belmer¹, M.D. Ardatskaya²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Academic and Research Medical Center of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow

Gut microflora takes part in all metabolic processes in the human body, and its condition determines the course of pathological processes. In recent years, significant researches have been conducted to study the role of gut microflora in the development of skin diseases, primarily atopic dermatitis. Obtained data in these studies indicate a close functional association between the microbiota of the gastrointestinal tract and the processes (physiological and pathological) occurring in the skin, which allowed discussing the existence of a functional skin-gut axis. Experimental and clinical studies have shown a positive effect of the probiotic agents' use in the patients' treatment with atopic dermatitis, both adults and children. Obtained data in our studies also confirm the close association of the gut microflora metabolic activity with the pathological process patterns in the skin, indicate that the intestinal motility, changed in pediatric patients with atopic dermatitis, has a significant impact on the intestinal microbiocenosis state. The domestic and foreign literature data allow us to recommend the drugs' inclusion in the complex therapy of atopic dermatitis that normalizes the gastrointestinal tract motility, as well as probiotic agents.

Keywords: children, atopic dermatitis, intestinal microbiota, immunity, homeostasis, trimebutine, Neobutine, Maxilac.

For citation: Tikhomirov A.A., Narinskaya N.M., Belmer S.V., Ardatskaya M.D. Gut microbiota in atopic dermatitis in children: disorders and adjustments in the complex therapy. RMJ. Medical Review. 2019;12:31–34.

ЗНАЧЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Атопический дерматит (АД) — широко распространенный хронический воспалительный дерматоз, наблюдающийся у 15–30% детей и 2–10% взрослых. Это заболевание характеризуется разнообразием фенотипов с широкой вариативностью клинических признаков [1–3].

На сегодняшний день дисфункция кожного барьера и измененные иммунные реакции представляются основными факторами в патогенезе АД [2–5]. В основе АД, по современным представлениям, лежит нарушение кожного барьера, обусловленное мутацией в гене *FLG*, кодирующем белок филаггрин. Филаггрин играет важную роль в поддержании эпидермального гомеостаза, удерживая

воду и поддерживая барьерную функцию кожи. Мутация в гене *FLG* приводит к увеличению трансдермальной потери воды, а также повышению проницаемости кожи, что облегчает проникновение в нее из окружающей среды антигенов и различных микроорганизмов [6, 7].

В острой стадии заболевания антигены из внешней среды проникают через нарушенный кожный барьер и вызывают высвобождение кератиноцитами провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 33 и интерлейкин 25. Последние, в свою очередь, активируют Т-лимфоциты 2 типа, что приводит к нарастанию воспалительной реакции в коже, которая еще более усиливается при вовлечении в процесс клеток Лангерганса. Ремоделирование тканей, наблюдаемое при хронической стадии АД, может быть вторичным по отношению к интерлейкин-17-опосредованному высвобождению цитокинов с профибротической активностью, таких как интерлейкин 11 и фактор роста опухли бета ($TGF-\beta$) [8].

Кишечная микрофлора играет ключевую роль в формировании и функционировании иммунной системы, влияя на течение иммунопатологических процессов во всех органах и тканях.

Известно, что многочисленные бактерии, населяющие кишечник, в частности *Bacteroides fragilis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и бактерии, принадлежащие к кластерам *Clostridium* IV и XI, через различные механизмы оказывают модулирующее влияние на иммунокомпетентные клетки, продуцирующие про- и противовоспалительные цитокины, в различных органах и тканях, включая кожу [9].

Продуцируемые кишечными бактериями короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), особенно бутират, подавляют иммунные реакции, снижая пролиферацию клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины, их миграцию и адгезию. За счет торможения гистондеацетилазы и инактивации передачи сигналов NF- κ B КЖК регулируют как активацию, так и апоптоз иммунных клеток. С другой стороны, ингибирование гистондеацетилазы способствует пролиферации регуляторных клеток, участвующих в различных физиологических процессах в коже, включая регуляцию роста волосяного фолликула, дифференцировку клеток и заживление ран [10–12]. Также показано, что кишечный микробиоценоз может определять физиологические и патологические процессы в коже, регулируя иммунный ответ через транслокацию кишечных бактерий и их метаболитов непосредственно в кожу [12, 13]. В случае повышения проницаемости кишечных барьеров находящиеся там бактерии, а также их метаболиты попадают в кровотока, достигают кожи и могут влиять на ее гомеостаз. В частности, ДНК кишечных бактерий были выделены из крови больных псориазом [13].

Кишечный микробиом, по-видимому, существенно влияет на микробиом кожи. КЖК, синтезируемые кишечной микрофлорой, в частности пропионат, ацетат и бутират, играют ключевую роль в определении микробиомного профиля кожи, влияя на механизмы иммунной защиты. Микроорганизмы рода *Propionibacterium*, например, способны в значительных количествах продуцировать КЖК, преимущественно ацетат и пропионат, которые, в свою очередь, проявляют выраженный антимикробный эффект в коже в отношении наиболее распространенных штаммов метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*. В то же время *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acnes*, хорошо изученные кожные комменсальные микроорганизмы, в меньшей степени

подвержены влиянию КЖК по сравнению с другими представителями кожной микрофлоры [14, 15].

В ряде исследований была продемонстрирована связь между нарушением состава кишечной микрофлоры (кишечным дисбиозом) и АД [16]. В частности, применение метагеномного анализа образцов стула у пациентов с АД продемонстрировало значительное снижение численности *F. prausnitzii* у этих больных по сравнению с контрольной группой. Параллельно наблюдалось снижение продукции КЖК кишечной микрофлорой у пациентов с АД. Авторы подчеркивают наличие связи между уменьшением численности *F. prausnitzii*, с одной стороны, и нарушением эпителиального барьера и вторично возникающим воспалением — с другой [17, 18]. Вместе с тем нарушение кишечного барьера на фоне дисбиоза способствует проникновению антигенов, микробов и их токсинов в кровотока и взаимодействию их с тканями-мишенями, включая кожу, где они запускают или усиливают иммунные реакции, приводящие к дальнейшему повреждению тканей [16, 18–20].

Влияние пробиотиков на течение атопического процесса

Положительное влияние кишечных бактерий на состояние кожи показано в ряде исследований с использованием экспериментальных моделей.

В исследовании Т. Levkovich et al. (2013) у мышей, получавших с питанием добавку *Lactobacillus reuteri*, наблюдалось увеличение толщины кожи, усиленный фолликулогенез и увеличенная продукция себоцитов, что проявлялось более густой, блестящей шерстью [21]. В другом исследовании на грызунах Y. Hori et al. (2014) показали, что добавки *Lactobacillus brevis* SBC8803 уменьшали у крыс кожный кровотока, возможно, через усиленное высвобождение серотонина из кишечных энтерохромафинных клеток и последующую активацию парасимпатических влияний. Также было показано значительное снижение трансэпидермальной потери воды при введении в пищу лактобацилл [22]. Этот эффект был воспроизведен далее в клинических исследованиях на людях. После приема пероральной добавки *L. brevis* SBC8803 в течение 12 нед. значительно снизилась трансэпидермальная потеря воды и значительно увеличилась гидратация кожи [23].

В других исследованиях также было показано, что бактериальные пищевые добавки оказывают положительное влияние на барьерную функцию кожи человека. У добровольцев, которые принимали *Lactobacillus paracasei* NCC2461 в составе пищевой добавки в течение 2 мес., наблюдалось снижение трансэпидермальной потери воды, ассоциированное с увеличением циркуляции в крови $TGF-\beta$, цитокина, оказывающего благоприятное влияние на состояние барьерных функций [13, 24]. Н. Vaba et al. (2006) обнаружили, что добавление *Lactobacillus helveticus* к эпидермальным культурам кератиноцитов человека повышает экспрессию кератина 10 и инволюкрина, маркеров ранней и поздней дифференцировки клеток, что позволяет предположить способность *L. helveticus* стимулировать дифференцировку эпидермальных клеток. Кроме того, было показано дозозависимое увеличение синтеза профилагрина — белка, участвующего в процессах окончательной дифференцировки кератиноцитов [25].

Показано, что кишечный микробиом поддерживает восстановление гомеостаза кожи после ультрафиолетового (УФ) облучения. Так, 10 дней перорального приема

Lactobacillus johnsonii у безволосых мышей защищал их от вызванного ультрафиолетом эффекта контактной гиперчувствительности, связываемой с уменьшением числа эпидермальных клеток Лангерганса и увеличением уровня интерлейкина 10 [26]. В плацебо-контролируемом исследовании пищевая добавка *L. johnsonii* La1 защищала иммунный гомеостаз кожи у 54 здоровых добровольцев после воздействия УФ-излучения. Этот эффект был опосредован через нормализацию эпидермальной экспрессии CD1a-трансмембранного гликопротеина [27, 28].

Кишечная микрофлора способствует аллостазу кожи, оказывая влияние на дифференцировку Т-клеток в ответ на различные иммунные стимулы. Так, пероральное введение *Lactobacillus casei* снижает дифференцировку CD8С Т-клеток в эффекторные клетки кожной гиперчувствительности и уменьшает их численность в коже при воздействии 2,4-динитрофторбензола. Эта бактерия также увеличивает число FoxP3 регуляторных Т-клеток в коже, в результате чего снижается апоптоз-опосредованное воспаление и восстанавливается гомеостаз через иммуномодуляторные механизмы [29, 30].

Клетки Th17 широко представлены как в коже, так и в кишечнике, т. к. оба органа контактируют с внешней средой [31]. Эти клетки и их провоспалительные цитокины непосредственно участвуют в патогенезе ряда хронических воспалительных дерматозов, включая псориаз и болезнь Бехчета. Баланс между Th17 эффекторными клетками и регуляторными Т-клетками находится в значительной степени под влиянием кишечного микробиома [32].

Таким образом, имеющиеся данные указывают на тесную функциональную связь кишечной микрофлоры как с физиологическими, так и с патологическими процессами, протекающими в коже, что позволяет говорить о существовании функциональной оси «кишечник — кожа». Вклад в развитие АД может вносить как дисбаланс кишечного микробиоценоза, так и нарушение кожного барьера.

К настоящему времени проведено достаточно много исследований, которые в экспериментальных и клинических условиях показывают возможность применения пробиотиков в составе комплексной терапии АД.

В экспериментальном исследовании на мышах течение АД улучшалось при пероральном введении *L. casei* var. *rhamnosus* (LCR35), что сопровождалось увеличением кишечной популяции *B. fragilis*, лактобацилл, бифидобактерий и энтерококков при снижении *Clostridium coccooides* и восстановлении баланса Th1 и Th2 клеток [33].

Метаанализ, который включал 8 клинических исследований (741 новорожденный), продемонстрировал положительное влияние пробиотиков, содержащих лактобациллы, на снижение тяжести АД [34].

По данным другого метаанализа (568 детей в возрасте от 1 до 18 лет: 296 — получали пробиотики, 272 — контрольная группа), отмечено улучшение показателей SCORAD (Scoring of atopic dermatitis — шкала атопического дерматита) у детей от 1 года до 18 лет с АД, получавших пробиотики. При этом эффект в большей степени наблюдался при применении *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus salivarius* и смеси различных штаммов (*Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* и *L. salivarius*) [35]. Эти данные подтверждают результаты ранее опубликованных исследований [36].

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, проведенный Y.S. Chang et al., выявил высокую эффективность в снижении тяжести АД и его профилактике

при применении синбиотиков — комбинации пребиотиков и пробиотиков со смесью различных микробных штаммов у детей старше 1 года [37].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое вошли 50 детей в возрасте от 4 до 17 лет, показало, что смесь пробиотиков (*Bifidobacterium lactis* СЕСТ 8145, *Bifidobacterium longum* СЕСТ 7347 и *L. casei* СЕСТ 9104) была эффективной в снижении индекса SCORAD [38]. В нескольких рандомизированных клинических испытаниях, касающихся применения пробиотиков у взрослых больных с АД, сообщалось об их положительном эффекте.

A. Roessler et al. в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с использованием комбинации пробиотиков (*L. paracasei* Lpc-37, *L. acidophilus* 74–2 и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* DGCC 420), продолжавшемся 8 нед., отметили, что значение SCORAD имело тенденцию к снижению, а после приема добавок в стуле пациентов с АД увеличилось количество *L. paracasei* и *B. lactis* [39].

Исследование, проведенное Y. Yoshida et al., в котором в течение 8 нед. у пациентов с АД использовалась *Bifidobacterium breve*, показало, что тяжесть атопического дерматита значительно уменьшилась, а доля *B. breve* в микрофлоре кишечника увеличилась в группе пациентов, получавших пробиотики [40].

L. Drago et al., используя пробиотик *L. salivarius* в течение 16 нед. у 38 пациентов с АД средней и тяжелой степени, обнаружили улучшение показателя SCORAD и значительное уменьшение уровня цитокинов Th1 (интерлейкин 12, интерферон- γ), а также значительное уменьшение количества стафилококков в стуле у пациентов, получавших пробиотик [41].

Пероральный прием пробиотика *B. animalis subsp. lactis* (LKM512) уменьшал выраженность зуда у взрослых пациентов с АД в проспективном плацебо-контролируемом исследовании. При этом было установлено, что противозудный эффект связан с увеличением продукции микрофлорой кишечника кинуреновой кислоты [42].

КИШЕЧНАЯ МИКРОФЛОРА И КИШЕЧНАЯ МОТОРИКА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

В проведенное нами исследование был включен 41 ребенок с тяжелым АД в возрасте 5–16 лет (средний возраст $10,95 \pm 0,51$ года), 20 мальчиков и 21 девочка [42]. У всех детей оценивалась метаболическая активность кишечной микрофлоры с определением КЖК в стуле методом высокоэффективной газожидкостной хроматографии, а также исследовалась электрическая активность кишечника методом периферической электрогастроэнтерографии.

Выявленные в исследовании нарушения метаболической активности кишечной микрофлоры характеризовались повышением продукции микроорганизмами кишечника уксусной, пропионовой, масляной, валериановой кислот при достоверном повышении доли изокислот.

Полученные данные указывают на увеличение активности сахаролитической флоры, сопровождающееся нарастанием активности нехарактерных для нормально-микробиоценоза кишечника протеолитических микроорганизмов при увеличении доли анаэробов.

Также была выявлена связь проявлений АД с изменениями метаболической активности кишечной микрофлоры,

скорее всего опосредованной изменениями моторики ЖКТ. Так, показана достоверная положительная корреляционная связь средних значений индекса SCORAD с парциальным содержанием уксусной кислоты, положительная корреляционная связь продукции изокапроновой кислоты с площадью кожного процесса и выраженностью эксфолиаций, а также парциальным содержанием уксусной кислоты и выраженностью мокнутия.

Функциональные нарушения моторики толстой кишки могут быть причиной изменения состава кишечного микробиоценоза. Выявлена тесная отрицательная связь моторики толстой кишки с суммарной продукцией кишечной микрофлорой КЖК, в частности уксусной и масляной кислот. Другими словами, замедление моторной активности толстой кишки приводит к увеличению синтеза указанных КЖК. При этом снижение электрической активности толстой кишки коррелировало с усилением зуда, потерей сна и эритемой.

Таким образом, основной патологический процесс при АД, предположительно, через изменение состояния вегетативной нервной системы меняет моторику кишечника, что приводит к изменению кишечного микробиоценоза, а изменение внутрикишечного метаболизма и всасывание метаболитов на фоне повышенной проницаемости кишечного барьера поддерживают активность АД.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

С целью коррекции нарушений моторики органов пищеварения больные получали тримебутина малаат. Тримебутина малаат, действуя на энкефалинергическую систему кишечника, регулирует моторику на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, усиливает моторику в случае ее снижения и ослабляет при повышении. Одна таблетка содержит 100 мг или 200 мг тримебутина малаата. Препарат разрешен в РФ для применения у детей с 3 лет перорально. Взрослым и детям с 12 лет он назначается по 100–200 мг 3 р./сут, детям 3–5 лет — по 25 мг 3 р./сут, детям 5–12 лет — по 50 мг 3 р./сут.

На фоне проводимого в нашем исследовании комплексного лечения положительная динамика индекса SCORAD указывала на улучшение состояния кожи, более выраженное в основной группе с применением тримебутина малаата (16 детей) по сравнению с контрольной (24 ребенка). На фоне проводимого лечения в контрольной группе достоверной динамики показателей КЖК не было, в основной же группе отмечались положительные изменения, выразившиеся в достоверном снижении суммарной продукции кислот и отношения парциальной доли уксусной кислоты к сумме всех КЖК. Кроме того, по сравнению с контрольной группой достоверно ниже были показатели общего содержания КЖК в стуле, а также содержания уксусной и масляной кислот. Однако нормализация наблюдалась не в полной мере, а содержание изокилот оставалось повышенными даже в конце исследования, что указывает на необходимость продолжения терапии, возможно, с включением пре- или пробиотиков. Результаты исследования указывают на эффективность применения тримебутина для коррекции моторики, но для коррекции состояния микробиоценоза требуются дополнительные терапевтические средства [42].

В качестве такого пробиотического средства может выступить Максилак® Бэби, выпускаемый в форме лиофилизата

в гранулах, специально для детей с первых дней жизни. Он содержит 9 специально подобранных штаммов полезных бактерий, включая *Lactobacillus rhamnosus* GG и *B. longum* BG-7 в концентрации 1 млрд КОЕ, а также пребиотический компонент — фруктоолигосахариды. Гранулы Максилак® Бэби защищены специальной запатентованной технологией — двумя оболочками: белковой и из коллоидных полисахаридов. Белковая оболочка позволяет без потери качественного и количественного состава пройти три естественных барьера: кислую среду желудка, соли желчных кислот, пищеварительные ферменты. Оболочка из коллоидных полисахаридов защищает содержимое от воздействия влаги и высоких температур. Максилак® Бэби не содержит лактозы и казеина, что особенно важно для детей с АД, имеющих сенсибилизацию к белкам коровьего молока.

В работе Т.Г. Маланичевой и соавт. под наблюдением находились 65 детей с АД в возрасте от 4 мес. до 2 лет, 35 из которых получали в составе комплексной терапии синбиотик Максилак® Бэби по 1 пакету-саше в сутки в течение 20 дней (в группе сравнения 30 детей получали только базисную терапию основного заболевания). На фоне проводимого лечения у детей основной группы общий терапевтический эффект составил $91,4 \pm 5,1\%$, в то время как в группе сравнения — $80,0 \pm 4,3\%$ ($p < 0,05$), с сокращением длительности периода обострения в 1,5 раза ($13,8 \pm 1,4$ до $9,1 \pm 2,3$ дня, $p < 0,05$). Высокий индивидуальный терапевтический эффект в основной группе наблюдался в 2 раза чаще, а низкий — в 2,3 раза реже, чем в группе сравнения. При этом в основной группе индекс SCORAD на фоне лечения снизился в 5 раз — с $29,0 \pm 4,8$ до $5,6 \pm 1,8$ балла, а в группе сравнения — в 3 раза, с $29,3 \pm 4,7$ до $9,8 \pm 1,9$ балла ($p < 0,05$). Эффект также характеризовался значительным увеличением продолжительности ремиссии. Авторы сделали вывод, что полученные результаты открывают новые возможности применения пробиотических средств, в частности синбиотика Максилак® Бэби, у детей с АД [43].

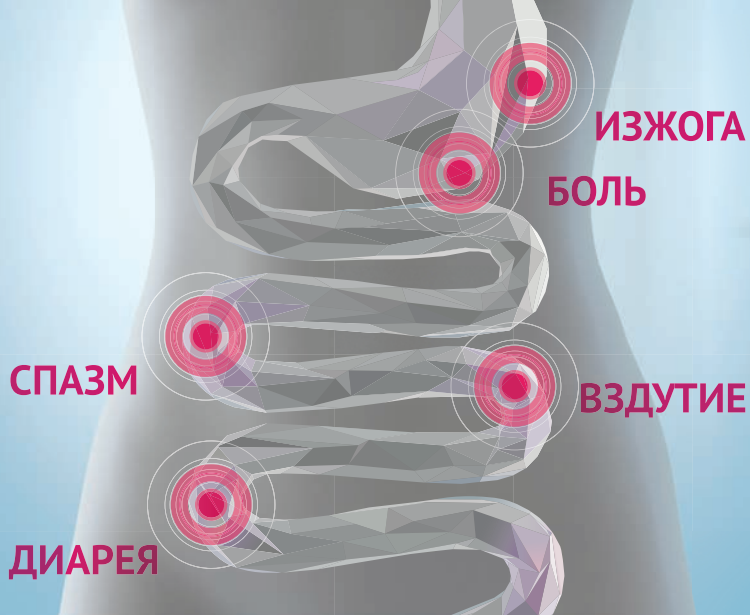
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при АД наблюдаются существенные изменения состава и метаболической активности кишечной микрофлоры, которые коррелируют с характером основного заболевания и в значительной степени связаны с особенностями моторики кишечника. Применение в составе комплексной терапии прокинетики и пробиотиков повышает эффективность лечения АД. Тем не менее многие вопросы взаимосвязи кишечного микробиоценоза с физиологическими и патологическими процессами в коже, включая таковые при АД, остаются не в полной мере изученными и требуют дальнейших исследований, которые в конечном итоге откроют новые пути повышения эффективности терапии.

Литература

1. Simpson E.L., Chalmers J.R., Hanifin J.M. et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin. Immunol.* 2014;134:818–823. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.005.
2. Seite S., Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:479–483. DOI: 10.2147/CCID.S91521.
3. Huang Y.J., Marsland B.J., Bunyavanich S. et al. The microbiome in allergic disease: current understanding and future opportunities — 2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1099–1110. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.007.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



- Устраняет боль, спазм и вздутие за 20 минут¹
- Устраняет функциональные расстройства на всех уровнях ЖКТ²
- При курсовом приеме предупреждает повторное появление симптомов²

НЕОБУТИН® – КОМПЛЕКСНОЕ РЕШЕНИЕ ПРИ РАССТРОЙСТВЕ ПИЩЕВАРЕНИЯ!

www.neobutin.ru

alium

Рег. удостоверение ЛП-003098, ЛП-003209 GASTR-20-112019

¹ Трухан Д.И., Гришечкина И.А., Быховцев Н.А. Тримебутин в лечении синдрома раздраженного кишечника. Медицинский совет 2016; 19: 82–86. ² Инструкция по медицинскому применению Необутин, Необутин Ретард.

СИНБИОТИК МАКСИЛАК®

МАКСИМУМ ДЛЯ МИКРОФЛОРЫ ЖКТ

ПРОБИОТИК +

ПРЕБИОТИК



* Колониеобразующая единица бактерий

РЕКЛАМА GASTR-16-102019

СГР № АМ.01.48.01.003.Е.000010.02.18 ОТ 12.02.2018 Г.

www.maxilac.ru alium

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Диагностика псориатического артрита без кожных проявлений заболевания

К.м.н. Н.В. Баткаева, И.Ю. Донченко, профессор Э.А. Баткаев

ФГАОУ ВО РУДН, Москва

РЕЗЮМЕ

Псориатический артрит (ПсА) занимает особое место в ряду тяжелых форм заболевания, т. к. существенно ухудшает качество жизни и функциональный статус пациентов. Заболевание является прогрессирующим и может приводить к инвалидизации больных. Распространенность ПсА у больных значительно варьирует, и точная ее оценка затруднительна в связи с минимальными клиническими проявлениями заболевания в дебюте, а также появлением у некоторых больных (около 15%) клинических проявлений псориаза только после поражения суставов. Возникая в любом возрасте, ПсА часто приводит к ограничению функциональной активности, развитию у больных выраженного физического и психологического дискомфорта. При отсутствии лечения у части пациентов может развиться стойкое воспаление с прогрессирующим повреждением суставов, что может привести к серьезным физическим ограничениям и инвалидности. Именно по этой причине ранняя диагностика у ревматолога и подбор адекватной терапии имеют решающее значение. Таким образом, ПсА является важной медицинской и социально-экономической проблемой, оказывая неблагоприятное влияние на физическое и психоэмоциональное здоровье пациентов, нередко в молодом, трудоспособном возрасте.

Ключевые слова: псориатический артрит, псориаз, клинические формы псориаза, лечение.

Для цитирования: Баткаева Н.В., Донченко И.Ю., Баткаев Э.А. Диагностика псориатического артрита без кожных проявлений заболевания. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;12:36–38.

ABSTRACT

Diagnosis of psoriatic arthritis without disease skin manifestations

N.V. Batkaeva, I.Yu. Donchenko, E.A. Batkaev

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Psoriatic arthritis occupies a special place among the severe disease forms, as it significantly worsens the life quality and physical function of patients. The disease is progressive and can lead to patient disability. The psoriatic arthritis prevalence in patients varies significantly and its precise assessment is difficult due to the minimal clinical manifestations of the disease onset, as well as psoriasis clinical manifestations in some patients (about 15%) only after the joint disease. Arising at any age, psoriatic arthritis often leads to functional limitation and expressed physical and psychological discomfort development in patients. If left untreated, persistent inflammation with progressive joint damage may develop in some patients, which can lead to severe functional limitations and disability. It is for this reason that early diagnosis by a rheumatologist and the selection of adequate therapy are crucial. Thus, psoriatic arthritis is an important medical and socio-economic problem, having an adverse impact on the physical and psycho-emotional health of patients, often at a young, working age.

Keywords: psoriatic arthritis, psoriasis, psoriasis clinical forms, therapy.

For citation: Batkaeva N.V., Donchenko I.Yu., Batkaev E.A. Diagnosis of psoriatic arthritis without disease skin manifestations. RMJ. Medical Review. 2019;12:36–38.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным официальной статистики (Росстат) различными формами псориаза страдают около 2% населения России, причем доля псориаза среди общей заболеваемости кожными болезнями достигает 15%. При псориазе нередко наблюдается прогрессирующее инвалидизирующее хроническое воспалительное поражение опорно-двигательного аппарата — псориатический артрит (ПсА), распространенность которого варьирует в широких пределах — от 6 до 42%.

По данным исследований, заболеваемость ПсА в различных странах составляет 3–8 случаев на 100 тыс. населения, распространенность — от 0,001 до 1,5%. В 2013 г. общая заболеваемость в Российской Федерации среди взрослого и детского населения достигала 12,4 случая на 100 тыс. населения [1]. Учитывая трудности ранней диагностики, а также наличие суставных жалоб у 30% больных псориазом,

можно предполагать, что настоящая распространенность ПсА намного выше.

По данным проведенных ранее нами исследований, в госпитальной когорте больных с тяжелыми формами псориаза (n=890) ПсА зарегистрирован в 34% случаев [2]. У 61% обследованных с псориазом были выявлены сопутствующие заболевания. Чаще всего у больных, вошедших в исследование, регистрировались сердечно-сосудистые заболевания — у 68,5%. Причем у мужчин с ПсА артериальная гипертензия встречалась в 1,2 раза чаще, чем у женщин. Самый высокий уровень заболеваемости ишемической болезнью сердца у пациентов с ПсА был у женщин — 15,4%.

В литературе имеются данные о наследственной предрасположенности к развитию псориаза и ПсА: более чем у 40% больных ПсА имеются ближайшие родственники, страдающие этими заболеваниями.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ПсА относят к подгруппе периферических спондилоартритов, в клинической картине которых преобладают артрит, энтезит, теносиновит, дактилит, часто в сочетании с поражением аксиального скелета [3]. У большинства пациентов (70%) кожные проявления псориаза предшествуют поражению суставов, у 20% — одновременно с ним и у 15–20% ПсА опережает первые клинические проявления псориаза [4]. Корреляции между тяжестью псориаза и ПсА не выявлено.

Клинические формы ПсА:

- ♦ Дистальная форма характеризуется преимущественным поражением дистальных межфаланговых суставов (ДМФС) кистей и стоп. Классическое изолированное поражение ДМФС кистей и/или стоп наблюдается у 5% больных ПсА. Вовлечение ДМФС, наряду с другими суставами, часто наблюдают при других клинических вариантах ПсА.

- ♦ Асимметричный моно- или олигоартрит отмечается у большинства (до 70%) больных ПсА. Обычно вовлекаются коленные, лучезапястные, голеностопные, локтевые, а также проксимальные межфаланговые суставы кистей и стоп, плюснефаланговые суставы, пястно-фаланговые суставы, при этом общее число воспаленных суставов не превышает 4.

- ♦ Симметричный полиартрит (ревматоидоподобная форма) наблюдается у 15–20% пациентов с ПсА. Характеризуется вовлечением парных суставных областей, как при ревматоидном артрите. Часто можно видеть асимметричный полиартрит 5 или более суставов.

- ♦ Псориатический спондилит — преимущественное поражение позвоночника. Характеризуется воспалительным поражением позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений, как при анкилозирующем спондилите, часто (около 50% случаев) сочетается с периферическим артритом, редко (2–4% случаев) наблюдается изолированный спондилит.

- ♦ Мутилирующий артрит — редкая клиническая форма ПсА. Наблюдается у 5% больных, характеризуется распространенной резорбцией суставных поверхностей (остеолиз) с укорочением пальцев кистей и/или стоп с формированием «телескопической деформации», укорочения, разнонаправленных подвывихов пальцев конечностей. В то же время локальный (ограниченный) остеолиз суставных поверхностей может развиваться при всех клинических вариантах ПсА.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

ПсА диагностируется на основании критериев CASPAR, которые были разработаны W. Taylor et al. в 2006 г. [5]. Данные критерии показали высокую чувствительность и специфичность (0,987 и 0,914 соответственно) на ранней и поздней стадиях. В соответствии с ними у больных должны быть признаки воспалительного заболевания суставов, к которым относятся артрит, энтезит, спондилит, а также 3 или более баллов из пяти категорий, представленных в таблице 1.

Псориаз и ПсА относятся к группе Т-клеточноопосредованных заболеваний, в основе патогенеза которых происходит активация клеточного иммунитета в коже и синовиальной жидкости с гиперпродукцией и дисбалансом ключевых цитокинов (провоспалительных и противовоспалительных), к которым относятся фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины 1, 1β, 6, 12, 17, 23 и хемокины [6], в связи с этим больные с тяжелыми формами псориаза, особенно с ПсА, нуждаются

в длительной системной противовоспалительной и таргетной терапии, включая применение базисных противовоспалительных и современных генно-инженерных биологических препаратов. Поэтому правильная и своевременная диагностика поражения суставов и коморбидной патологии чрезвычайно важна.

Ниже приводится описание клинического наблюдения в клиничко-диагностическом отделении ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» филиала «Коломенский» в 2019 г.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Д., 11 лет, обратилась на консультацию с жалобами на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей без субъективных ощущений.

История развития настоящего заболевания. Со слов матери, больна с пятилетнего возраста, когда впервые появилась боль в правой пятке с быстрым прогрессированием, в связи с чем обратились к ревматологу по месту жительства, где был выставлен диагноз «ювенильный ревматоидный артрит». В 2012 г. появилась боль и отечность в плечевых, локтевых, голеностопных, лучезапястных суставах, адекватного лечения не получала. В 2013 г. была впервые консультирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где был выставлен диагноз «ювенильный ревматоидный артрит» и была назначена терапия метилпреднизолоном в дозе 4 мг/сут, который получала до декабря 2015 г. Также пациентка получала базисную терапию метотрексатом 10–12,5 мг/нед., нестероидными противовоспалительными препаратами практически постоянно. В течение первых двух лет проводимая терапия давала положительный эффект, но с момента снижения дозы глюкокортикостероидов (ГКС) стали возобновляться вышеперечисленные жалобы с наибольшей манифестацией к декабрю 2015 г. (связывает с отменой ГКС). Таким образом, учитывая тяжесть состояния ребенка, раннее начало заболевания, неблагоприятный прогноз, функциональную недостаточность, высокую клинико-лабораторную активность, девочку госпитализировали для проведения полного клинико-лабораторного обследования и решения вопроса о коррекции терапии. Прогрессирующий характер заболевания, рефрактерность к проводимой терапии, клинический вариант заболевания явились обоснованием к назначению генно-инженерного биологического препара-

Таблица 1. Критерии CASPAR (2006 г.)

Критерий	Баллов
1. Псориаз: в момент осмотра в анамнезе семейный анамнез псориаза	2 1 1
2. Псориатическая дистрофия ногтей: точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	1
3. Отрицательный ревматоидный фактор (кроме латекс-теста)	1
4. Дактилит: в момент осмотра в анамнезе	1 1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

та, а клинические особенности заболевания позволили избрать в качестве предпочтительной альтернативы ингибитор костимуляции Т-лимфоцитов абатацепт из расчета 10 мг/кг на инфузию. В детском отделении ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» 19.05.2016 инициирована терапия абатацептом в дозе 300 мг на инфузию с хорошей переносимостью и положительным первоначальным эффектом. В последующем терапию получала регулярно до ноября 2016 г. Впервые появление высыпаний на коже кистей и стоп отметила в ноябре 2016 г., в связи с чем был отменен метотрексат и абатацепт, в декабре инфузии абатацепта после купирования дерматита возобновлены. Следующие госпитализации были в феврале 2017-го и феврале 2018-го. Последняя госпитализация в мае 2019 г. в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где проводилась терапия метотрексатом 15 мг п/к, абатацептом в/в капельно в дозе 500 мг с положительной динамикой в виде улучшения походки, расширения объема движений в суставах, уменьшения эксудативных изменений в суставах, улучшения мышечного тонуса. Настоящее обострение кожного патологического процесса отмечается в течение 2 мес., по поводу артрита принимает терапию: абатацепт 500 мг на инфузию 1 р./мес., метотрексат 15 мг/нед. в/м 1 р./нед. В связи с распространенностью кожного процесса обратилась в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», филиал Коломенский.

История жизни пациента. Девочка от 1-й физиологической беременности, протекавшей удовлетворительно, 1-х срочных самопроизвольных родов. Психомоторное развитие по возрасту. Условия проживания удовлетворительные. Питание регулярное.

Перенесенные заболевания: редкие ОРВИ. Детские инфекции: ветряная оспа в 2012 г. Травм и операций не было. Сопутствующие заболевания: ювенильный ревматоидный артрит.

Профилактические прививки до заболевания проводились по возрастному календарю, реакции на них не отмечались. Проба Манту 23.10.2018: отрицательная.

Аллергологический и эпидемиологический анамнезы не отягощены. Туберкулез, сифилис, злокачественные опухоли, психические заболевания отрицает. Наследственность: не отягощена.

Данные объективного осмотра: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение пациента на момент осмотра активное. Телосложение нормостеническое. Рост 164 см, вес 52 кг, температура тела 36,6 °С, пульс 75 уд./мин, ритмичный, АД 110/85 мм рт. ст. Осмотр по органам и системам: без особенностей.

Лабораторные и инструментальные обследования

Повышение уровня тромбоцитов в крови (440×10^9 /л при норме $150-390 \times 10^9$ /л), моноцитов ($0,75 \times 10^9$ /л при норме $0,09-0,6 \times 10^9$ /л), щелочной фосфатазы (306 ед/л при норме до 300 ед/л), ревматоидного фактора (849 МЕ/мл при норме 0–15 МЕ/мл), антител к циклическому цитруллин-связанному пептиду (>300 Ед/мл при норме 0–5 Ед/л) от 27.05.2019.

ЭКГ от 27.05.2019: смена водителя ритма с нижнепредсердного на синусовый. ЧСС 51–66 уд./мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Синдром ранней реполяризации желудочков. Нарушение процессов реполяризации желудочков. Нарушение процессов реполяризации миокарда в нижней стенке левого желудочка. В отведении V1 комплекс QRS в виде QS. В положении стоя ритм синусовый.

Рентгенография кистей и дистальных отделов стоп от 27.05.2019: мягкие ткани не изменены. Околосуставной остеопороз. Немногочисленные кисты и единичные эрозии в запястьях. Сужены щели отдельных суставов запястий. Деформация отдельных костей кистей запястий. Заключение: рентгенологическая картина хронического эрозивного артрита с преобладанием изменений в костях запястий.

Рентгенография шейного отдела позвоночника от 27.05.2019: мягкие ткани не изменены. Выпрямлен физиологический лордоз. Щели межпозвоночных дисков не сужены. Опорные площадки тел позвонков ровные. Структура костной ткани не изменена. Заключение: структурных изменений в шейном отделе позвоночника не выявляется.

Status localis. Патологический кожный процесс носит островоспалительный распространенный характер. Локализуется на коже передней стенки живота, разгибательной поверхности локтей, передней поверхности бедер, разгибательной поверхности коленей. Представлен папулами розового цвета, размером до 0,1 см, сливающимися в инфильтрированные бляшки розового цвета, округлой формы, с четкими границами, с серебристым шелушением на поверхности. Псориатическая триада положительная. Дермографизм красный. Видимые слизистые розовые, чистые. Ногтевые пластины кистей имеют точечные вдавления по типу «наперстка», ногтевые пластины стоп не изменены. Дефигурация лучезапястных, мелких суставов кистей, коленей, голеностопных суставов, мелких суставов стоп.

Консультация профессора Баткаева Э.А. от 31.07.2019. Диагноз: «Псориаз, распространенная форма. Псориатический артрит». Рекомендовано: внутрь натуральный энтеросорбент отечественного производства 0,25 г 2 р./сут за 30 мин до еды 10 дней, цетиризин 15 капель 1 р./сут 10 дней, наружно лосьон с бетаметазоном + салициловой кислотой 2 р./сут 10 дней. На фоне проведенной терапии высыпания разрешились до пятен поствоспалительной гиперпигментации, сейчас пациентка находится на наблюдении у ревматолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мы наблюдаем больную с манифестацией ПсА суставным (полиартикулярным), а не кожным синдромом, с дебютом болезни в молодом возрасте, быстропрогрессирующим характером, эрозиями суставов, с выраженной лабораторной активностью, рефрактерностью к проводимой терапии и потребностью в активном лечении.

За последние 20 лет накопилось достаточно данных, свидетельствующих о том, что ПсА является эрозивным и деформирующим у 40–60% больных с повреждением суставов, которые проявляются в первые годы заболевания [7].

В частности, M. Haroon [8] et al. доказали высокую значимость раннего обращения больных псориазом к ревматологу для диагностики ПсА. Исследования в группе из 283 больных псориазом показали, что задержка в обращении к ревматологу даже на 6 мес. от начала симптомов является неблагоприятным фактором для развития эрозий, мутилирующего артрита, сакроилеита и ухудшения качества жизни и дальнейшего прогноза заболевания.

Поэтому следует помнить, что псориаз и ПсА относятся к одному заболеванию, и не всегда кожные проявления предшествуют суставному синдрому, это важно для своевременной диагностики и подбора адекватной терапии.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Сложности диагностики аутодеструктивных дерматозов

Д.м.н. М.М. Тлиш, к.м.н. М.И. Карташевская, к.м.н. Т.Г. Кузнецова, к.м.н. Ф.А. Псавок

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

РЕЗЮМЕ

Проблема аутодеструктивных дерматозов в последнее время становится более актуальной в связи с увеличением количества таких пациентов. Встречаемость этой патологии в разных возрастных категориях, нарастание тяжести самоповреждений в связи с их ошибочной или поздней диагностикой оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов и могут приводить к тяжелым, инвалидизирующим состояниям. Клинические проявления психической патологии в дерматологии отличаются значительным разнообразием, что приводит к трудностям и ошибкам в диагностике этих состояний и, как следствие, вызывает постепенно нарастающую тяжелую социальную дезадаптацию пациентов.

Пациенты с психогенными дерматозами чаще всего первично обращаются к врачу-дерматологу. К наиболее сложным для диагностики относятся психические расстройства, сопровождающиеся самоповреждением кожных покровов, такие как патомимия, невротические экскориазии, дерматозойный бред. В статье описаны сложности диагностики аутодеструктивных дерматозов и особенности консультирования дерматологом таких пациентов. Представлены собственные клинические наблюдения, определены проблемы ведения данной группы больных. Показана важность тесного междисциплинарного взаимодействия между врачом-дерматовенерологом и врачом-психиатром для эффективной помощи больным с аутодеструктивными дерматозами.

Ключевые слова: аутодеструктивные дерматозы, ошибки диагностики, патомимия, невротические экскориазии, дерматозойный бред.

Для цитирования: Тлиш М.М., Карташевская М.И., Кузнецова Т.Г., Псавок Ф.А. Сложности диагностики аутодеструктивных дерматозов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;12:39–41.

ABSTRACT

Diagnostic difficulties of self-destructive dermatoses

M.M. Tlish, M.I. Kartashevskaya, T.G. Kuznetsova, F.A. Psavok

Kuban State Medical University, Krasnodar

At present, the problem of self-destructive dermatoses has become more relevant due to an increase in the number of patients. The occurrence of this pathology in different age categories, increasing severity of self-injuries due to their erroneous or late diagnosis has a negative impact on the patient's life quality and can lead to severe, disabling conditions. The clinical manifestations of mental pathology in dermatology are very diverse, which leads to difficulties and errors in the diagnosis of these conditions, gradually causing severe social patient maladaptation. Patients with psychogenic dermatoses commonly visit a dermatologist at first. The most difficult for diagnosing are mental disorders accompanied by skin self-destruction, such as pathomimia, neurotic excoriation, and dermatozoic delirium. The article describes the difficulties in diagnosing self-destructive dermatoses and the peculiarities of patient attendance at the dermatologist. Also, the article presents in-house clinical observations and the problems of patient management. The importance of close interdisciplinary interaction between skin and STDs physician and psychiatrist is shown for the effective patient care in self-destructive dermatoses.

Keywords: self-destructive dermatoses, erroneous diagnosis, pathomimia, neurotic excoriation, dermatozoic delirium.

For citation: Tlish M.M., Kartashevskaya M.I., Kuznetsova T.G., Psavok F.A. Diagnostic difficulties of self-destructive dermatoses. RMJ. Medical Review. 2019;12:39–41.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема аутодеструктивных дерматозов в последнее время становится более актуальной в связи с увеличением количества таких пациентов. Встречаемость этой патологии в разных возрастных категориях, нарастание тяжести самоповреждений в связи с их ошибочной или поздней диагностикой оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов и могут приводить к тяжелым, инвалидизирующим состояниям. Клинические проявления психической патологии в дерматологии отличаются значительным разнообразием, что приводит к трудностям и ошибкам в диагностике этих состояний и, как следствие, вызывает постепенно нарастающую тяжелую социальную дезадаптацию пациентов.

Дерматология — одна из областей общей медицины, в которой происходит накопление случаев психических расстройств, выявляемых, как минимум, у 1/3 больных и требующих специализированного лечения [1].

Пациенты с психогенными дерматозами чаще всего первично обращаются к врачу-дерматологу. К психиатру такие больные попадают, если самоповреждение кожи протекает на фоне выраженных психических расстройств [2]. К числу наиболее сложных для диагностики относятся психические расстройства, сопровождающиеся самоповреждением кожных покровов.

Аутодеструктивные дерматозы по Международной классификации болезней (МКБ 10) относятся к разряду F.68.1 — намеренному вызыванию симптомов дерматоло-

гического заболевания и имитации психофизиологических нарушений [3, 4]. Но в обычной практике аутодеструктивные дерматозы могут шифроваться или как искусственный (артифициальный) дерматит (L98.1) — невротические самоповреждения (эксориации) на любых участках кожи, возникающие либо на фоне существующего дерматоза, либо на фоне стресса и отрицательных эмоций, или как L24.9 — простой раздражительный контактный дерматит, причина не уточнена. Для дерматологов аутодеструктивные повреждения — это прежде всего диагностическая проблема, т. к. в подавляющем большинстве случаев больные не рассказывают о своих действиях и даже дают ложную информацию о происхождении кожных высыпаний [3].

При консультировании пациентов с психогенными дерматозами прослеживаются определенные закономерности:

- ♦ длительный анамнез с почти полной имитацией/ симуляцией (или значительной аггравацией) симптомов сложных дерматозов;
- ♦ наличие в анамнезе консультаций и указаний других дерматологов на первичный диагноз «патомимия», «эксориированные акне», «невротические эксориации»;
- ♦ безуспешное дерматологическое лечение, постоянное возникновение новых ран;
- ♦ однотипность поражений;
- ♦ линейное, правильное расположение ран, различные размеры, четкие неправильной геометрической формы границы;
- ♦ наличие глубоких и поверхностных эрозий и язв причудливых форм;
- ♦ месторасположение повреждений на доступных самостоятельному повреждению участках тела;
- ♦ быстрый регресс кожных проявлений (за исключением рубцов) после прекращения искусственной травматизации [3–7].

С заключением дерматолога об отсутствии дерматологической нозологии пациент, как правило, бывает не согласен, что ведет к конфликту [3, 7].

В практике имеют место клинические ситуации, когда правильный диагноз «аутодеструктивное повреждение» выставляется дерматологом не сразу. Это связано, по-видимому, со сходством клинической картины с другими дерматозами (пчесухой, пиодермией и т. д.), недостаточным вниманием врачей к анамнезу пациентов, скрытностью больных [3, 7].

Так как наиболее часто встречающимися в дерматологической практике аутодеструктивными дерматозами являются патомимии, невротические эксориации и дерматозойный бред, представляют интерес приведенные ниже клинические случаи развития самоиндуцированного дерматоза у пациентов различного возраста, а также особенности диагностического алгоритма.

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Д., 68 лет, пенсионерка, обратилась с жалобами на образование на коже носа, увеличивающееся в размерах, неприятные ощущения в виде зуда, покалывания и распирания в данной области.

Из анамнеза: образование на коже кончика носа появилось около полутора лет назад, постепенно увеличивалось в размерах. Пациентка неоднократно обращалась за помощью к различным дерматологам с жалобами на незажива-



Рис. 1. Пациентка Д.: А — язва, полностью разрушившая кончик носа, как проявление аутодеструктивного поведения; В — нормотрофические и гипертрофические рубцы на коже кисти после прежних высыпаний

ющую язву на коже носа, постепенно увеличивающуюся в размерах. Поэтому дерматологи направляли пациентку к онкологу для исключения неопластического процесса. Проводилась неоднократная цитоскопия с заключением: изменения характерны для хронического воспаления.

У пациентки имеется врачебное заключение невролога: «Основное заболевание: болезнь Паркинсона. Смешанная форма, стадия III по Хен и Яру. Сопутствующий диагноз: другие уточненные поражения сосудов мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза II степени. Умеренные когнитивные нарушения. Психотические нарушения со зрительными галлюцинациями».

После очередного направления к онкологу для исключения неопластического процесса женщина самостоятельно обратилась на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России с теми же жалобами. Из беседы с дочерью пациентки выяснилось, что обсессивные и аутодеструктивные действия стали наблюдаться у ее матери после смерти мужа. Пациентка постоянно испытывает потребность травмировать кожу. Ранее ее беспокоили неприятные ощущения на коже предплечий, сейчас — на кончике носа, и больная разными предметами каждое утро и вечер снимает корки с язвы для того, чтобы «рана быстрее зажила». При этом она не осознает аутодеструктивный характер своих действий.

Объективно: на коже лица в области спинки и кончика носа имеется язва неправильной формы, размером 3×4 см, полностью разрушившая кончик носа, ярко-красного цвета со слегка подрытыми краями, на поверхности много мелких геморрагических корочек (рис. 1А). На коже тыльной поверхности предплечий, тыльной поверхности кистей располагаются множественные линейные нормо- и гипертрофические рубцы (рис. 1В).

Диагноз: «Аутодеструктивный дерматоз: патомимия».

Направлена на консультацию к психиатру. Диагноз подтвержден. Получает лечение.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Н., 34 года, преподаватель в общеобразовательной школе предъявляет жалобы на наличие длительно незаживающей язвы на коже лица.

Из анамнеза: образование на коже лица в области переносицы появилось год назад после укуса москита и по-

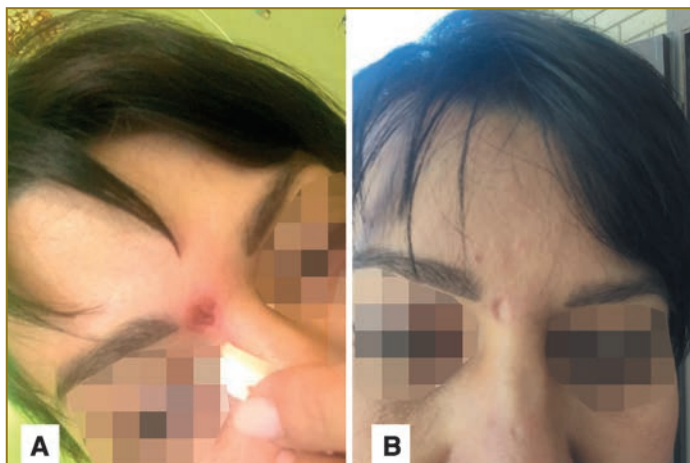


Рис. 2. Пациентка Н.: А – язва на коже переносицы как проявление аутодеструктивного поведения; В – атрофический рубец на месте зажившей язвы



Рис. 3. Пациентка М.: А, В – множество эрозий и язв на коже лица, частично прикрытых геморрагическими корками

степенно увеличивалось в размерах, сопровождалось чувством умеренного зуда. Больная рассказывает, что ногтями и подручными предметами (шпилькой, острой пилочкой) травмирует зудящую кожу, чтобы «посмотреть, что вызывает зуд». Частично осознает, что наносит повреждения сама себе, но не понимает, что этим провоцирует высыпания на лице. Пациентка неоднократно обращалась за помощью к дерматологам. Выставлялись различные диагнозы: «гранулема», «фурункул кожи лица», «базалиома». Направлена на консультацию онколога, установлен диагноз: «Susp. с-г (подозрение на плоскоклеточный рак) кожи носа с воспалением, Ia клиническая группа». Цитоскопическое исследование этот диагноз не подтвердило.

Объективно: на коже переносицы имеется язва округлой формы диаметром до 2 см ярко-красного цвета со слегка подрытыми краями с геморрагической коркой в центре (рис. 2А). На коже правой щеки имеется участок атрофии овальной формы, размером 2×1 см, значительно западающий по отношению к окружающей коже, рядом имеется мелкая эрозия диаметром до 0,5 см с геморрагической корочкой.

Диагноз: «Аутодеструктивный дерматоз: невротические экскориазии».

Направлена на консультацию к психиатру. На фоне назначенной им терапии язва полностью заэпителизовалась (рис. 2В).

Клиническое наблюдение 3

Пациентка М., 57 лет, неработающая, обратилась с жалобами на ощущение «ползания насекомых под кожей».

Из анамнеза: считает себя больной 3 года, когда во время поездки в поезде ощутила «внедрение насекомых в кожу и под конъюнктиву глаз». Со слов пациентки, насекомые теперь живут у нее под кожей, активизируются в ночное время, и несколько ночей подряд она провела без сна, вытаскивая ногтями, ножницами и другими подручными предметами насекомых из-под кожи, а также прижигая места «внедрения» концентрированным раствором перманганата калия. Неоднократно обращалась за медицинской помощью к дерматологам, терапевтам, инфекционистам. Лечилась с разными диагнозами (дерматит, чесотка, нейродермит) – без эффекта. Обратилась самостоятельно на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России с требованием проведения консилиума.

Во время осмотра вела себя агрессивно. С диагнозом «аутодеструктивный дерматоз» пациентка категорически не согласна, обвиняет консилиум в некомпетентности. В то же время охотно демонстрирует места, где «обнаруживаются насекомые». Но любые попытки расспросить ее о других заболеваниях вызывают яркую эмоциональную негативную реакцию.

Объективно: на коже лица, туловища, конечностей имеется множество эрозий, язв различных формы и размеров от 1 до 3–4 см в диаметре, прикрытых плотными геморрагическими корками, пропитанными перманганатом калия (рис. 3А, В).

Диагноз: «Аутодеструктивный дерматоз: дерматозойный бред».

Пациентка направлена на консультацию к психиатру.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи демонстрируют, что в настоящее время диагностика и ведение пациентов с аутодеструктивными дерматозами имеют значительные сложности: наряду с увеличением данного контингента больных сохраняется тенденция к диагностическим ошибкам, позднему выставлению правильного диагноза, нарастанию агрессивного поведения со стороны таких пациентов по отношению к консультирующим врачам. Часто в длительный диагностический поиск необоснованно вовлекаются врачи других специальностей (терапевты, невропатологи, онкологи и др.). Длительная, часто ошибочная диагностика, позднее направление пациентов к психиатру приводят к нарастанию тяжести аутодеструктивных повреждений. При этом показано, что эффективное лечение психотропными препаратами, профилактические ежегодные госпитализации, коррекция психофармакотерапии способствуют быстрому установлению ремиссии, улучшению качества жизни пациентов [3, 8].

Таким образом, оказание медицинской помощи пациентам с аутодеструктивными дерматозами должно рассматриваться в рамках модели «междисциплинарной консолидации», обеспечивающей взаимодействие врача-дерматовенеролога и врача-психиатра.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Опухоли придатков кожи. Синдром Брука — Шпиглера

Член-корр. РАН А.А. Кубанов¹, к.м.н. Т.А. Сысоева¹, Ю.П. Ковалева², к.м.н. А.С. Бишарова¹,
к.м.н. И.Б. Мерцалова¹

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

²ГБКУЗ ЯО «ЦГБ», Ярославль

РЕЗЮМЕ

Опухоли придатков кожи — клинически гетерогенная группа заболеваний, в основе которых лежит поражение клеток потовых, сальных желез и клеток фолликулярного протока. Клиническая и дерматоскопическая диагностика новообразований придатков кожи сложна, особенно при единичных новообразованиях и спорадических случаях, из-за визуальной идентичности опухолей другим доброкачественным или злокачественным новообразованиям придатков желез, узелковой форме базальноклеточного рака, метастазам в кожу и др. Кроме этого, диагностические сложности могут возникнуть при патоморфологическом исследовании, т. к. встречаются опухоли со смешанной дифференцировкой из клеток эккринной и апокринной желез, сальной железы, фолликулярного канала. В статье приведены современные данные о новообразованиях придатков кожи: их классификации (на основании классификации опухолей кожи ВОЗ 2018 г.), диагностике опухолей придатков кожи с учетом особенностей локализации новообразования, о клинической, дерматоскопической картине, об ассоциированных с новообразованиями придатков кожи наследственных синдромах. На клиническом примере семьи с генетическим аутосомно-доминантным синдромом Брука — Шпиглера подробно описана клиническая и дерматоскопическая картина множественных трихоэпителиом, спиранденом, цилиндром.

Ключевые слова: опухоли кожи, синдром Брука — Шпиглера, дерматоскопия, новообразования, апокринные железы, сальные железы, потовые железы, трихоэпителиома, спиранденома, цилиндром.

Для цитирования: Кубанов А.А., Сысоева Т.А., Ковалева Ю.П. и др. Опухоли придатков кожи. Синдром Брука — Шпиглера. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;12:42–45.

ABSTRACT

Cutaneous adnexal tumors. Brook — Spiegler syndrome

A.A. Kubanov¹, T.A. Sysoeva¹, Yu.P. Kovaleva², A.S. Bisharova¹, I.B. Mertsalova¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

²Yaroslavl Central City Hospital

The cutaneous adnexal tumors are a clinically heterogeneous group of diseases, which are based on abnormalities of sweat, sebaceous and hair follicular cells. Clinical and dermatoscopic diagnosis of the skin appendages neoplasms is difficult, especially if they're single neoplasms and sporadic, due to the visual identity of the tumors to other benign or malignant neoplasms, such as the nodular form of basal cell carcinoma, skin metastases, etc. In addition, diagnostic difficulties can happen during pathomorphological study, as tumors can have a mixed differentiation of eccrine and apocrine glands cells, cells of sebaceous gland, hair follicle cells. The article represents current data on the cutaneous adnexal tumors: their classification, based on the classification of skin tumors of the WHO in 2018, diagnosis of tumors according to their localization, the clinical and dermatoscopic picture associated with neoplasms of dermal appendages by hereditary syndromes. A clinical example of a family with genetic autosomal dominant Brook — Spiegler syndrome describes the clinical, dermatoscopic picture of multiple trichoepitheliomas, spiradenomas, cylindromas in detail.

Keywords: cutaneous tumor, Brook — Spiegler syndrome, dermatoscopy, neoplasms, apocrine glands, sebaceous glands, sweat glands, trichoepithelioma, spiradenoma, cylindroma.

For citation: Kubanov A.A., Sysoeva T.A., Kovaleva Yu.P. et al. Cutaneous adnexal tumors. Brook — Spiegler syndrome. RMJ. Medical Review. 2019;12:42–45.

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли придатков кожи — это группа новообразований, которые происходят из клеток потовой железы или пилоэкринного аппарата кожи (клеток волосяного фолликула, сальных и апокринных желез). Среди новообразований придатков кожи выделяют доброкачественные и злокачественные новообразования с наследственным и спорадическим происхождением [1].

Визуальная диагностика опухолей придатков кожи сложна, т. к. клинические проявления многих новообразо-

ваний придатков кожи схожи (часто это полушаровидные папулы размером от 0,1 до 0,5 см и более, плотноэластической консистенции, телесного или розоватого цвета, располагающиеся на коже туловища, лица, волосистой части головы). Дерматоскопическая картина также может вызывать диагностические сложности и варьировать в зависимости от локализации, размера, строения и клеточного состава конкретного новообразования. Поэтому основой диагностики опухолей придатков кожи является гистология.

Классификация опухолей придатков кожи

Общепринятая классификация опухолей придатков кожи основана на происхождении и клеточном составе новообразований. Так, например, выделяют опухоли с эккриновым и апокриновым происхождением (порома, спираденома, цилиндрома, спираденоцилиндрома, сирингома и др.); опухоли с происхождением из волосяного фолликула (трихобластома, или трихоэпителиома, фиброэпителиома Пинкуса, пиломатрикома и др.); опухоли с происхождением из сальной железы (аденома сальной железы, стеатоцистома, или себоцистома, карцинома сальной железы и др.). Могут быть опухоли комбинированного происхождения (в одном новообразовании две и более линии дифференцировки клеток эккриновой и апокриновой желез, сальной железы, фолликулярного канала) [1, 2].

Опухоли придатков кожи могут возникать в любом месте тела, однако у некоторых новообразований есть излюбленные места локализации:

- ♦ зона волосистой части головы: цилиндрома, сирингоцистаденома, сальножелезистый невус;
- ♦ периорбитальная зона: апокриновая и эккриновая гидроцистома, сирингома, сальножелезистая карцинома;
- ♦ центральная зона лица: трихофолликулома, трихоэпителиома, трихолеммома, фиброфолликулома;
- ♦ зона туловища: спираденома, эруптивные вельюсные кисты, болезнь Педжета на соске;
- ♦ зона конечностей: эккринная порома, злокачественная эккринная порома и др.

Новообразования придатков кожи могут быть ассоциированы с наследственными синдромами: синдромом Каудена (множественные трихолеммозы и карциномы легких, щитовидной железы), синдромом Гарднера (множественные эпидермоидные кисты, остеомы, полипоз кишечника), синдромом Мюира — Торре (аденомы, эпителиомы и карциномы сальных желез или множественные кератоакантомы и висцеральные карциномы), синдромом Брука — Шпиглера (цилиндромы, спираденомы и трихоэпителиомы, злокачественные новообразования слюнной железы) [3].

Синдром Брука — Шпиглера

Синдром Брука — Шпиглера — это аутосомно-доминантно наследуемый синдром с различной пенетрантностью гена, проявляющийся развитием множественных новообразований придатков кожи: спираденом, цилиндром, спираденоцилиндром и трихоэпителиом. Впервые этот синдром был описан Ansell в 1842 г., однако Brooke в 1892-м и Spiegler в 1899-м, обследовав множественные микроскопические препараты новообразований, способствовали изучению этого синдрома.

Известен ген, патогенетически ответственный за развитие этого заболевания. Мутации гена *CYLD* (cylindromatosis gene) в хромосоме 16q12-q13 обнаруживают у 80–85% пациентов с классическим фенотипом синдрома Брука — Шпиглера [4].

Данные морфологических исследований по частоте встречаемости новообразований при синдроме Брука — Шпиглера расходятся. Традиционно считалось, что большинство новообразований у этих пациентов относятся к цилиндromaм, однако исследование D.V. Kazakov et al. продемонстрировало, что спираденомы и спираденоцилиндромы у пациентов с синдромом Брука — Шпиглера встречаются чаще [5].

Описаны фенотипические варианты синдрома с мутациями в гене *CYLD*: синдром множественных семейных трихоэпителиом (множественные трихоэпителиомы без цилиндром, спираденом и др.), семейный цилиндроматоз (множественные цилиндры на волосистой части головы — «тюбанная опухоль»); встречаются редкие случаи множественных спираденом или спираденоцилиндром без других новообразований придатков кожи.

Доказано, что различные фенотипические варианты типа и количества новообразований придатков кожи возможны внутри одной семьи [6].

Известны спорадические случаи спираденом, цилиндром и трихоэпителиом, гистологически идентичных новообразованиям при синдроме Брука — Шпиглера, однако при синдроме могут выявляться в одном биоптате несколько разных типов новообразований, т. е. появляются «гибридные» новообразования в одном очаге.

Например, тщательное гистологическое изучение трихоэпителиомы, удаленной у пациента с фенотипом множественных семейных трихоэпителиом, выявило области с гистологическими проявлениями спираденомы, цилиндры и спираденоцилиндромы. Таким образом, синдром Брука — Шпиглера демонстрирует морфологическую близость этих трех новообразований и свидетельствует об их развитии из пилосебационного аппарата кожи [7].

Клиническая картина классической формы синдрома Брука — Шпиглера представлена множественными новообразованиями придатков кожи, чаще наблюдают от 10 до 30 опухолей разного размера — от 0,2 до 3 см и более, локализующихся на коже головы и шеи, чаще — в области скальпа, лица, периаурикулярных областей, реже — на коже туловища. Новообразования начинают возникать в детском возрасте или в период полового созревания, медленно растут и появляются в течение всей жизни. Тяжелые варианты с множественными новообразованиями, обезображивающими и покрывающими большие площади кожного покрова, редки. В литературе есть описание единичного случая огромного количества новообразований (более 1400) [8].

У пациентов с вовлечением кожи в области волосистой части головы, лба чаще выявляются цилиндры, спираденомы, спираденоцилиндромы. Клинически цилиндры и спираденомы похожи: это полушаровидные гладкие папулы розового, синеватого или телесного цвета, плотноэластической консистенции, размером от 0,5 до 3 см, часто с сосудами на поверхности. Дерматоскопически определяются бесструктурные области розоватого, розовато-синего цвета, с древовидными сосудами, при поляризации наблюдаются структуры по типу хризалид [9].

Кроме этого, при классическом фенотипе синдрома Брука — Шпиглера часто отмечают симметричные небольшие (от 0,2 до 1 см) телесного или розоватого цвета новообразования, располагающиеся в носогубных складках, периаурикулярных областях, морфологически они соответствуют трихоэпителиомам.

Дерматоскопически трихоэпителиомы включают миллиумподобные структуры, белого или розового цвета бесструктурные области, более крупные элементы могут содержать древовидные сосуды [9].

Отдельно выделяют неполный фенотипический вариант синдрома Брука — Шпиглера — синдром множественных семейных трихоэпителиом, который клинически проявляется только множественными трихоэпителиома-

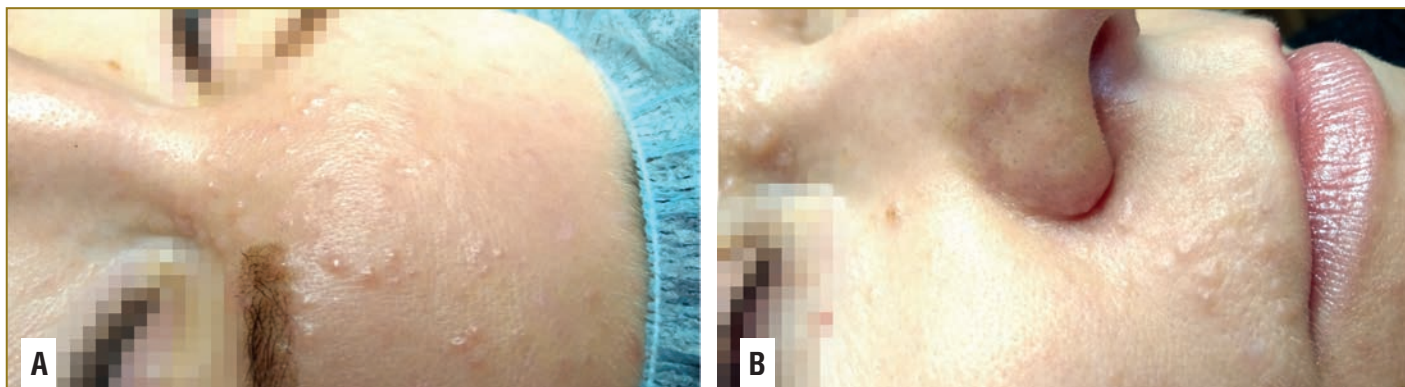


Рис. 1. Пациентка Н. Новообразования на коже лба (А) и носогубных складок (В)

ми. При распространенном процессе обнаруживают X-образное распределение (поражение от носогубных складок до внутренней части бровей), в височных и периаурикулярных областях. Описаны тяжелые обезображивающие варианты синдрома множественных семейных трихоэпителиом с наличием более сотни новообразований, с поражением век, нарушением зрения, поражением слухового прохода, потерей слуха.

У 5–10% пациентов с синдромом Брука — Шпиглера возможна злокачественная трансформация новообразований придатков кожи, чаще — в базальноклеточный рак. Быстрый рост новообразования, его изъязвление могут свидетельствовать о злокачественном перерождении.

Менее чем у 1% пациентов с синдромом Брука — Шпиглера возникает поражение слюнных желез (чаще поражаются крупные околоушные железы, реже — подчелюстные и мелкие слюнные железы), еще более редко регистрируют опухоли молочных желез (цилиндромы). Поражение слюнных желез чаще встречается в группе пациентов старше 40 лет, в большинстве случаев поражение возникает в околоушной железе, оно может быть односторонним или симметричным [10].

Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 39 лет, обратилась с жалобами на высыпания на коже лица и в затылочной области. Первые элементы сыпи появились в подростковом возрасте, более 20 лет назад. Постепенно количество высыпаний увеличивалось, отмечался прогрессирующий рост отдельных элементов. Неоднократно обращалась в медицинские учреждения, в которых проводилось удаление новообразований, в большинстве случаев без гистологического заключения. В 2013 г. на основании клинической картины установлен

диагноз: множественные трихоэпителиомы. Проведено иссечение новообразования в области лба. Медицинская документация утеряна, со слов пациентки, морфологически биопсийный материал был определен как спираденома.

Из анамнеза известно, что подобные высыпания присутствуют у сестры и матери пациентки, а также наблюдались у деда и сестры деда по материнской линии.

Status localis: у пациентки множественные высыпания в области лба, переносицы, симметрично в носогубных складках, у медиальной поверхности бровей, перед ушной раковиной (рис. 1).

Высыпания на лице представлены мономорфными полушаровидными, телесного цвета папулами, с гладкой блестящей поверхностью, плотноэластической консистенции, размером от 1 до 3 мм в диаметре. При дерматоскопии: новообразования розовые, гомогенного паттерна с множественными милиумподобными структурами, ветвящимися сосудами (рис. 2).

На коже спины элементы розового цвета, с гладкой поверхностью, плотной консистенции, размером до 4 мм. При дерматоскопии: розовато-голубоватые бесструктурные образования. Периферические лимфоузлы не увеличены.

Произведена панч-биопсия двух новообразований в области спины и двух новообразований на лице. Гистологическое заключение: экринная спираденома, трихоэпителиома.

Осмотрена и опрошена мать пациентки Н. — пациентка А., 58 лет. Кожный процесс носит хронический распространенный характер. Представлен папулами и узлами на коже лица, волосистой части головы, спины.

На спине и волосистой части головы множественные розового цвета узловые образования диаметром до 1,5 см, полушаровидные, с гладкой поверхностью, плотноэластической консистенции (рис. 3).

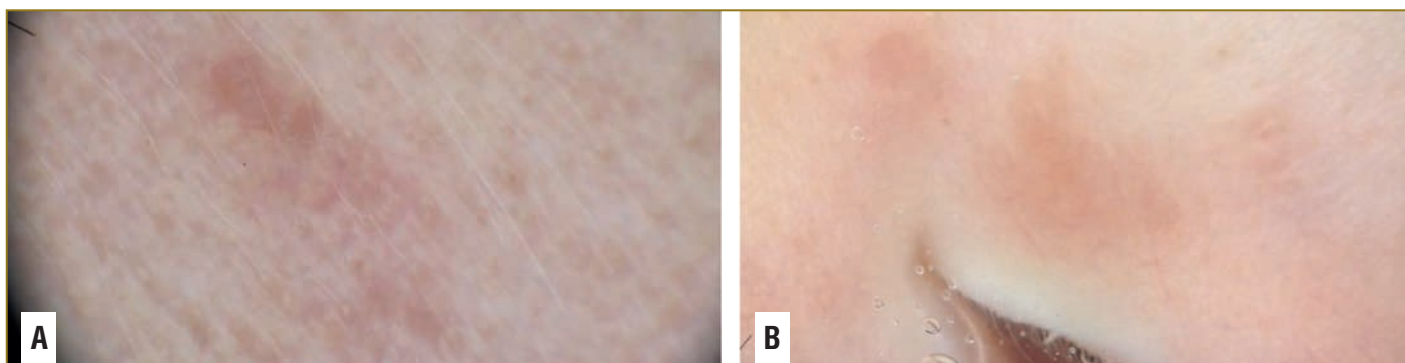


Рис. 2. Пациентка Н. Дерматоскопия трихоэпителиомы на коже носогубной складки (А) и около ушной раковины (В)

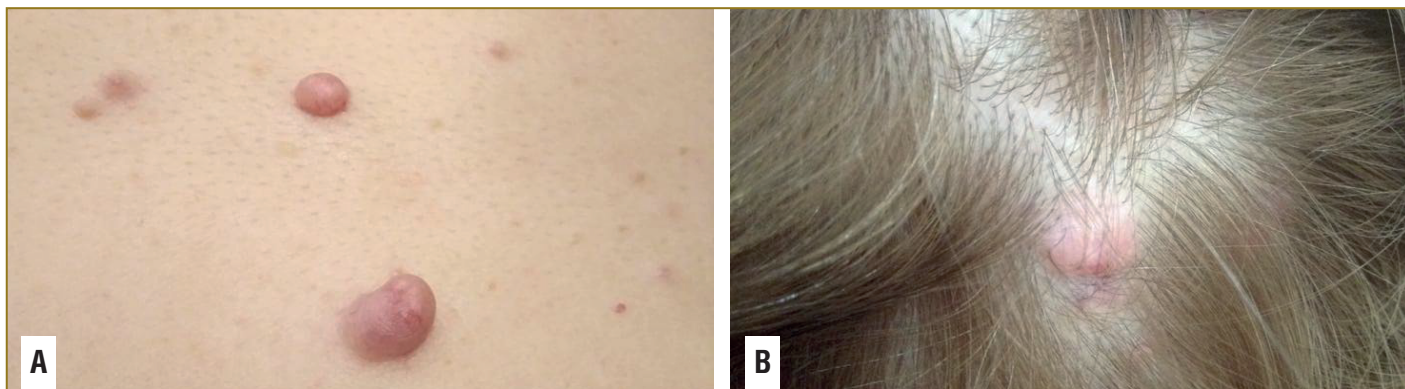


Рис. 3. Пациентка А. Эккринная спираденома на коже спины (А); цилиндром на волосистой части головы (В)

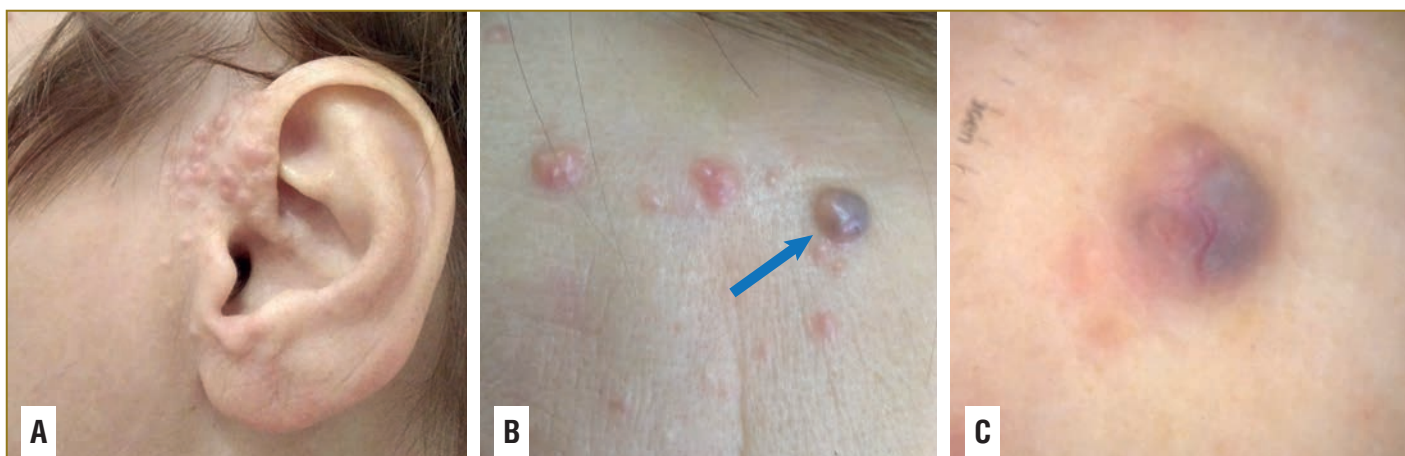


Рис. 4. Пациентка А. Трихоэпителиома у передней линии уха (А); новообразования на коже лба, стрелкой указана эккринная спираденома (В); дерматоскопическая картина эккринной спираденомы (С)

В околоушных областях, на коже лба (рис. 4А, В) — множественные полушаровидные папулы бледно-розового и телесного цвета диаметром до 3 мм. Кроме этого, на коже лба (рис. 4В) имеются множество мелких и 3 крупных, до 1 см, узловых образования розового и розовато-голубого цвета. Периферические лимфоузлы и слюнные железы не увеличены.

Пациентка отмечает дебют заболевания в подростковом возрасте, когда впервые появились высыпания на коже волосистой части головы. С течением времени возникали новые высыпания, увеличивались существующие. Неоднократно с 2003 г. обращалась к онкологу по месту жительства. Клинически выставлялись различные диагнозы: фибропапилломы, базальноклеточный рак. Пациентка от оперативного лечения отказывалась. В 2008 г. обратилась с жалобами на опухоли спины. Проведено амбулаторное хирургическое иссечение 4 новообразований спины. Гистологическое исследование: во всех биоптатах опухоли потовых желез обнаружена эккринная спираденома с мультицентрическим ростом.

В 2019 г. появилось новообразование розовато-голубого цвета на лбу (см. рис. 4В), которое было исследовано дерматоскопически (рис. 4С), а затем удалено для гистологического исследования. Дерматоскопически виден древовидный сосуд, бесструктурные области серо-голубого и розового цвета, кристаллические структуры. Гистологическое заключение: эккринная спираденома.

Проведено ультразвуковое исследование слюнных желез: подчелюстные, околоушные и подъязычные слюнные железы не увеличены, однородной структуры.

Диагноз «синдром Брука — Шпиглера» установлен на основании жалоб, анамнеза, осмотра и гистологического исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новообразования кожи являются частым поводом для обращения пациентов на консультацию к дерматологу, косметологу, онкологу. В большинстве случаев эти новообразования оказываются доброкачественными меланоцитарными или эпидермальными опухолями кожи. Опухоли придатков кожи встречаются более редко, их клинические проявления мало знакомы врачам, чаще остаются недиагностированными или определяются неверно как кератома, папиллома, дермальный невус, фиброма и др. При отсутствии необходимых знаний обнаружение злокачественных новообразований кожи затруднено, увеличивается риск фатальных диагностических ошибок. Необходимо заподозрить злокачественное новообразование придатков кожи, если опухоль неоднородна по цвету, имеет неровные инфильтрированные края, плотную консистенцию, изъязвлена. Врачам необходимо помнить клинические особенности новообразований придатков желез, часть из которых имеют характерные места локализации и клиническую картину, а для некоторых, в т. ч. злокачественных новообразований придатков кожи, основой диагностики является гистологическое исследование.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Редкий клинический случай красного плоского лишая

И.И. Захур¹, профессор С.В. Кошкин¹, профессор Г.А. Зайцева²

¹ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России

²ФГБУН КНИИГ и ПК ФМБА России, Киров

РЕЗЮМЕ

Красный плоский лишай (КПЛ) относится к числу важных проблем клинической дерматологии, что связано с наличием тяжело протекающих форм заболевания, хроническим течением, возможной опухолевой трансформацией очагов поражения, трудностями диагностики атипичных клинических форм дерматоза, недостаточным эффектом от применяемой терапии. В настоящее время этиология и патогенез остаются малоизвестными, а лечение заболевания представляет определенные трудности.

Актуальность темы обусловлена множеством клинических вариантов КПЛ. Представлено наблюдение больного с длительно протекающей атипичной формой заболевания. В статье описаны современные представления об эпидемиологии, предрасполагающих факторах, особенностях гистологической картины и генетических показателей у пациентов с КПЛ. Представлены дифференциально-диагностические, клинические и лабораторные критерии постановки диагноза, а также предложены методики лечения КПЛ современными препаратами на основании анализа публикаций по данной теме в российских и зарубежных источниках. В статье приводятся описание и фотографии редкого случая заболевания из практики авторов.

Ключевые слова: красный плоский лишай, иммуногенетические показатели, антигены HLA- комплекса, гистологическая картина.
Для цитирования: Захур И.И., Кошкин С.В., Зайцева Г.А. Редкий клинический случай красного плоского лишая. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;12:46–48.

ABSTRACT

Lichen ruber planus: rare case history

I.I. Zakhur¹, S.V. Koshkin¹, G.A. Zaitseva²

¹Kirov State Medical University

²Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion

Lichen ruber planus is an important issue in clinical dermatology due to the severe variants of the disease, its chronic course, potential malignant transformation of the lesions, difficulties in the diagnosis of atypical variants, and poor therapeutic efficacy. Etiology and pathogenesis still remain elusive while the treatment is difficult.

The importance of this issue is due to the multiple clinical variants of lichen ruber planus. Case history of a patient with long-term atypical disease is described. The paper reviews current data on the epidemiology, predisposing factors, histological findings, and genetic parameters of lichen ruber planus. Differential diagnostic, clinical, and laboratory criteria for the diagnosis as well as treatment approaches for lichen ruber planus with modern drugs based on domestic and foreign published data are addressed. The authors describe rare case history of the disease supported by photographs.

Keywords: lichen ruber planus, immunopathogenetic parameters, HLA system, histology.

For citation: Zakhur I.I., Koshkin S.V., Zaitseva G.A. Lichen ruber planus: rare case history. RMJ. Medical Review. 2019;12:46–48.

ВВЕДЕНИЕ

Красный плоский лишай (КПЛ) (от лат. lichen ruber planus — красный лишай, плоский лишай) — хронический рецидивирующий воспалительный дерматоз с окончательно не установленными этиологией и патогенезом, отличающийся многообразием триггерных факторов. Заболевание клинически проявляется зудящей узелковой сыпью (эпидермо-дермальными папулами), располагающейся симметрично преимущественно на сгибательных поверхностях верхних конечностей, передней поверхности голени и слизистых половых органов, рта [1]. Развитие дерматоза наблюдается, как правило, у женщин 30–50 лет, при этом в общей структуре дерматологических заболеваний он составляет 1,5–2,5%, а поражение слизистых оболочек полости рта может достигать 32% [2, 3]. Среди триггерных факторов манифестации КПЛ традиционно

отмечают инфекционные, нейрогенные, токсико-аллергические, иммунопатологические. В то же время некоторые исследователи отводят ведущую роль в манифестации КПЛ психогенному воздействию, допуская возможное участие в данном процессе коморбидных депрессивных и тревожных расстройств [4].

На современном этапе развития медицины остается актуальным вопрос о генетической предрасположенности пациентов с КПЛ. Ранее полученные результаты исследования пациентов с КПЛ позволяют предположить наличие ассоциативной связи с антигенами HLA-комплекса. Присутствие в фенотипе индивида антигена HLA B35, а также сочетаний HLA A2-B5, HLA A2-B35, HLA A3-B35, HLA A3-A19 и HLA B12-B35 можно расценивать как факторы, провоцирующие развитие клинической картины КПЛ. При изучении особенностей распределения специфичностей HLA класса II

достоверно выявлена предрасполагающая роль HLA-DRB1*10 к развитию КПЛ. В свою очередь, специфичности DQB1*11 и DRB1*15(DR2) играют определенную протекторную роль в отношении развития заболевания [5–7].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной С., 1978 г. р., поступил в кожное отделение КОГБУЗ «Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер» 18.02.2019 с жалобами на высыпания на коже верхних и нижних конечностей. Периодически беспокоит кожный зуд. Снижено качество жизни.

Считает себя больным в течение 2 лет, когда на коже передней поверхности голени появились высыпания. Начало заболевания ни с чем не связывает. Наследственность по кожным заболеваниям не отягощена. Самостоятельно не лечился, к врачу не обращался. Позднее количество высыпаний увеличилось: появились новые элементы на коже верхних и нижних конечностей, усилился кожный зуд. Лечился амбулаторно: местно мазь с бетаметазоном. Последнее обострение отмечает в течение 2 мес., когда заметил появление новых высыпаний на коже бедер, предплечий. Обратился к дерматологу по месту жительства.

Анамнез жизни. Родился в Кировской области. Образование: среднее специальное, педагогическое. ВИЧ, туберкулез, гепатиты А, В, С, гемотрансфузии, ранее перенесенные инфекции, передаваемые половым путем, отрицает. Лекарственную непереносимость отрицает. Перенесенные заболевания: острые респираторные заболевания, ангина. Наследственность по кожным заболеваниям не отягощена. Травмы, операции отрицает. Хронические заболевания отрицает. Вредные привычки отрицает.

Общий осмотр. Состояние удовлетворительное, сознание ясное. При осмотре методами аускультации, пальпации и перкуссии: внутренние органы без особенностей. ЧСС 76 уд./мин. АД 120/70 мм рт. ст. Физиологические отправления в норме.

Локальный статус. Патологический процесс на коже распространенный, симметричный, хроническое течения в стадии обострения. Локализуется на коже верхних конечностей (в области плеч, предплечий), нижних конечностей (в области бедер, голени, лодыжек, тыльной поверхности стоп). Представлен множественными папулезными элементами розового цвета с фиолетовым оттенком, диаметром 0,2–0,5 см, полигональной формы, с пупковидным вдавлением в центре. Некоторые папулы сливаются, образуя кольца с незначительным западением в центре диаметром до 3,0 см (рис. 1–3). При боковом освещении имеется восковидный блеск. Симптом сетки Уикхема +. Дермографизм смешанный. Периферические лимфоузлы не увеличены.

Данные проведенных исследований. Клинический анализ крови: лейкоциты $3,3 \times 10^9$ /л; эритроциты $4,62 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин 140 г/л; тромбоциты 337×10^9 /л; скорость оседания эритроцитов 6 мм/ч; эозинофилы 2%; лимфоциты $1,0 \times 10^9$ /л. Общий анализ мочи: соломенно-желтая, прозрачная; белок 0,017 г/л; удельный вес 1,025; глюкоза отрицательно; рН 6,5; лейкоциты, эритроциты не обнаружены. Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза 53 Ед/л; аспартатаминотрансфераза 32 Ед/л; холестерин 5,03 ммоль/л; билирубин общий 10,9 нмоль/л, глюкоза 6,0 ммоль/л.

HLA-фенотип: A02, 28, B07, 18. DRB1* 04.



Рис. 1. Кольцевидная форма красного плоского лишая на боковой поверхности бедра



Рис. 2. Кольцевидная форма красного плоского лишая в области стопы

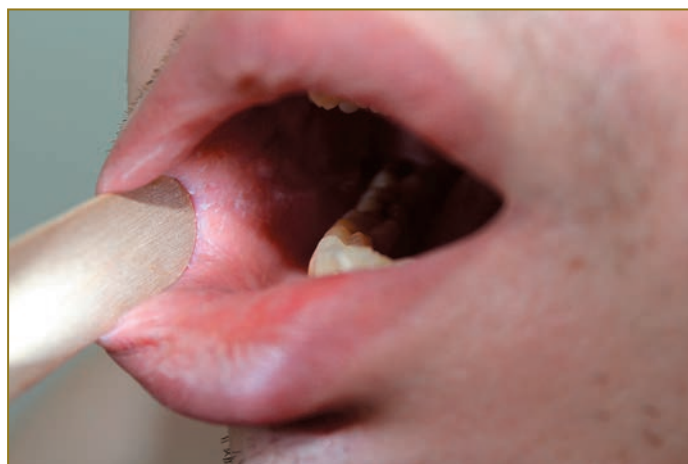


Рис. 3. Белесоватые папулы на слизистой полости рта

УЗИ органов брюшной полости от 20.02.2019: перегиб желчного пузыря.

Результат биопсии: эпидермис неравномерной толщины, очаговый гиперкератоз, очаговый гипергранулез, очаги вакуольной дегенерации. В дерме набухание коллагеновых волокон, сосуды спавшиеся. В поверхностных слоях дермы полосовидный лимфогистиоцитарный инфильтрат (рис. 4).

Лечение пациенту было назначено в соответствии со стандартом специализированной медицинской помощи при КПЛ. Назначена доза преднизолона: 30 мг/сут внутримышечно № 3, затем таблетированная форма 20 мг/сут (утром) с постепенным снижением дозы после выписки на 1/2 таблетки 1 раз в 10 дней до полной отмены и последующим приемом гидроксихлорохина. В качестве заместительной и сопутствующей терапии, в т. ч. для профилактики побочных эффектов, пациент получал омепразол, антигистаминные препараты, препараты калия, глюконат кальция, витамины А и Е, сульфат железа и витамин С. Местное лечение: мометазона фураат.

Продолжительность лечения в стационаре — 14 дней. Больной выписан с полным разрешением элементов, местами оставшейся гиперпигментацией под диспансерное наблюдение дерматовенеролога по месту жительства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует редко встречающуюся форму КПЛ с распространенной локализацией без поражения половых органов. Это обусловлено тем, что наиболее распространенной является папулезная форма. Несмотря на многообразие клинических форм, вариантов течения и синдромов КПЛ, диагностика этого заболевания не представляет больших затруднений, т. к. почти всегда удается обнаружить типичные папулезные элементы полигональной формы с характерным цветом, гладкой поверхностью, пупкообразным вдавлением, поперечной исчерченностью — сеткой Уикхема. Часто рецидивирующее течение может приводить к снижению качества жизни и депрессии. Однако при данной клинической картине диагноз может быть поставлен при сопоставлении анамнестических, клинических и гистологических данных исследования. Особенно важна корректировка лечебно-диагностических мероприятий. Необходимо обращать внимание на предшествующее лечение и переносимость лекарственных веществ. Надеемся, что представленный клинический случай поможет акцентировать внимание дерматовенерологов на клинической и патоморфологиче-

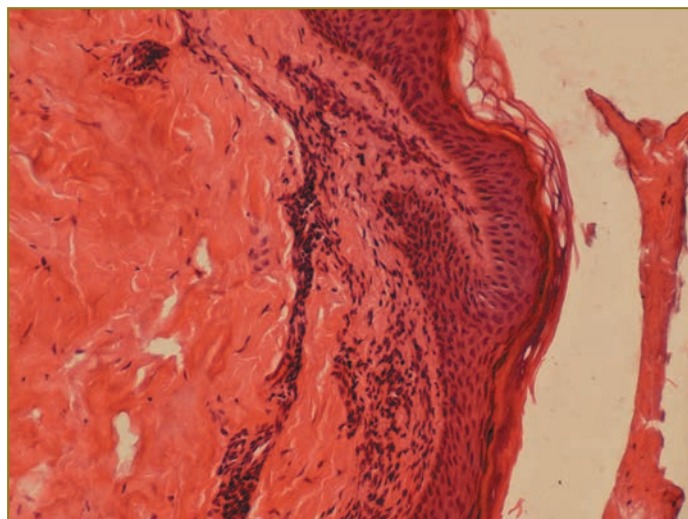


Рис. 4. Гистологическая картина красного плоского лишая

ской картине КПЛ и, следовательно, будет способствовать установлению правильного диагноза, определению тактики лечения. Следует особо отметить необходимость тщательного проведения дифференциального диагноза с другими формами заболевания.

Литература

1. Снарская Е.С., Проскурина Н.В., Бобров М.А. и др. Клинико-морфологические особенности пигментной формы красного плоского лишая. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013;5:40–43. [Snarskaja E.S., Proskurina N.V., Bobrov M.A. et al. The clinical-morphological features of pigmented forms of lichen planus. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2013;5:40–43 (Russ.).]
2. Manolache L., Seceleanu-Petrescu D., Benea V. Lichen planus patients and stressful events. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22:437–441.
3. Adamo D., Ruoppo E., Leuci S. et al. Sleep disturbances, anxiety and depression in patients with oral lichen planus: a case-control study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014.
4. Смудевич А.Б. Психосоматические расстройства. Психиатрия. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2012. [Smulevich A.B. Psychosomatic disorders. Psychiatry. Guide for doctors. M.: Medicina; 2012 (Russ.).]
5. Захур И.И., Кошкин С.В., Зайцева Г.А. и др. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов с красным плоским лишаем. Вятский медицинский вестник. 2018;4:7–11. [Zakhur I.I., Koshkin S.V., Zaitseva G.A. et al. Distribution pattern of HLA class I antigens in patients with lichen planus. Vyatka Medical Journal. 2018;4:7–11 (Russ.).]
6. Захур И.И., Кошкин С.В., Зайцева Г.А. и др. Характер распределения антигенов HLA II класса у пациентов с красным плоским лишаем. Вятский медицинский вестник. 2019;1:38–42. [Zakhur I.I., Koshkin S.V., Zaitseva G.A. et al. Distribution pattern of HLA class II antigens in patients with lichen planus. Vyatka Medical Journal. 2019;1:38–42 (Russ.).]
7. Довжанский С.И., Слесаренко Н.А. Клиника, иммунопатогенез и терапия плоского лишая. РМЖ. 1998;6:348–350. [Dovzhansky S.I., Slesarenko N.A. Clinic, immunopathogenesis and therapy for lichen planus. RMJ. 1998;6:348–350 (Russ.).]

ФАГОГИН

Комплексное средство с бактериофагами активно подавляет рост патогенных бактерий

*Деликатное
решение
интимных
вопросов*



Средство интимной гигиены применяется для восстановления биоценоза влагалища, улучшения качества слизистой оболочки интимной сферы и мочевыводящих путей, что препятствует развитию неприятных ощущений и симптомов таких заболеваний и состояний как:

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ • ВАГИНИТ • ВУЛЬВИТ • ВУЛЬВОВАГИНИТ

*В Новый год
возьмите самое лучшее.*

Ваш

www.rmj.ru



Реклама

Сохраняйте надежду, любовь и счастье
в закладке «Жизнь» после регистрации
в наступающем 2020 году!