

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

— 50 (7) • 2022 —

Ультрасонографические
признаки болезни Боуэна

Роль травматического фактора
и изоморфной реакции в ранней
диагностике псориатического артрита

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса как
клональное заболевание системы
моноцитов/макрофагов

В-клеточная деплеция в лечении истинной
пузырчатки: описание двух клинических
наблюдений и обзор литературы

Псориаз складок: диагностическая
ценность дерматоскопического
исследования, опыт применения
комбинированного топического препарата
(серия клинических наблюдений)

Актинический кератоз – предиктор
развития первично-множественного
синхронного плоскоклеточного
рака кожи: описание клинического
наблюдения

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

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

Том 50 • № 7 • 2022

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Заместитель главного редактора

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

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

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

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

Львов Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

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

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пронин Игорь Николаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

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

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

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

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

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Палеев Николай Романович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

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

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

Содержание

Оригинальные статьи

Хлебникова А.Н., Селезнева Е.В.

**Ультрасонографические признаки
болезни Боуэна 415**

Корешкова К.М., Хисматуллина З.Р.

**Роль травматического фактора и изоморфной
реакции в ранней диагностике псориатического
артрита 420**

Обзор

Хынку Е.Ф., Монаенкова М.К., Тамразова О.Б.,

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

Молочков А.В.

**Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
как клональное заболевание
системы моноцитов/макрофагов 428**

Клинические наблюдения

Карзанов О.В., Черняева Е.В., Куприянова А.Г.,
Молочкова Ю.В., Зенкевич Е.В., Молочков А.В.

**В-клеточная деплеция в лечении истинной
пузырчатки: описание двух клинических
наблюдений и обзор литературы 439**

Хлебникова А.Н.

**Псориаз складок: диагностическая ценность
дерматоскопического исследования, опыт
применения комбинированного топического
препарата (серия клинических наблюдений) 447**

Седова Т.Г.

**Актинический кератоз – предиктор развития
первично-множественного синхронного
плоскоклеточного рака кожи: описание
клинического наблюдения 455**

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

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

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

© 2022 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

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

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

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).

Шифры научных специальностей:

- 3.1.18 – Внутренние болезни (медицинские науки) – с 01.02.2022
- 3.1.19 – Эндокринология (медицинские науки) – с 01.02.2022
- 3.1.20 – Кардиология (медицинские науки) – с 01.02.2022
- 3.1.24 – Неврология (медицинские науки) – с 01.02.2022
- 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.1.23 – Дерматовенерология (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.1.25 – Лучевая диагностика (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.1.30 – Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика (биологические науки) – с 13.10.2022

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах
клинической медицины», распространяются
по Лицензии «С указанием авторства –
некоммерческая» – Creative Commons
Attribution-NonCommercial 4.0 International
(CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе
читать, скачивать, копировать, делиться
(распространять на любом носителе и в любом
формате) и адаптировать материалы статьи
(перерабатывать, видоизменять, создавать новые
произведения) при соблюдении следующих
условий: оформление ссылки на оригинальную
публикацию в журнале «Альманах клинической
медицины», указание на внесение изменений
(в случае адаптации), использование
исключительно в некоммерческих целях.
По вопросам репринтов и коммерческого
использования просьба обращаться в редакцию.

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

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

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

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 50 • Number 7 • 2022

EDITOR-IN-CHIEF

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

Deputy Chief Editor

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

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Vladimir I. Ganyukov, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

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

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

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

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

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

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

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

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

Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

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

Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei I. Provatorov, MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

Tatyana N. Trofimova, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

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

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

Content

Articles

A.N. Khlebnikova, E.V. Selezneva

**Ultrasonographic characteristics
of Bowen's disease 415**

K.M. Koreshkova, Z.R. Khismatullina

**The role of the traumatic factor and isomorphic reaction
in the early diagnosis of psoriatic arthritis 420**

Review Article

E.F. Khyunku, M.K. Monaenkova, O.B. Tamrazova,

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

A.V. Molochkov

**Langerhans cell histiocytosis as a clonal disease of
mononuclear phagocyte system 428**

Clinical Cases

O.V. Karzanov, E.V. Chernyaeva, A.G. Kupriyanova,

Yu.V. Molochkova, E.V. Zenkevich, A.V. Molochkov

**B-cell depletion in the treatment of pemphigus: two
clinical cases and literature review 439**

A.N. Khlebnikova

**Inverse psoriasis: the diagnostic value of dermatoscopic
assessment and the experience of treatment with
a combination topical agent (a clinical series) 447**

T.G. Sedova

**Actinic keratosis as a predictor of primary multiple
synchronous squamous cell skin cancer:
a clinical case 455**

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

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

The journal is indexed by Russian Science Citation
Index based on the Web of Science platform

© 2022 MONIKI
www.monikiweb.ru

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

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

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

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

"Almanac of Clinical Medicine" is an open access
journal which means that everybody can read,
download, copy, distribute, print, search, or link
to the full texts of these articles in accordance with
Creative Commons Attribution – NonCommercial
4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

Editorial Office

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



Оригинальная статья

Ультрасонографические признаки болезни Боуэна

Хлебникова А.Н.¹ • Селезнева Е.В.¹

Актуальность. Болезнь Боуэна (ББ), или плоскоклеточная карцинома *in situ*, – опухоль эпителиального происхождения с высоким онкогенным потенциалом. Сегодня для неинвазивной диагностики опухолей кожи широко применяется высокочастотное ультразвуковое сканирование. Результаты исследований ультразвуковой картины ББ противоречивы, так как в них используют преобразователи частотой 20 и 45 МГц. Для визуализации процессов, локализующихся внутри эпидермиса, необходимо разрешение ультразвуковых преобразователей не менее 50 МГц.

Цель – определить ультрасонографические признаки болезни Боуэна с использованием высокочастотного датчика 75 МГц.

Материал и методы. Обследованы 8 пациентов (2 женщины и 6 мужчин) в возрасте от 38 до 86 лет с гистологически подтвержденным диагнозом ББ. С помощью ультразвуковой системы высокого разрешения, оснащенной ультразвуковым датчиком частотой 75 МГц, сканировали 8 солидных очагов ББ и в качестве контроля – 8 визуально неизменных контрлатеральных

участков кожи. Измеряли толщину эпидермиса и дермы, глубину распространения гипоехогенных зон в дерме в зонах интереса.

Результаты. Ультрасонографическая картина очагов ББ характеризовалась гиперэхогенным эпидермисом, который был представлен двумя разновидностями: при первой ($n=6$) он имел неравномерную толщину и волнообразную форму с почкообразными отростками вглубь дермы, при второй ($n=2$) – одинаковую ширину на всем протяжении с ровным внешним и внутренним контуром. Средняя толщина эпидермиса в очагах ББ значимо отличалась от таковой контрлатеральных визуально неизменных участков кожи ($192,37 \pm 75,48$ против $69,88 \pm 12,48$ мкм, $p=0,011719$). В дерме при ББ определялись гипоехогенные образования, расположенные непосредственно под эпидермисом, диффузно-неоднородной структуры полосовидной формы в очагах первой разновидности или округлой формы – в очагах второй разновидности. Средняя толщина гипоехогенных зон в очагах ББ была больше в опухолях, расположенных на открытых участках тела,

в сравнении с закрытыми ($1288,25 \pm 450,25$ против $585,75 \pm 150,62$ мкм, $p=0,025348$).

Заключение. Установлены признаки ББ при ультразвуковом сканировании датчиком 75 МГц: утолщенный эпидермис с четким внутренним контуром и гипоехогенные области в дерме диффузно-неоднородной структуры, имеющие наибольшую глубину при локализации очагов на открытых участках кожи. Ультрасонографическая картина ББ имеет две разновидности в зависимости от сочетания различных по форме основных признаков.

Ключевые слова: болезнь Боуэна, ультразвуковое сканирование, гипоехогенные зоны, гиперэхогенный поверхностный слой

Для цитирования: Хлебникова АН, Селезнева ЕВ. Ультрасонографические признаки болезни Боуэна. Альманах клинической медицины. 2022;50(7):415–419. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-047.

Поступила 19.10.2022; доработана 03.12.2022; принята к публикации 07.12.2022; опубликована онлайн 16.12.2022

Болезнь Боуэна (ББ), также известная как плоскоклеточная карцинома *in situ*, – злокачественная опухоль эпителиального происхождения, впервые описанная американским дерматологом Джоном Темплтоном Боуэном (John Templeton Bowen) в 1912 г. [1]. Ее развитие связывают с действием ультрафиолетового облучения, травматизацией кожи, контактом с мышьяком (лекарственные препараты, производственные вредности) [1, 2]. В связи с этим выделяют две формы заболевания: одна возникает на местах, подверженных инсоляции, другая – на закрытых участках кожи [3]. ББ нередко предшествует форме плоскоклеточного рака (ПКР). Согласно некоторым данным, скорость прогрессирования ББ в ПКР составляет от 3 до 5% [4].

Для предварительного диагноза ББ достаточно клинического осмотра и дерматоскопического

обследования, однако эти методы не позволяют определить границы опухоли и ее инвазивный потенциал [5]. Несмотря на то что гистологическое исследование считается золотым стандартом диагностики ББ, в некоторых случаях необходимы множественные биопсии для определения истинной глубины инвазии. Это травматично для пациента и сопровождается косметическими дефектами, особенно в случае локализации очага в эстетически значимой зоне [6].

Благодаря такой характеристике, как неинвазивная визуализация микроскопических структур в тканях, высокочастотная ультразвуковая диагностика получила широкое распространение в дерматоонкологии и применяется для определения глубины распространения, характера роста и структурных особенностей новообразований кожи. Сканирование при помощи ультразвуковой волны

частотой от 20 до 100 МГц позволяет получить разрешение до нескольких десятков микрометров [5, 6]. Такое высокое разрешение особенно актуально для выявления процессов, локализующихся внутри эпидермиса. Так, при использовании датчика 75 МГц нам удалось описать ультразвуковую картину актинического кератоза, представляющего собой внутриэпидермальную атипию кератиноцитов различной степени выраженности. Мы визуализировали гиперэхогенный утолщенный эпидермис и гипозоногенные зоны, располагающиеся субэпидермально, образованные участками эласто́за в дерме [7]. Что касается ультразвуковых признаков ББ, ранее их изучали при помощи преобразователей частотой не более 50 МГц. Поскольку такие характеристики частоты волны недостаточны для детальной визуализации структуры эпидермиса и дермы, были получены противоречивые результаты. Очаги ББ рассматривали как гиперэхогенные образования либо как сочетание гиперэхогенных и гипозоногенных компонентов, при этом не удалось разграничить опухолевый очаг от окружающей стромы или подлежащего клеточного инфильтрата [5, 8]. В этой связи мы задались целью определить ультрасонографические признаки ББ с использованием высокочастотного датчика 75 МГц.

Материал и методы

Обследованы 8 больных (2 женщины и 6 мужчин) в возрасте от 38 до 86 лет (в среднем $54,7 \pm 7,3$ года), имеющих солидные очаги ББ, представленные в виде четко очерченных эритематозных пятен или бляшек с наслоением чешуек или геморрагических корочек на поверхности. Размеры очагов варьировали от 2,3 до 6,2 см (рис. 1).

В исследование включали пациентов с ББ, последовательно поступавших в дерматовенерологическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского для верификации диагноза с марта 2020 по март 2022 г. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 2 от 13.02.2020).

Критериями включения в исследование были наличие гистологически подтвержденного диагноза ББ, а также расположение патологического очага на любом участке тела, за исключением верхних век, ушных раковин, носа, волосистой части кожи головы. Пациенты с локализацией опухоли в вышеуказанных зонах были исключены из исследования вследствие недостаточной информативности высокочастотного ультразвукового сканирования или невозможности его проведения. В области волосистой части кожи головы большое количество

Хлебникова Альбина

Николаевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4400-5631>. E-mail: alb9696@yandex.ru

Селезнева Елена Владимировна –

канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6181-9031>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (926) 455 76 83; +7 (495) 631 01 63. E-mail: selezneva-elena@mail.ru



Рис. 1. Болезнь Боуэна: эритематозная бляшка на коже живота с корками и чешуйками на поверхности

волосяных фолликулов затрудняет визуализацию опухоли, а сканирование верхних век, ушных раковин и носа, то есть выступающих участков тела, невозможно из-за формы и размера датчиков.

Всего исследовали 8 патологических участков и в качестве контроля 8 визуально неизмененных контрлатеральных участков. Применяли специализированную цифровую ультразвуковую систему высокого разрешения DUB (фирма Taberna Pro Medicum GmbH, Германия), оснащенную ультразвуковым датчиком частотой 75 МГц, позволяющим сканировать кожу на глубину до 4 мм. Эпидермис визуализировался в виде гиперэхогенной полосы, хорошо отграниченной от подлежащей дермы, с четким внутренним контуром. Дерма четко отграничивалась от подкожно-жировой клетчатки и имела неоднородную структуру за счет областей разной степени эхогенности. Измеряли толщину эпидермиса и дермы, глубину распространения гипозоногенных зон в дерме в зонах интереса. Для визуализации и расчета количественных показателей применяли программное обеспечение, разработанное совместно фирмами Taberna Pro Medicum GmbH (Германия) и «АНТА-Мед» (Россия).

После проведения высокочастотного ультразвукового сканирования для подтверждения диагноза выполняли биопсию кожи из очага поражения. Гистологически во всех 8 случаях была подтверждена ББ. В эпидермисе наблюдались резко атипичные клетки с большими гиперхромными ядрами, утолщенный роговой слой с паракератозом, акантоз с удлинением и утолщением эпидермальных выростов. В некоторых случаях отмечали дискератоз и «роговые жемчужины».

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью лицензированного пакета программ Statistica (StatSoft 8.0, США). Использовали описательную статистику

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

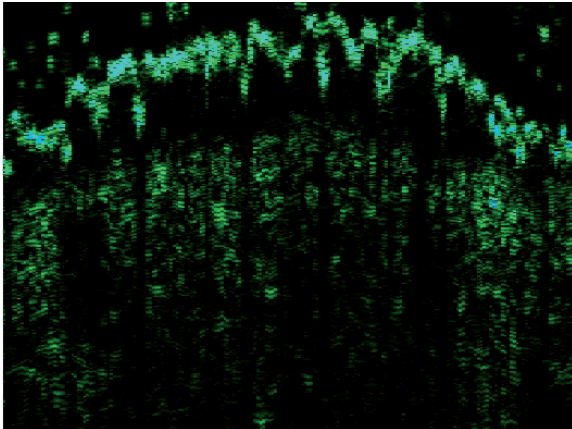


Рис. 2. Сканограмма болезни Боуэна (датчик 75 МГц). Гиперэхогенный эпидермис неравномерной толщины и волнообразной формы с почкообразными отростками вглубь дермы (разновидность 1). Гипоэхогенная зона определяется в виде образования полосовидной формы с четкими границами

переменных (вычисляли среднее значение и среднеквадратичное отклонение ($M \pm \sigma$)), а также сравнительный анализ переменных между группами. Межгрупповое сравнение параметров проведено при помощи непараметрического критерия Уилкоксона и Манна – Уитни. В ходе проверки гипотез опирались на уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Эпидермис в очагах ББ определялся в виде полосы высокой эхогенности белого цвета с многочисленными желтыми и синими вкраплениями и в виде полосы зеленого оттенка, расположенной под ней. Его внутренний контур был четким и хорошо отграниченным от подлежащей дермы. В зависимости

Сравнительный анализ толщины эпидермиса, дермы и гипоэхогенных зон в очагах болезни Боуэна и в контрлатеральных участках

Толщина, мкм, $M \pm \sigma$	Нормальная кожа	Очаги болезни Боуэна	Значение p
Эпидермис	$69,88 \pm 12,48$	$192,37 \pm 75,48$	$0,011719^*$
Дерма	$1409,62 \pm 233,98$	$1570,25 \pm 228,47$	$0,207579^*$
Гипоэхогенные зоны		$864,75 \pm 442,43$	
открытые участки кожи		$1288,25 \pm 450,25$	$0,025348^{**}$
закрытые участки кожи		$585,75 \pm 150,62$	

* Статистическая значимость различий при сравнении с нормой

** Статистическая значимость различий при сравнении между открытыми и закрытыми участками кожи

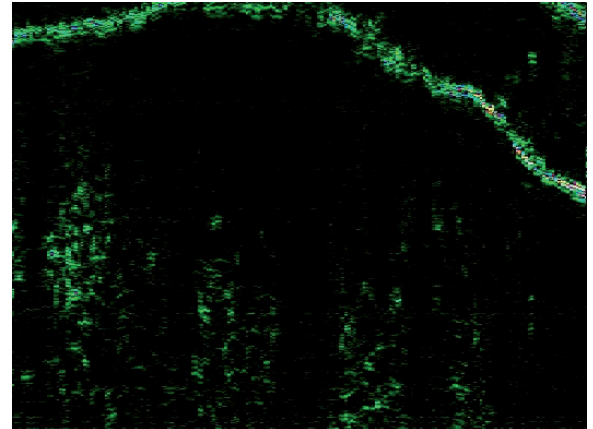


Рис. 3. Сканограмма болезни Боуэна (датчик 75 МГц). Гиперэхогенный эпидермис одинаковой ширины на всем протяжении, с ровным внешним и внутренним контуром (разновидность 2). Гипоэхогенная зона определяется в виде образования округлой формы с нечеткими границами

от ультразвукографической картины эпидермиса сканограммы очагов ББ были разделены на две разновидности. В 6 (75%) случаях (1-я разновидность) очаги представляли собой гиперэхогенную полосу неравномерной толщины, волнообразной формы с почкообразными отростками вглубь дермы (рис. 2). В 2 (25%) случаях (2-я разновидность) регистрировали гиперэхогенный слой одинаковой ширины на всем протяжении, с ровным внешним и внутренним контуром (рис. 3).

Дерма имела четкое отграничение от подкожно-жировой клетчатки и равномерную ширину. В ней определялись гипоэхогенные образования, расположенные непосредственно под эпидермисом, полосовидной или округлой формы, диффузно-неоднородной структуры. Четкие контуры отмечались в 6 случаях (75%) и размытые – в 2 (25%). При этом полосовидная форма встречалась в очагах 1-й разновидности (см. рис. 2), а округлая – 2-й (см. рис. 3). Средние значения толщины эпидермиса, дермы в очагах поражения и коллатеральных участках, а также глубины распространения гипоэхогенных зон приведены в таблице.

Обсуждение

При высокочастотном ультразвуковом сканировании отмечалось статистически значимое увеличение средней ширины эпидермиса в очагах ББ по сравнению с контрлатеральными, визуально неизменными участками кожи ($p < 0,05$). Визуализировалось две его разновидности – волнообразная с почкообразными отростками вглубь дермы и в виде равномерной полосы, обе имели четкий внутренний контур.



М.Х. Li и соавт. также визуализировали ББ в виде волнообразного гиперэхогенного эпидермиса, однако толщина его была значительно больше, чем в нашем исследовании, – 480 ± 209 мкм [9]. Волнообразную особенность поверхностного слоя кожи связывали с избыточной кератинизацией и наличием акантоза [8]. При ультразвуковом сканировании очагов ББ с помощью датчика частотой 20 МГц выявлено несколько разновидностей эпидермиса: в большинстве случаев он имел зигзагообразную форму, в единичных – был ровным или местами утолщенным [9]. Ультразвуковые особенности эпидермиса было предложено использовать в качестве дифференциально-диагностического признака при актиническом кератозе, ББ и ПКР. В исследовании А.Q. Zhu и соавт. эпидермис при актиническом кератозе имел ровные внешний и внутренний контуры и одинаковую ширину на всем своем протяжении, в очагах ББ – волнообразную форму и неравномерную толщину, а в очагах ПКР наблюдалось его локальное отсутствие [10]. Используя ультразвуковой преобразователь 45 МГц, L.I. Petrella и соавт. описали единичные очаги ББ как широкий гиперэхогенный эпидермис с акантотическими разрастаниями в дерму в виде атипичной гипоехогенной области с четкими границами [11]. Согласно нашим наблюдениям, в дерме определялись гипоехогенные образования, расположенные непосредственно под эпидермисом и имевшие полосовидную или округлую форму. Над первыми располагался волнообразный эпидермис, над вторыми – ровный. Толщина гипоехогенных зон различалась в зависимости от локализации очагов ББ,

она была статистически значимо выше на открытых участках тела по сравнению с закрытыми ($p < 0,05$). В исследовании М.Х. Li и соавт. при ультразвуковом сканировании с помощью датчика частотой 20 МГц в большинстве случаев ББ под эпидермисом наблюдалась, напротив, анэхогенная зона полосовидной формы с четкими границами вне зависимости от локализации очагов. Анэхогенный компонент в дерме авторы объясняли задней акустической тенью, вызванной высокой степенью затухания ультразвука [9]. В нашем исследовании гипоехогенные зоны могли иметь различное происхождение в зависимости от локализации. Вероятно, в опухолях, расположенных на открытых участках тела, гипоехогенный компонент представляет собой эластоз, тогда как на закрытых – лимфоцитарный инфильтрат. В ходе дальнейших исследований мы надеемся подтвердить это предположение.

Заключение

Нами определены ультрасонографические признаки ББ при использовании датчика 75 МГц. К ним относятся утолщенный эпидермис с четким внутренним контуром и гипоехогенные области в дерме диффузно-неоднородной структуры, имеющие наибольшую глубину при локализации очагов на открытых участках кожи. Сочетание различных по форме основных признаков позволило выявить две разновидности ультрасонографической картины: первая – волнообразный с почкообразными отростками вглубь дермы эпидермис с полосовидной гипоехогенной зоной, вторая – эпидермис в виде ровной полосы с округлыми гипоехогенными областями в дерме. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.Н. Хлебникова – концепция статьи, написание текста; Е.В. Селезнева – подготовка фактического материала для написания статьи, поиск и анализ литературы, написание текста. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Morton CA, Birnie AJ, Eedy DJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):245–260. doi: 10.1111/bjd.12766.
2. de Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, Exton LS, Hughes BR. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol*. 2017;176(1):20–43. doi: 10.1111/bjd.15107.
3. Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the Skin*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott; 1983.
4. Peterka ES, Lynch FW, Goltz RW. An association between Bowen's disease and internal cancer. *Arch Dermatol*. 1961;84:623–629. doi: 10.1001/archderm.1961.01580160087015.
5. Bhatt KD, Tambe SA, Jerajani HR, Dhurat RS. Utility of high-frequency ultrasonography in the diagnosis of benign and malignant skin tumors. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(2):162–182. doi: 10.4103/0378-6323.191136.
6. Wortsman X, Wortsman J. Clinical usefulness of variable-frequency ultrasound in localized lesions of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):247–256. doi: 10.1016/j.jaad.2009.06.016.
7. Безуглый АП, Хлебникова АН, Селезнева ЕВ, Бикбулатова НН, Белков ПА, Баграмова ГЭ,



Климанов ИА. Ультрасонографические признаки актинического кератоза. Российский биотерапевтический журнал. 2013;12(3):65–69. [Bezugliy AP, Khlebnikova AN, Selezneva EV, Bikbulatova NN, Belkov PA, Bagramova GE, Klimanov IA. [Ultrasonographic features of actinic keratosis]. Russian Journal of Biotherapy. 2013;12(3):65–69. Russian.]

8. Petrella LI, Pereira WC, Valle HA, Issa PR, Martins CJ, Machado JC. Study of superficial basal cell carcinomas and Bowen disease by qualitative and quantitative ultrasound biomicroscopy approach. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2010;2010:5999–6002. doi: 10.1109/IEMBS.2010.5627591.

9. Li MX, Wang Q, Li XL, Zhao CK, Zhu RZ, Chen J, Li L, Guo LH, Xu HX. Imaging findings of Bowen's disease: A comparison between ultrasound biomicroscopy and conventional high-frequency ultrasound. Skin Res Technol. 2020;26(5):654–663. doi: 10.1111/srt.12849.

10. Zhu AQ, Wang LF, Li XL, Wang Q, Li MX, Ma YY, Xiang LH, Guo LH, Xu HX. High-frequency ultrasound in the diagnosis of the spectrum of

cutaneous squamous cell carcinoma: Noninvasively distinguishing actinic keratosis, Bowen's Disease, and invasive squamous cell carcinoma. Skin Res Technol. 2021;27(5):831–840. doi: 10.1111/srt.13028.

11. Petrella LI, Valle HA, Issa PR, Martins CJ, Pereira WC, Machado JC. Study of cutaneous cell carcinomas ex vivo using ultrasound biomicroscopic images. Skin Res Technol. 2010;16(4):422–427. doi: 10.1111/j.1600-0846.2010.00448.x.

Ultrasonographic characteristics of Bowen's disease

A.N. Khlebnikova¹ • E.V. Selezneva¹

Background: Bowen's disease (BD), or squamous cell carcinoma *in situ*, is an epithelium-derived tumor with high oncogenicity. Nowadays, high frequency ultrasonography is widely used for non-invasive diagnosis of skin tumors. The results of investigations into the echo signs of BD are contradictory, while they based on the use of 20 and 45 MHz converters. To make intra-epidermal lesions visible, it is necessary to use sonographic converters with at least 50 MHz resolution.

Aim: To determine ultrasonographic signs of BD with the use of a high frequency 75 MHz sensor.

Materials and methods: We examined 8 patients (2 women and 6 men) aged 38 to 86 years with histologically confirmed BD diagnosis. With a high resolution ultrasonographic system (75 MHz sensor) we scanned 8 solid BD lesions and 8 visually unchanged contralateral skin areas as controls, measuring the epidermal and dermal thickness, depth of hypodense areas in derma in the chosen regions of interest.

Results: The ultrasonographic picture of the BD lesions was characterized by hyperdense epidermis of two types: the first one (n=6) was of uneven thickness and wave form, with budlike sprouts into the dermal depth, while the second one (n=2) was of similar width all through, with even external and internal contours. Mean epidermal thickness in the BD lesions was significantly different from that of the contralateral visually unchanged skin areas (192.37 ± 75.48 vs 69.88 ± 12.48 mcm, p=0.011719).

In BD lesion, there were intradermal hypodense areas located just under the epidermis; they included diffuse and heterogeneous band-like structures in the type 1 lesions and round structures in the type 2 lesions. The mean thickness of the hypodense BD zones in the tumor located in the open skin areas was bigger than that in those located in the closed skin areas (1288.25 ± 450.25 vs 585.75 ± 150.62 mcm, p=0.025348).

Conclusion: With ultrasonographic scanning with a 75 MHz sensor, we have identified the following BD characteristics: thickened epidermis with an even internal contour and hypodense intradermal areas of diffuse heterogeneous structures, which had the biggest depth in the lesions located in the open skin areas. The ultrasonographic picture of BD can be of two types depending on the combination of the main signs with different shape.

Key words: Bowen's disease, ultrasonographic scanning, hypodense areas, hyperdense superficial layer

For citation: Khlebnikova AN, Selezneva EV. Ultrasonographic characteristics of Bowen's disease. Almanac of Clinical Medicine. 2022;50(7):415–419. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-047.

Received 19 October 2022; revised 3 December 2022; accepted 7 December 2022; published online 16 December 2022

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

Authors' contribution

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

Albina N. Khlebnikova – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermato-Oncology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4400-5631>. E-mail: alb9696@yandex.ru

Elena V. Selezneva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermato-Oncology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6181-9031>  Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 455 76 83; +7 (495) 631 01 63. E-mail: selezneva-elena@mail.ru

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



Оригинальная статья

Роль травматического фактора и изоморфной реакции в ранней диагностике псориатического артрита

Корешкова К.М.¹ • Хисматуллина З.Р.¹

Обоснование. При поиске решения проблемы несвоевременного выявления псориатического артрита (ПА) у больных псориазом перспективным направлением представляется изучение роли глубокого феномена Кебнера и травматизации. Мы задались вопросом: могут ли изменения в суставах и связках, вызванные травмой или постоянной физической нагрузкой, быть аналогом кожной изоморфной реакции при псориазе?

Цель – определить изменения в суставах и связках у больных псориазом, вызванные механическим стрессом, а также связь этих изменений с глубоким феноменом Кебнера и ПА.

Материал и методы. В рамках открытого сравнительного нерандомизированного исследования в параллельных группах обследованы 80 стационарных больных псориазом, находящихся под наблюдением в ГБУЗ РКВД № 1 г. Уфы; группу сравнения составили 80 стационарных больных ПА. Дерматовенерологом проведены анкетирование и осмотр пациентов с выяснением анамнестических данных, степени тяжести псориаза, степени активности ПА. Оценивали наличие изоморфной реакции в коже и околоуставных тканях. С помощью рентгенографии исследовали суставы, подвергающиеся наибольшей функциональной нагрузке. Диагноз ПА устанавливал ревматолог.

Результаты. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности псориаза. Болевой синдром, скованность

и ограничение подвижности суставов отмечались не только у больных ПА, но и у значительной части больных в группе псориаза (с частотой 35, 27,5 и 26,2% соответственно). Несмотря на то что большинство больных в группе псориаза не предъявляли активных жалоб (65,0 против 0,0% в группе сравнения, $p < 0,001$), клинические признаки воспаления сухожилий и энтезисов в сочетании с соответствующим анамнезом были обнаружены у 47,5% (у 68,7% в группе сравнения; $p = 0,007$). При этом преобладающим признаком в обеих группах оказался тендинит кистей – у 40,0 (32/80) в группе больных псориазом и 63,7% (51/80) в группе больных ПА ($p = 0,003$), поражение ахиллова сухожилия встречалось у 17,5 (14/80) и 52,5% (42/80) ($p < 0,001$), периартикулярный отек – у 27,5 (22/80) и 63,7% (51/80) соответственно ($p < 0,001$). Сочетание этих признаков с псориатическими бляшками в данной области наблюдалось у 32,5 (26/80) и 92,5% (74/80) больных соответственно ($p < 0,001$). Сопоставление клинических данных с результатами рентгенологического исследования показало: 38 больных псориазом с впервые выявленным ПА имели повышенную физическую нагрузку на пораженные суставы, а также признаки глубокой изоморфной реакции (признаки тендинита, периартикулярного отека или энтезита вблизи пораженных суставов). В обеих группах наиболее частой формой ПА оказалась дистальная: у 63,2% (24/38) больных с вновь

диагностированным ПА и у 58,7% (47/80) больных с ранее диагностированным ПА ($p = 0,648$).

Заключение. Поражение околосуставных тканей, а также ранние, в том числе доклинические, рентгенологические изменения суставов при псориазе могут быть связаны с повышенной физической нагрузкой и глубоким феноменом Кебнера. Именно поэтому у больных псориазом, даже не имеющих клинических проявлений ПА и не предъявляющих соответствующих жалоб на приеме дерматовенеролога, рекомендуется проводить подробный сбор анамнестических данных с выяснением вида деятельности и перенесенных травм, а также визуально и пальпаторно исследовать околосуставные ткани (паратендон и энтезисы) и использовать полученные данные для своевременного проведения рентгенографии, консультирования ревматологом и диагностики ПА.

Ключевые слова: псориатический артрит, травма, механический стресс, феномен Кебнера

Для цитирования: Корешкова КМ, Хисматуллина ЗР. Роль травматического фактора и изоморфной реакции в ранней диагностике псориатического артрита. Альманах клинической медицины. 2022;50(7):420–427. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-030.

Поступила 21.06.2022; доработана 05.09.2022; принята к публикации 12.09.2022; опубликована онлайн 10.11.2022



Псориатический артрит (ПА) – хроническое серонегативное заболевание, при котором поражаются периферические суставы, позвоночник и сухожильно-связочный аппарат [1]. В 80% случаев ПА развивается в течение нескольких лет после псориаза [2]. Однако ПА у больных псориазом часто диагностируется несвоевременно, к чему predisполагают его клиническая гетерогенность, сходство с другими артритами или скрытое течение [3]. Недиагностированный ПА имеют до 27% больных псориазом, наблюдающихся у дерматовенеролога [4–6].

Роль травмы как триггера заболевания при псориазе и ПА активно изучается [7]. В 50–70% случаев у больных определяется изоморфная реакция – развитие псориатических высыпаний на здоровой коже в течение 10–20 дней после механического раздражения. Высказано также предположение, что изоморфная реакция развивается и в опорно-двигательном аппарате у больных ПА [7–9]. Некоторые авторы называют это проявлением глубокого феномена Кебнера и объясняют его как результат избыточной реакции на травматизацию, которая приводит сначала к энтезиту, затем к дактилитам и артриту [9–11]. Замечено, что энтезиты и тендинит нередко развиваются раньше, чем артрит, а наиболее часто при ПА поражаются дистальные суставы (кистей и стоп), коленные, а также суставы позвоночника – то есть суставы, испытывающие высокую физическую нагрузку [12–14]. В связи с этим мы задались вопросом, может ли травматизация вызывать изоморфную реакцию в опорно-двигательном аппарате и способствовать развитию ПА при псориазе.

Цель исследования – определить изменения в суставах и связках у больных псориазом, вызванные механическим стрессом, а также их связь с глубоким феноменом Кебнера и ПА.

Материал и методы

Проведено открытое сравнительное нерандомизированное исследование в параллельных группах. Гипотеза исследования: повышенная физическая нагрузка и травма могут выступать неблагоприятным прогностическим фактором развития ПА и должны оцениваться у больных псориазом. Проверка гипотезы проводилась посредством сравнительного анализа результатов исследования.

Критерии включения в исследование: подтвержденный диагноз «псориаз» (для группы сравнения – «псориатический артрит»); возраст

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

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

от 18 до 70 лет; отсутствие других заболеваний опорно-двигательного аппарата; отсутствие других системных заболеваний в стадии декомпенсации, острых заболеваний, обострений хронических заболеваний, онкологических заболеваний; подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании. Критерии невключения в исследование: отсутствие информированного согласия, возраст менее 18 или более 70 лет, беременность, лактация, участие в других исследованиях.

Исследование проводилось в условиях ГБУЗ РКВД № 1 г. Уфы с сентября 2020 по май 2022 г. Каждый пациент был осмотрен дерматовенерологом и ревматологом. Продолжительность исследования составила 1 год 9 месяцев. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 3 от 18.03.2020).

В исследовании приняли участие 80 стационарных больных псориазом, находившихся под наблюдением в ГБУЗ РКВД № 1 г. Уфы и получавших стандартную терапию псориаза: топические глюкокортикостероиды, салициловую мазь, витамины, по показаниям – метотрексат (в дозе 10–15 мг в неделю). Группу сравнения составили 80 больных ПА, получавшие стандартную терапию псориаза, нестероидные противовоспалительные средства, по показаниям – метотрексат (10–15 мг в неделю). Проведено анкетирование всех участников с выяснением анамнестических данных, включая длительность псориаза и ПА, частоту и продолжительность рецидивов. Степень тяжести псориаза определяли с помощью индекса тяжести псориаза (англ. Psoriasis activity and severity index, PASI), где значение от 10 до 20 баллов соответствовало средней, а более 20 баллов – высокой степени тяжести псориаза. Активность ПА оценивали по числу болезненных (ЧБС) или припухших (ЧПС) суставов, где низкая активность устанавливалась при ЧБС/ЧПС < 5, отсутствию рентгенологической деструкции и функциональных нарушений; средняя – при ЧБС/ЧПС ≥ 5, единичных деструкциях, умеренных функциональных нарушениях; высокая – при ЧБС/ЧПС ≥ 5, отсутствию ответа на терапию, выраженных деструкциях и функциональных нарушениях. Энтезисы оценивали по индексу Leeds Enthesitis Index (LEI) в трех парных точках: в области ахиллова сухожилия, латерального надмыщелка плечевой кости, медиального мыщелка бедренной кости. При пальпации определялось наличие или отсутствие боли по градации: «есть боль» – 1 балл, «нет боли» – 0 баллов [15]. Тендинит оценивали на основании

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

**Таблица 1.** Клинико-демографические характеристики пациентов

Параметр	Группа псориаза (n=80)	Группа ПА (n=80)	Значение <i>p</i>
Возраст, годы, $M \pm m$	40,57 $\pm$ 7,45	43,16 $\pm$ 8,62	0,82
Возраст начала заболевания, годы, $M \pm m$	21,42 $\pm$ 5,54	19,22 $\pm$ 6,24	0,791
Продолжительность болезни, годы, $M \pm m$	17,36 $\pm$ 3,16	18,28 $\pm$ 4,13	0,859
Псориаз на момент осмотра, абс. (%)	80 (100)	80 (100)	> 0,05
Псориаз в анамнезе, абс. (%)	80 (100)	80 (100)	> 0,05
Семейный анамнез псориаза, абс. (%)	45 (45,5)	63 (63,0)	0,002
PASI, баллы, $M \pm m$	13,11 $\pm$ 1,29	18,23 $\pm$ 2,07	0,037
Частота рецидивов в год, абс., $M \pm m$	1,9 $\pm$ 0,34	2,7 $\pm$ 0,12	0,027
Длительность рецидива, дни, $M \pm m$	23,4 $\pm$ 3,7	36,8 $\pm$ 5,5	0,044

M – среднее, *m* – стандартное отклонение среднего, PASI – индекс площади и тяжести поражения псориазом, ПА – псориатический артрит

Таблица 2. Частота жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата и различных видов деятельности, абс. (%)

Вид жалоб / вид деятельности*	Группа псориаза (n=80)	Группа ПА (n=80)	Значение <i>p</i>
Болевой синдром	28 (35,0)	80 (100)	< 0,001
Утренняя скованность в суставах	22 (27,5)	60 (80,0)	< 0,001
Ограничение подвижности в суставах	21 (26,2)	57 (71,2)	< 0,001
Боли в спине	6 (7,5)	24 (30,0)	< 0,001
Не предъявляли жалоб	52 (65,0)	0	< 0,001
Деятельность связана с нагрузкой мелких суставов	44 (55,0)	57 (71,2)	0,034
Деятельность связана с нагрузкой крупных суставов	36 (45,0)	49 (61,2)	0,040
Деятельность связана с нагрузкой позвоночника	12 (15,0)	28 (35,0)	0,004
Пациент перенес травму опорно-двигательного аппарата	6 (7,5)	10 (12,5)	0,292

ПА – псориатический артрит

* У одного пациента может быть пересечение видов деятельности по данным анамнеза

пальпаторной болезненности по ходу сухожилий сгибателей пальцев. Оценка изоморфной реакции в коже проводили в течение 10–15 дней после

трения участка кожи, свободного от высыпаний. Наличие глубокой изоморфной реакции определяли клинически (по наличию тендинита, энтезита, отека околосуставных тканей в области суставов, испытывающих высокую нагрузку/микротравматизацию) и инструментально (обзорная рентгенография).

Статистический анализ выполняли с использованием программы Statistica 12.6 (Dell Software StatSoft, США). Нормальность переменных определяли с помощью критерия Колмогорова. При нормальном распределении рассчитывали среднее (*M*) и стандартное отклонение среднего (*m*), при ненормальном – медиану (*Me*) и квартили [Q1; Q3]. При нормальном распределении для сравнения несвязанных признаков использовали *t*-критерий Стьюдента, при ненормальном – критерий Манна – Уитни. При сравнении количественных показателей в перцентильных диапазонах за границы нормы принимались референтные значения признака (между 2,5 и 97,5 перцентильями). При сравнении частот применяли критерий χ^2 Пирсона и двусторонний критерий Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне *p* < 0,05.

Результаты

Участники исследования

Всего в исследовании приняли участие 160 пациентов: основная группа – 80 больных псориазом (51 мужчина и 29 женщин, средний возраст 40,57 года), группа сравнения – 80 больных ПА (48 мужчин и 32 женщины, средний возраст 43,16 года) (*p*=0,82). Как видно из данных табл. 1, пациенты в группах были также сопоставимы по возрасту начала (*p*=0,791) и продолжительности (*p*=0,859) заболевания. У всех больных в анамнезе был псориаз и диагноз псориаза был подтвержден на момент осмотра. У больных ПА в 1,4 раза чаще выявлялся семейный анамнез псориаза (*p*=0,002), частота рецидивов была выше в 1,42 раза (*p*=0,027), средняя длительность рецидива – в 1,57 раза (*p*=0,044) по сравнению с больными из группы псориаза. В группе ПА также оказалось более высоким среднее количество баллов по индексу PASI – 13,11 и 18,23 балла (*p*=0,037).

Исследование суставного синдрома и физической нагрузки

Болевой синдром отмечался у всех (100%) больных ПА и у 35% больных псориазом (*p* < 0,001), при этом многие пациенты в основной группе ранее не сообщали об этих жалобах дерматовенерологу



Таблица 3. Частота проявлений феномена Кебнера у больных псориазом и псориатическим артритом, абс. (%)

Локализация	Группа псориаза (n=80)	Группа ПА (n=80)	Значение p
Кожа	66 (82,5)	75 (93,7)	0,028
Глубокий феномен Кебнера (у одного больного может быть сочетание признаков):			
тендинит (кистей)	32 (40,0)	51 (63,7)	0,003
«сосискообразные» пальцы	11 (13,7)	26 (32,5)	0,005
энтезит в области латерального надмыщелка плечевой кости	13 (16,2)	27 (33,7)	0,011
энтезит в области медиального мыщелка бедренной кости	19 (23,7)	33 (41,2)	0,019
энтезит в области ахиллова сухожилия	14 (17,5)	42 (52,5)	< 0,001
болезненность в области остистых отростков	23 (28,7)	63 (78,7)	< 0,001
периартикулярный отек	22 (27,5)	51 (63,7)	< 0,001
болевого синдрома + кожные высыпания*	26 (32,5)	74 (92,5)	< 0,001
болевого синдрома связан с родом деятельности**	38 (47,5)	55 (68,7)	0,007

ПА – псориатический артрит

* Локализация боли и высыпаний совпадает

** Локализация боли соответствует суставам, имеющим наибольшую функциональную нагрузку / перенесшим травму

(табл. 2). Утренняя скованность в суставах у больных ПА отмечалась в 2,72 раза чаще, чем у больных псориазом ($p < 0,001$), ограничение подвижности – в 2,71 раза чаще ($p < 0,001$). Боли в спине практически не регистрировались у больных псориазом (7,5%), но выявлялись почти у трети больных ПА (30,0%, $p < 0,001$). Больные ПА чаще указывали на деятельность, связанную с нагрузкой на мелкие суставы (кистей и стоп), чем больные псориазом (71,2 и 55,0% соответственно, $p = 0,034$). Деятельность, связанную с нагрузкой на крупные суставы, отмечали 61,2 и 45,0% больных соответственно ($p = 0,04$). Среди больных ПА в 2,3 раза чаще работа была связана с нагрузкой на суставы позвоночника (35,0% против 15,0%, $p = 0,004$). Травмы в анамнезе указывало небольшое количество пациентов – 7,5 и 12,5% соответственно ($p = 0,292$).

Исследование изоморфной реакции

Как видно из данных табл. 3, изоморфная реакция в коже несколько чаще выявлялась у больных

ПА, чем псориазом, – в 93,7% против 82,5%, но различия не были статистически значимыми ($p = 0,028$). Часто регистрировали локальную болезненность при пальпации кистей по ходу сухожилий сгибателей, но при ПА – в 1,59 раза чаще ($p = 0,003$). Симптом «сосискообразных» пальцев (до рентгенологического исследования) определялся у 32,5% больных ПА – в 2,36 раза чаще, чем у больных псориазом (13,7%, $p = 0,005$). При исследовании энтезисов по индексу LEI локальная болезненность во всех трех точках статистически значимо чаще выявлялась у больных с диагностированным ПА, нежели у больных псориазом. Болезненность в области остистых отростков наблюдалась в 28,7 и 78,7% случаев соответственно ($p < 0,001$), нередко выявлялся периартикулярный отек различной локализации – в 27,5 и 63,7% случаев ($p < 0,001$). Почти у всех больных ПА (92,5%) локализация кожных высыпаний и болевого синдрома совпадали, особенно в области кистей, стоп, локтевых суставов (в группе больных псориазом – у 32,5%, $p < 0,001$). При этом у 38 (47,5%) больных из группы псориаза и у 55 (68,7%) больных из группы ПА болевой синдром наблюдался непосредственно в области сухожильно-связочного аппарата суставов, подвергающихся механическому стрессу, или в области перенесенной травмы.

Рентгенографическое исследование

Всем больным с проявлениями глубокой изоморфной реакции, а также пациентам, у которых наблюдалась одинаковая локализация кожных высыпаний и болевого синдрома, была выполнена обзорная рентгенография соответствующей области, другим пациентам рентгенографию выполняли исходя из локализации клинического проявления энтезита/периартикулярного отека или данных анамнеза. Рентгенологические изменения были выявлены у 55,0% в группе больных псориазом (100% – в группе сравнения, $p < 0,001$) (табл. 4), из них ранняя стадия – у 31,2%, II стадия – у 23,8%. Рентгенологические изменения, соответствующие III или IV стадиям прогрессирования, среди больных псориазом выявлены не были, тогда как в группе сравнения регистрировались у 51,3% больных. Количество больных, у которых одновременно выявлялась повышенная нагрузка на исследованные суставы (в том числе перенесенная травма), преобладало в группе ПА (88,7% против 47,5%, $p < 0,001$). Однако если рассматривать только больных с рентгенологическими изменениями (55,0% в группе псориаза и 100% в группе сравнения, $p < 0,001$), среди них

**Таблица 4.** Рентгенологические данные у больных псориазом и псориатическим артритом, абс. (%)

Стадия рентгенологических изменений	Группа псориаза (n=80)	Группа ПА (n=80)	Значение <i>p</i>
Всего больных с рентгенологическими изменениями, в том числе:	44 (55,0)	80 (100)	< 0,001
I стадия	25 (31,2)	0	< 0,001
II стадия	19 (23,8)	39 (48,7)	0,002
III стадия	0	37 (46,3)	< 0,001
IV стадия	0	4 (5,0)	0,043
Из них пациентов с проявлениями травматизации* и изоморфной реакцией	38/44 (86,3), 38/80 (47,5)	71/80 (88,7)	0,697 < 0,001

ПА – псориатический артрит

* Включая пациентов с перенесенной травмой сустава

Таблица 5. Различные виды суставного синдрома у больных с диагностированным псориатическим артритом, абс. (%)

Вид суставного синдрома (L40.5)	Группа псориаза* (n=38)	Группа ПА (n=80)	Значение <i>p</i>
Асимметричный моно-олигоартрит	6 (15,8)	6 (7,5)	0,164
Дистальная форма	24 (63,2)	47 (58,7)	0,648
Симметричный полиартрит	5 (13,2)	20 (25,0)	0,142
Псориатический спондилит	3 (7,8)	4 (5,0)	0,534
Мутилирующий артрит	0	3 (3,8)	0,227

L40.5 – шифр согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, ПА – псориатический артрит

* Включены только больные группы псориаза с впервые диагностированным ПА

больных с проявлениями глубокой изоморфной реакции было примерно одинаковое количество – 86,3 и 88,7% соответственно ($p=0,697$). Таким образом, в обеих группах рентгенологические изменения и физическая нагрузка/перенесенная травма сочетались одинаково часто.

Консультирование ревматологом

Из 44 больных псориазом, имеющих рентгенологические изменения, ПА был диагностирован ревматологом у 38 больных (6 пациентов имели признаки другого заболевания) (табл. 5). Среди оставшихся 36 из 80 в группе больных псориазом 28 пациентов имели те или иные клиничко-анамнестические данные в пользу

микротравматизации суставов (в том числе перенесенную травму), 8 пациентов не имели ни жалоб, ни поражения околосуставных тканей. У пациентов с вновь диагностированным ПА ($n=38$) наиболее часто встречалась дистальная форма (63,2%); олигоартрит и симметричный полиартрит были выявлены у 15,8 и 13,2% соответственно. Аналогичное распределение форм ПА по частоте отмечено и в группе сравнения: дистальная форма встречалась у 58,7%, симметричный полиартрит – у 25,0% и олигоартрит – у 7,5%. Во всех парах, поделенных по типу суставного синдрома, отсутствовала статистически значимая разница ($p>0,05$). Таким образом, у больных псориазом, которым была назначена рентгенография суставов согласно анамнестическим данным и клиническому исследованию глубокого феномена Кебнера, частота различных форм впервые выявленного ПА соответствовала таковой у больных с ранее диагностированным ПА.

Обсуждение

Как фактор, способствующий появлению типичных кожных высыпаний на здоровых участках кожи вследствие изоморфной реакции (у 25–70% больных псориазом), травма имеет важное значение в патогенезе псориаза [16]. Однако ее роль в развитии аналогичной реакции со стороны опорно-двигательного аппарата изучена недостаточно – неизвестно, следует ли относить травму к предикторам или факторам риска глубокой изоморфной реакции (повреждения околосуставных тканей и суставов в ответ на травматизацию) и последующего развития ПА [16, 17]. В нашем исследовании болевой синдром отмечался не только в группе ПА, но и у 35% больных псориазом ($n=28$, $p<0,001$), при этом многие из них ранее не сообщали об этих жалобах на приеме у дерматовенеролога. Скованность и ограничение подвижности в суставах отмечались у 27,5 и 26,2% больных псориазом соответственно (по сравнению с 80,0 и 71,2% больных ПА, $p<0,001$), у части больных обеих групп встречались боли в спине (у 7,5% больных псориазом и 30,0% больных ПА, $p<0,001$), однако большая часть больных в группе псориаза не предъявляла никаких жалоб (65,0% против 0% в группе сравнения, $p<0,001$). Вместе с тем те или иные виды деятельности, связанные с повышенной физической нагрузкой на суставы, встречались у большинства пациентов. В обеих группах преобладала деятельность, связанная с нагрузкой на мелкие суставы (у 55,0% пациентов из группы псориаза и у 71,2% больных ПА, $p=0,034$), на 2-м и 3-м местах находилась



нагрузка, соответственно, на крупные суставы (у 45,0 и 61,2% больных, $p=0,040$) и суставы позвоночника (у 15,0 и 35,0% больных, $p=0,004$).

По данным разных авторов, поражение связочного аппарата при ПА выявляется раньше, чем воспаление суставных поверхностей, и связано с высокими функциональными нагрузками определенных сухожилий и энтезисов [18, 19]. В нашем исследовании при сопоставлении анамнестических данных с наличием изоморфной реакции клинические признаки воспаления сухожилий и энтезисов в сочетании с соответствующим анамнезом были обнаружены у 47,5% в группе больных псориазом и 68,7% в группе больных ПА ($p=0,007$), при этом преобладающим признаком оказался тендинит кистей при пальпации (у 40,0 и 63,7% соответственно, $p=0,003$). Нередко выявлялись и поражение ахиллова сухожилия (у 17,5 и 52,5%, $p<0,001$), периапартулярный отек (у 27,5 и 63,7%, $p<0,001$). Сочетание этих признаков с псориатическими бляшками в данной области наблюдалось у трети больных (32,5%) группы псориаза и подавляющего большинства группы сравнения (92,5%, $p<0,001$).

При сопоставлении клинических данных с результатами рентгенологического исследования и обследования ревматологом было обнаружено, что все 38 больных основной группы с впервые выявленным ПА имели не только рентгенологические изменения, но и повышенную физическую нагрузку на суставы и соответствующие им признаки глубокой изоморфной реакции, либо перенесенную травму. В обеих группах наиболее частой формой ПА оказалась дистальная (у 63,2% пациентов с впервые выявленным ПА и у 58,7% больных с ранее диагностированным ПА, $p=0,648$), реже встречались асимметричный олигоартрит (у 15,8 и 7,5% больных соответственно, $p=0,164$) и полиартрит (у 13,2 и 25,0% соответственно, $p=0,142$), что не противоречило клинико-анамнестическим данным, полученным от пациентов до проведения рентгенографии. Результаты нашего исследования согласуются с другими исследованиями, где были отмечены частая локализация олигоартрита в наиболее подверженных нагрузке суставах, а также связь

между псориатическим спондилитом и поднятием тяжестей [11, 13]. I. Tinazzi и соавт. [11, 20], а также Y.Z. Ji и S.R. Liu [21] отмечают в своих исследованиях, что у больных ПА дактилит часто предшествовало утолщение кольцевидных связок (находящее отражение в виде тендинита, который мы отмечали у 40,0% больных псориазом и 63,7% больных ПА). Воспаление сухожилий при псориазе вследствие физической нагрузки там, где в последующем развился синовит, отмечают и Т. Sapundzhieva и соавт. [22]. В других исследованиях также отмечалось, что наиболее часто дактилит при ПА поражает II и III пальцы доминирующей руки, а в стопах – IV пальцы [14, 23]. D. McGonagle и соавт. у больных дистальной формой ПА отмечают также более частое поражение мелких суставов кистей по сравнению со стопами [23]. Результаты нашего исследования способствовали ранней диагностике ПА, организации диспансерного наблюдения и корректированию лечения у 38 больных псориазом, которые ранее не наблюдались по поводу изменений со стороны опорно-двигательного аппарата и сами активно не предъявляли соответствующие жалобы на приеме у дерматовенеролога.

Ограничения исследования. В нашем исследовании принимали участие только больные, находящиеся на стационарном лечении.

Заключение

Поражение околосуставных тканей, а также ранние, в том числе доклинические рентгенологические изменения суставов при псориазе могут быть связаны с повышенной физической нагрузкой и глубоким феноменом Кебнера. У больных псориазом, даже не имеющих клинических проявлений ПА и не предъявляющих соответствующих жалоб на приеме дерматовенеролога, рекомендуется проводить подробный сбор анамнестических данных с выяснением вида деятельности и перенесенных травм, а также визуально и пальпаторно исследовать околосуставные ткани (паратендон и энтезисы), и использовать эти данные для своевременного проведения рентгенографии, консультирования ревматологом и диагностики ПА. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

К.М. Корешкова – сбор и обработка материала, написание и редактирование текста; З.Р. Хисматуллина – концепция и дизайн исследования, утверждение финального варианта текста рукописи. Оба автора прочли

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



Литература / References

- Насонов ЕЛ, ред. Ревматология: клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 752 с. [Nasonov EL, editor. Rheumatology: Clinical Recommendations. 2nd ed., rev. and enl. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 752 p. Russian.]
- Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(4):915–923. doi: 10.1002/art.39494.
- Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):60–69. doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69. [Korotaeva TV, Korsakova Yul. [Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment]. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1):60–69. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69.]
- Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnette T, Paul C, Richard MA, Beylot-Barry M, Misery L, Joly P, Le Maitre M, Aractingi S, Aubin F, Cantagrel A, Ortonne JP, Jullien D. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(2):242–248. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.001.
- Чамуриева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Выявляемость псориатического артрита у больных псориазом в дерматологической и ревматологической клинике. Современная ревматология. 2016;10(4):47–50. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-47-50. [Chamurlieva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV. [Detection rates of psoriatic arthritis in patients with psoriasis in a dermatology and rheumatology clinic]. *Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(4):47–50. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-47-50.]
- Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, Soldal DM, Hansen IJ, Sokka T, Kavanaugh A, Haugeberg G. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123582. doi: 10.1371/journal.pone.0123582.
- Нуриахметов АН, Ахтямов ИФ, Арлеевская МИ, Кудрявцев АИ, Саид ФМ, Нуриахметов ТЮ. Травма как триггер ревматических заболеваний. Практическая медицина. 2018;16(7-1):39–44. doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-7-39-44. [Nuriakhmetov AN, Akhtyamov IF, Arleevskaya MI, Kudryavtsev AI, Said FM, Nuriakhmetova TYu. Trauma as a trigger of rheumatic diseases. *Practical Medicine.* 2018;16(7-1):39–44. Russian. doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-7-39-44.]
- Arsalan Alhussain F, Kasapoglu Gunal E, Kurum E, Bakirci S, Ozturk AB, McGonagle D, Aydin SZ. Greater magnitude of enthesal microdamage and repair in psoriatic arthritis compared with ankylosing spondylitis on ultrasound. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(2):299–303. doi: 10.1093/rheumatology/key238.
- Hsieh J, Kadavath S, Efthimiou P. Can traumatic injury trigger psoriatic arthritis? A review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2014;33(5):601–608. doi: 10.1007/s10067-013-2436-7.
- Girolimetto N, Giovannini I, Crepaldi G, De Marco G, Tinazzi I, Possemato N, Macchioni P, McConnell R, McGonagle D, Iagnocco A, Zibetti A. Psoriatic dactylitis: Current perspectives and new insights in ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Clin Med.* 2021;10(12):2604. doi: 10.3390/jcm10122604.
- Tinazzi I, McGonagle D, Aydin SZ, Chessa D, Marchetta A, Macchioni P. 'Deep Koebner' phenomenon of the flexor tendon-associated accessory pulleys as a novel factor in tenosynovitis and dactylitis in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):922–925. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212681.
- McGonagle D, Ash Z, Dickie L, McDermott M, Aydin SZ. The early phase of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 1:i71–76. doi: 10.1136/ard.2010.144097.
- Min HK, Cho H, Park S. Characteristics of post-traumatic-spondyloarthritis: A cross-sectional study from a single tertiary hospital. *J Rheum Dis.* 2021;28:25–30. doi: 10.4078/jrd.2021.28.1.25.
- Ng J, Tan AL, McGonagle D. Unifocal psoriatic arthritis development in identical twins following site specific injury: evidence supporting biomechanical triggering events in genetically susceptible hosts. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):948–949. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206784.
- Чамуриева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) и ревматологического клинко-инструментального обследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):636–642. doi: 10.14412/1995-4484-2014-636-642. [Chamurlieva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV, Batkaev EA. [Osteoarticular injury in psoriatic patients according to the data of PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) questionnaire and rheumatological clinicoinstrumental examination]. *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(6):636–642. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2014-636-642.]
- Карпов ВВ, Исламов ВГ, Елистратова ИВ. О феномене и болезни Кебнера. Клиническая дерматология и венерология. 2010;8(6):125–130. [Karpov VV, Islamov VG, Elistratova IV. [About the Koebner phenomenon and disease]. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2010;8(6):125–130. Russian.]
- Круглова ЛС, Львов АН. Ранняя диагностика псориатического артрита и возможности контроля над заболеванием (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2019;2(26):44–48. doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-44-48. [Kruglova LS, Lvov AN. [Early diagnosis of psoriatic arthritis and possibility of its control (literature review)]. *Medical Alphabet.* 2019;2(26):44–48. Russian. doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-44-48.]
- Smerilli G, Di Matteo A, Cipolletta E, Grassi W, Filippucci E. Enthesitis in Psoriatic Arthritis, the Sonographic Perspective. *Curr Rheumatol Rep.* 2021;23(9):75. doi: 10.1007/s11926-021-01039-1.
- Abrar DB, Schleich C, Nebelung S, Frenken M, Radke KL, Vordenbäumen S, Brinks R, Schneider M, Ostendorf B, McGonagle D, Sewerin P. High-resolution MRI of flexor tendon pulleys using a 16-channel hand coil: disease detection and differentiation of psoriatic and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):40. doi: 10.1186/s13075-020-2135-0.
- Tinazzi I, McGonagle D, Macchioni P, Aydin SZ. Power Doppler enhancement of accessory pulleys confirming disease localization in psoriatic dactylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(8):2030–2034. doi: 10.1093/rheumatology/kez549.
- Ji YZ, Liu SR. Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms. *Biosci Rep.* 2019;39(12):BSR20193266. doi: 10.1042/BSR20193266.
- Sapundzhieva T, Karalilova R, Batalov A. Hand ultrasound patterns in rheumatoid and psoriatic arthritis: the role of ultrasound in the differential diagnosis. *Rheumatol Int.* 2020;40(6):837–848. doi: 10.1007/s00296-020-04559-8.
- McGonagle D, Tan AL, Watad A, Helliwell P. Pathophysiology, assessment and treatment of psoriatic dactylitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(2):113–122. doi: 10.1038/s41584-018-0147-9.



The role of the traumatic factor and isomorphic reaction in the early diagnosis of psoriatic arthritis

K.M. Koreshkova¹ • Z.R. Khismatullina¹

Rationale: Evaluation of the role of the deep Koebner's phenomenon and traumatization seems to be a promising direction in the search of the solution for the delayed diagnosis of psoriatic arthritis (PsA) in patients with psoriasis. We have put forward the question if joint and ligament abnormalities induced by a trauma or persistent physical activity could be an analogue of the skin isomorphic reaction in psoriasis.

Aim: To identify joint and ligament abnormalities in patients with psoriasis caused by mechanical stress and their association with the deep Koebner's phenomenon and PsA.

Materials and methods: This was an open-label, non-randomized, comparative study in parallel groups in 80 in-patients with psoriasis (recruited in the Dermatovenereological clinic № 1, Ufa); the control group included 80 in-patients with PsA. All patients were assessed by a dermatovenereologist, including past history, severity of psoriasis, degree of PsA activity, special questionnaires and the presence of an isomorphic reaction in the skin and periarticular tissues. The joints with maximal physical activity were assessed by X-ray. PsA was diagnosed by a rheumatologist.

Results: The patients from both groups were matched in terms of age, gender, and duration of psoriasis. Pain, joint stiffness and limitation of mobility were present not only in the PsA group, but also in the patients with psoriasis (35%, 27.5% and 26.2% of the patients, respectively). Despite most of the patients in the psoriasis group had no active complaints (65.0% vs. 0% in the control group, $p < 0.001$), clinical signs of inflammation of the tendons and entheses and relevant history were found in 47.5% (68.7% in the control group, $p = 0.007$). Hand tendinitis was most prevalent symptom in both groups: 40.0% (32/80) in the psoriasis group and 63.7% (51/80) in the PsA group ($p = 0.003$). Achilles tendon lesions were found in 17.5% (14/80) and 52.5% (42/80) ($p < 0.001$) and periarticular edema in 27.5% (22/80) and 63.7%

(51/80), respectively ($p < 0.001$). The combination of these signs with psoriatic plaques in this area was observed in 32.5% (26/80) and 92.5% (74/80) of the patients, respectively ($p < 0.001$). The comparison of the clinical and X-ray data showed that 38 patients with psoriasis and newly diagnosed PsA had had an increased physical load on the affected joints, as well as signs of a deep isomorphic reaction (tendinitis, periarticular edema, or enthesitis near the involved joints). In both groups, the most common form of PsA was distal one (63.2% [24/38] of the patients with newly diagnosed PsA and 58.7% [47/80] of the patients with previously diagnosed PsA, $p = 0.648$).

Conclusion: Involvement of the periarticular tissues, as well as early, including preclinical, X-ray abnormalities in the joints of patients with psoriasis can be associated with increased physical activity and the deep Koebner's phenomenon. Therefore, even if patients with psoriasis do not have any clinical manifestations of PsA and no complaints when seen by a dermatovenereologist, it is recommended to perform a detailed collection of past history data with clarification of the type of physical activity and past trauma, as well as to examine both by inspection and palpation the periarticular tissues (tendons and entheses), for the timely use of X-ray examination, consultation of a rheumatologist aimed at diagnosis of psoriatic arthritis.

Key words: psoriatic arthritis, trauma, mechanical stress, Koebner's phenomenon

For citation: Koreshkova KM, Khismatullina ZR. The role of the traumatic factor and isomorphic reaction in the early diagnosis of psoriatic arthritis. Almanac of Clinical Medicine. 2022;50(7):420–427. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-030.

Received 21 June 2022; revised 5 September 2022; accepted 12 September 2022; published online 10 November 2022

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

✉ Ul. 50 Let SSSR 13–65, Ufa, 450000, Russian Federation. Tel.: +7 (917) 731 52 37. E-mail: saitik16@yandex.ru

Zarema R. Khismatullina – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Dermatovenereology, with Courses of Dermatovenereology and Cosmetology, Institute of Additional Professional Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>. Tel.: +7 (987) 255 43 01. E-mail: hxr07@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

Authors' contribution

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

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



Обзор

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса как клональное заболевание системы моноцитов/макрофагов

Хынку Е.Ф.¹ • Монаенкова М.К.² • Тамразова О.Б.² • Таганов А.В.² • Гуреева М.А.² • Баграмова Г.Э.² • Молочков А.В.^{1,2}

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) относится к гистиоцитарным пролиферативным заболеваниям, редко встречающимся в клинической практике, однако представляющим значительные трудности как в плане диагностики, так и в плане выбора терапевтических стратегий. Заболевания этой группы входят в сферу деятельности онкологов, но на этапе диагностики пациенты обращаются к педиатрам или дерматологам. В этой связи при ведении пациентов с гистиоцитарными пролиферативными заболеваниями большое значение имеет междисциплинарное взаимодействие и общность подходов врачей разных специальностей к их классификации, диагностике и лечению. Настоящий обзор посвящен пересмотру традиционных представлений об этиопатогенезе ГКЛ.

Накопление данных исследований, посвященных патогенезу ГКЛ, способствовало разработке новых диагностических алгоритмов и методов терапии. После установления факта активации сигнального пути MAPK определена потенциальная точка приложения таргетной терапии. Предложена гипотеза о неопластической природе ГКЛ. В случае ее подтверждения следует ожидать актуализацию диагностических алгоритмов, в частности появится возможность прогнозировать заболевание в зависимости от типа мутаций опухолевого клона. Уникальные особенности ГКЛ, включая клональность пролиферата (предположительно неопластической природы), течение со спонтанными регрессами и частыми рецидивами и тропизм к определенным тканям (органам-мишеням), формируют предпосылки

для дальнейшего углубленного изучения данного заболевания.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, MAPK-путь, мутация BRAF-V600E, таргетная терапия гистиоцитоза из клеток Лангерганса

Для цитирования: Хынку ЕФ, Монаенкова МК, Тамразова ОБ, Таганов АВ, Гуреева МА, Баграмова ГЭ, Молочков АВ. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса как клональное заболевание системы моноцитов/макрофагов. Альманах клинической медицины. 2022;50(7):428–438. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-057.

Поступила 23.11.2021; доработана 01.12.2022; принята к публикации 12.12.2022; опубликована онлайн 16.12.2022

Гистиоцитарные пролиферативные заболевания, или гистиоцитозы, представляют собой гетерогенную группу редких заболеваний, обусловленных патологической пролиферацией макрофагов, дендритных клеток или клеток, происходящих из моноцитов, в различных тканях и органах детей и взрослых [1].

Наиболее распространенный гистиоцитоз относительно доброкачественным течением – гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ). Согласно современным представлениям, ГКЛ – редкое клональное заболевание системы моноцитов/макрофагов, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией и накоплением дендритных клеток CD1a⁺/CD207⁺ в результате непрерывной

иммунной стимуляции [1]. Несмотря на то что заболевание не считается злокачественным, необходимо принимать во внимание типичные для него поздние осложнения, которые нередко приводят к тяжелым последствиям, вплоть до инвалидизации [2].

Эпидемиология

ГКЛ встречается у пациентов всех возрастных групп [3] с пиком заболеваемости в возрасте от 1 года до 4 лет [3]. У детей заболеваемость ГКЛ колеблется от 2 до 9 случаев на 1 млн населения в год, при этом мальчики заболевают чаще (1,2:1–1,4:1) [4–6]. С возрастом количество заболевших значительно снижается: от 9 случаев на 1 млн



здоровых детей первого года жизни до 0,7 случая на 1 млн у взрослых [5]. Преимущественный дебют в раннем детском возрасте породил гипотезу о наследственном характере ГКЛ [7], которая не подтвердилась. Так, в ходе анализа результатов исследования, проведенного в Дании, из 93 случаев ГКЛ у детей ни один не был классифицирован как семейный [8]. Таким образом, в настоящее время ГКЛ относят к ненаследуемым заболеваниям.

Классификация

Существует несколько классификаций гистиоцитарных заболеваний, основанных на клинической картине, патогенезе заболевания, морфологическом субстрате инфильтрата и других признаках. Наиболее удобна для клинического применения, на наш взгляд, классификация, предложенная в 2016 г. Международным обществом по изучению гистиоцитозов (Histiocyte Society). Авторы выделили 5 групп гистиоцитозов: “L” (гистиоцитоз клеток Лангерганса, англ. Langerhans-related histiocytoses); “C” (гистиоцитоз кожных и слизистых оболочек, англ. cutaneous and mucocutaneous histiocytoses); “M” (злокачественные гистиоцитозы, англ. malignant histiocytoses); “R” (болезнь Розаи – Дорфмана, англ. Rosai-Dorfman disease) и “H” (гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и синдром активации макрофагов, англ. hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome) [1].

Помимо ГКЛ группа “L” включает в себя болезнь Эрдгейма – Честера, внекожную ювенильную ксантогранулему, смешанные ГКЛ и болезнь Эрдгейма – Честера. Ранее считалось, что данные формы гистиоцитоза не связаны патогенетически и не имеют клинических корреляций. Однако J. Narochi и соавт. показали, что почти в 20% случаев болезни Эрдгейма – Честера клиническая картина заболевания сходна с ГКЛ [9]. Кроме того, оба заболевания имеют мутации клона, связанные с генами MAPK-пути, более чем в 80% случаев [9]. В группу “C” входят ювенильная ксантогранулема, ксантогранулема у взрослых, солитарная ретикулогистиоцитома, доброкачественный цефальный гистиоцитоз, генерализованный эруптивный гистиоцитоз, прогрессирующий нодулярный гистиоцитоз, диссеминированная ксантома, кожная форма болезни Розаи – Дорфмана, некробиотическая ксантогранулема, мультицентрический ретикулогистиоцитоз и кожные недифференцированные гистиоцитозы. Группа “M” представлена гистиоцитарной саркомой, саркомой индетерминантных клеток,

Хынку Евгений Федорович – мл. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4368-8469>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (968) 081 12 17. E-mail: khynty_ev@mail.ru

Монаенкова Мария Кирилловна – врач-ординатор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8479-1978>. E-mail: marymona@yandex.com

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

Таганов Алексей Викторович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>. E-mail: matiss87177@yandex.ru

Гуреева Марина Александровна – ассистент, заведующая учебной частью кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8212-6210>. E-mail: marina.gureeva@mail.ru

саркомой Лангерганса, саркомой фолликулярных дендритных клеток. Группа “R” включает внекожную форму болезни Розаи – Дорфмана, ГКЛ недифференцированный. Группу “H” объединяет гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и синдром активации макрофагов. Данная классификация позволяет существенно перегруппировать известные нозологии, исходя из общности патогенеза и гистогенеза, что в значительной степени меняет и лечебно-диагностическую тактику специалистов.

Классификация ГКЛ, предложенная в 2016 г. Histiocyte Society, построена по принципу анализа распространенности патологического процесса, с учетом того, какие органы или системы органов вовлечены в патологический процесс, и степени их вовлеченности [1]. Выделяют 2 основные формы: моноорганную/ограниченную – поражение 1 органа или 1 системы органов (англ. single-system) и полиорганную/распространенную – поражение 2 органов / систем органов и более (англ. multisystem) [3]. При каждой из этих форм могут поражаться любые органы, но в клинической ситуации распространенной формы заболевания особое диагностическое значение приобретают органы системы гемопоэза, центральная нервная система (ЦНС), печень и сердце. Они объединены термином «органы высокого риска», и их поражение должно настораживать специалистов в плане неблагоприятного прогноза; в этом случае необходимо пересматривать дальнейшую тактику ведения пациента [3, 10]. Оправдано также введение понятия «особые локусы» (англ. special sites), включающего кости позвоночника, черепа (глазница, сосцевидный отросток, клиновидная кость или височные кости), поскольку даже при их однофокальном поражении вследствие непосредственной близости жизненно важных анатомических структур рекомендовано избегать местного лечения и подбирать схему системной терапии. Данная классификация позволяет прогнозировать тяжесть течения и исход заболевания, которые в большей степени зависят не от мультисистемности или моноорганности патологического процесса, а от вовлечения в патологический процесс органов высокого риска или особых локусов и степени их вовлеченности.

Классификация Histiocyte Society 2016 г. является общепринятой. Большинство специалистов в России также принимают во внимание иную классификацию, по которой в номенклатуре ГКЛ рассматриваются три отдельных заболевания: эозинофильная гранулема, болезнь Абта – Леттерера – Сиве и болезнь



Хэнда – Шуллера – Кристиана. Эти две классификации могут быть сопоставлены следующим образом: эозинофильная гранулема соответствует ограниченной форме заболевания, болезнь Абта – Леттерера – Сиве – распространенной форме заболевания с вовлечением органов риска, а болезнь Хэнда – Шуллера – Кристиана – так же распространенной форме заболевания, но без вовлечения органов риска.

Этиология и патогенез

Представления об этиопатогенезе ГКЛ значительно менялись в течение всего периода его изучения. Среди факторов риска данного заболевания наиболее обсуждаемыми были рентгеновское облучение, контакт с химическими веществами-растворителями, гемотрансфузии в детском возрасте, инфекционные болезни в неонатальном или детском периодах и ряд других [11, 12]. Некоторое время проводился поиск потенциального инфекционного агента, видимо, в связи с наличием выраженного реактивного воспаления в очагах, но никаких признаков персистенции, к примеру, цитомегаловируса или вируса Эпштейна – Барр, обнаружено не было, и данная гипотеза была отклонена [13].

Сегодня не вызывает сомнений неопластическая природа ГКЛ, при этом его относят к «спонтанным» пролиферативным процессам, при которых первая мутация, определяющая инициацию клетки и формирование опухолевого клона, – случайное событие. Такой прогресс в понимании механизма развития патологического процесса при ГКЛ был достигнут в основном благодаря использованию методов молекулярной генетики: стало ясно, что при ГКЛ патологические клетки, обнаруживаемые в биоптатах, имеют клональную природу [14] и что эти клетки миелоидного происхождения [15]. G. Badalian-Very и соавт. описали миссенс-мутацию в онкогене *BRAF*, выявляемую примерно в 57% случаев ГКЛ в патологических клетках [16]. Высокая встречаемость мутации *BRAF-V600E* была впоследствии подтверждена несколькими независимыми когортными исследованиями [17, 18].

Ген *BRAF* кодирует серин-треонин-протеинкиназу B-Raf, которая активирует сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАПК; англ. mitogen-activated protein kinase, MAPK, или Ras → Raf → MEK → ERK). Сигнальный путь MAPK регулирует пролиферацию и дифференцировку

Баграмова Гаянэ Эрнстовна – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>

Молочков Антон Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей²; заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>. E-mail: antmd@yandex.ru

клеток посредством передачи внеклеточных сигналов различным ядерным, цитоплазматическим и мембранносвязанным рецепторам [19, 20]. Соответственно, следствием патологической активации MAPK-пути при ГКЛ становится неконтролируемая дифференцировка и пролиферация дендритных клеток.

Описанные процессы, по видимому, могут быть универсальными в масштабах организма, что получило подтверждение на достаточно массивных выборках пациентов: для идентификации клеток-предшественников у 100 пациентов с ГКЛ и выявленной *BRAF-V600E* мутацией в очагах было проведено исследование, направленное на определение данной мутации и в мононуклеарных клетках периферической крови. По результатам исследования у всех 100 пациентов с ГКЛ с вовлечением органов высокого риска подтвердили наличие мутации *BRAF-V600E* в моноцитах крови. И наоборот, у пациентов с ограниченной формой болезни отсутствовали мононуклеары с *BRAF-V600E* мутациями, а у пациентов с мультиформной формой заболевания без поражения органов высокого риска они отмечались в небольшом проценте случаев [17]. При последующем анализе клона циркулирующих клеток у всех пациентов с ГКЛ тяжелого течения также идентифицировали мутации *BRAF-V600E* в CD14⁺ и миелоидных дендритных клетках CD11c⁺ [21].

Еще более интересное наблюдение сделали M.L. Berres и соавт.: им удалось обнаружить мутацию *BRAF-V600E* у CD11c⁺/CD14⁺, полученных при биопсии костного мозга у пациентов с диагнозом ГКЛ тяжелого течения [17].

Как выяснилось впоследствии, активация MAPK-пути возможна не только при мутации *BRAF-V600E*. R. Chakraborty и соавт. выявили повторяющиеся мутации MAP2K1, кодирующего MEK1, в 33–50% случаев ГКЛ, в которых *BRAF* не был мутирован. По мере продолжения поисков дополнительных возможных вариантов активации MAPK появилось сообщение R. Chakraborty и соавт. о мутациях ARAF и ERBB3, также приводящих к задействованию пути MAPK [22]. В ходе этого исследования установлено, что степень фосфорилирования ERK остается высокой у пациентов с ГКЛ, даже если у них не выявлены мутации *BRAF-V600E*, MAP2K1 и др.

Ключевая роль патологической активации сигнального MAPK-пути в патогенезе ГКЛ не вызывает сомнений. Почему же при одинаковых

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

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



мутациях столь разнятся клинические проявления и характер течения заболевания? Этим вопросом задались К.Р.Н. Lim и соавт.: в своем исследовании ученые установили зависимость тяжести проявлений ГКЛ от стадии дифференцировки миелоидной клетки [15]. Чем более дифференцирована клетка-предшественник в момент возникновения мутации, тем менее серьезные проявления заболевания наблюдаются у пациента [15, 17, 20, 23]. Авторы указывают, что при мутации гена MAPK в гемопоэтических стволовых клетках в костном мозге наиболее вероятно возникновение мультисистемного поражения с вовлечением органов высокого риска. При мутации в клетках-предшественниках дендритных клеток в кровяном русле также стоит ожидать развития мультисистемного ГКЛ, но без вовлечения органов высокого риска.

Описанные выше изменения определяют первый этап патогенеза заболевания с формированием неопластического субстрата, на фоне чего наблюдается дальнейшее развитие патологического процесса.

Известно, что при ГКЛ за пролиферацией дендритных клеток и миграцией их в очаги поражения следует формирование специфических воспалительных инфильтратов, рост которых приводит к проявлению симптомов заболевания [24]. Другими словами, необходимо понимать, что в очагах помимо неопластических процессов происходит активация Т-лимфоцитов патологическими дендритными клетками и развитие воспаления [25]. В составе данных инфильтратов часто оказывается значительное число клеток CD1a⁺/CD207⁺ (8% от общего числа), а также эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов, регуляторных Т-клеток. При этом дендритные клетки экспрессируют в большом количестве костимуляторные молекулы Т-клеток и провоспалительные цитокины [26, 27].

Современное представление о патогенезе ГКЛ позволило определить точку приложения таргетной терапии – клетки с мутацией BRAF-V600E. Основной задачей выступает блокада сигнального пути MAPK в патологических дендритных клетках, и к препаратам с таким механизмом действия относятся вемурафениб (способен ингибировать прицельно протеинкиназу BRAF), кобиметиниб (ингибирует MEK1/2), дабрафениб (конкурентно ингибирует RAF-киназу) [10].

Тем не менее по-прежнему сохраняется актуальность дальнейшего изучения патогенеза для нахождения новых терапевтических мишеней. Поиск направлен на альтернативные способы

активации пути MAPK (ведь он задействован в 100% случаев ГКЛ, но мутации – BRAF-V600E, MAP2K1 и др. – выявляются лишь в 80%), а также на препараты, применение которых было бы возможно и при других видах мутаций, приводящих к активации MAPK-пути.

Клиническая картина

Для ГКЛ характерно многообразие клинических проявлений, которые зависят от пораженных органов и степени их поражения. При ограниченной форме заболевания возможно спонтанное выздоровление, в тяжелых случаях часто наблюдается неуклонно быстрое прогрессирование вплоть до летального исхода [28].

Несмотря на вероятность поражения любого органа, можно выделить наиболее частые локализации очагов: кости позвоночника и черепа (60%), легкие (50%), кожный покров (15%), гипопиз/гипоталамус (10%) и лимфатические узлы (5%) [29].

Эозинофильная гранулема (болезнь Таратынова, ограниченная форма) – доброкачественная форма ГКЛ, при которой, как правило, выявляются остеолитические очаги в плоских (более 50% случаев) [30, 31] или длинных трубчатых костях скелета. Предполагают, что участки остеолитического формирования образуются за счет повышенного образования остеокластов, а также гигантских остеокластоподобных многоядерных клеток, которые обнаруживаются в очагах поражения костной ткани в количестве, значительно превышающем норму. Повышенную активность данных клеток можно объяснить высокой концентрацией лигандов рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL), а также интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа. Большинство патологических клеток CD1a⁺ и Т-лимфоцитов, окружающих патологические дендритные клетки, экспрессируют RANKL, что играет ключевую роль в резорбции костной ткани.

Чаще болеют молодые люди и дети, пик заболеваемости приходится между 5 и 10 годами. Эозинофильная гранулема составляет 70–80% от всех случаев ГКЛ у детей [32, 33].

При этой форме достаточно редко поражаются кожа и слизистые оболочки, также имеются единичные описания поражений легких у детей (менее 1% случаев) [34, 35]. Одиночные очаги в костях при ГКЛ встречаются значительно чаще, чем множественные [36]. Наблюдается схожесть поражения костной ткани у детей с ГКЛ с таким у взрослых при множественной миеломе



(характерно преобладание деструктивных поражений в осевом скелете). К наиболее частым симптомам при поражении костей у пациентов с ГКЛ относятся боль, отек над местом повреждения, нередко возникают патологические переломы, но не исключено и бессимптомное течение. Если очаги ГКЛ локализируются в области височной кости, симптомы могут имитировать воспаление среднего уха или сосцевидного отростка, сопровождаясь тугоухостью, вплоть до полной глухоты [30, 33, 36]. Инфильтраты в области верхней и нижней челюстей вызывают патологическую подвижность зубов вследствие деминерализации костей и трудно поддающегося лечению гингивита («синдром слабых зубов») [33, 36]. Патологические переломы верхней или нижней челюсти также весьма распространенный характерный симптом ГКЛ.

Кожные высыпания неспецифичны и наблюдаются при многоочаговом поражении. Обычно высыпания характеризуются возникновением множества папулезных элементов в ретроаурикулярной и перианальной областях. Достаточно часто младенцам ошибочно устанавливают диагноз себорейного дерматита из-за схожести клинической картины. Течение заболевания хроническое, иногда возможна спонтанная ремиссия. Переход в распространенную форму происходит редко. Прогноз благоприятный, частота рецидивов после успешного лечения составляет 16% [33, 37].

Болезнь Абта – Леттерера – Сиве (распространенная форма заболевания с вовлечением органов риска) преимущественно развивается у детей в возрасте от 6 до 24 месяцев, чаще у мальчиков (м/ж = 2:1) [33]. Однако случаи заболевания были описаны во всех возрастных группах, даже у пожилых людей. Наиболее неблагоприятный прогноз у детей в возрасте до 2 лет: в этой группе без лечения уровень смертности может достигать 50%. Заболевание начинается остро, характерно молниеносное течение.

С особым вниманием следует относиться к поражению ЦНС при ГКЛ: помимо необратимого несахарного диабета вследствие формирования специфических инфильтратов в гипоталамо-гипофизарной системе возможно также развитие нейродегенеративного процесса [38, 39]. Это приводит к серьезным инвалидизирующим осложнениям, например, к задержке развития у детей, психомоторным нарушениям в связи с поражением мозжечка и др. Кроме того, возрастает риск смертельного исхода, поскольку инфильтраты или дегенеративный процесс могут возникнуть в стволе головного мозга [40].

На коже отмечаются эритематозно-сквамозные, напоминающие распространенный себорейный дерматит, и эрозивные высыпания, локализованные преимущественно на голове и в крупных складках (рис. 1). В тяжелых случаях высыпания на коже приобретают генерализованный характер, наблюдаются петехиальные кровоизлияния (рис. 2), при этом поражение ладоней и подошв служит неблагоприятным прогностическим признаком [37, 41]. Высыпания также могут быть представлены папулами, в центре которых формируется некроз (рис. 3). Элементы склонны к слиянию, на их поверхности отмечаются плотные серебристо-желтые чешуйки и/или корки, нередко с геморрагическим компонентом. При отторжении корочек обнажаются язвенные дефекты [42].

Летальные исходы чаще всего связаны с развитием дистресс-синдрома при поражении легких, с острой печеночной недостаточностью при поражении печени, инфильтрацией ствола головного мозга, кровотечениями при поражении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Если при первичном обращении пациента выявляется изолированное поражение кожи, необходимо наблюдать за ним в динамике, так как изменения во внутренних органах нередко происходят намного позже. На данный момент нельзя утверждать, что изолированное поражение кожного покрова исключает вовлечение в патологический процесс внутренних органов, даже при многолетнем благоприятном течении патологического процесса, о чем сообщили G. Tuysuz и соавт. в отчете о 25-летнем наблюдении пациентов с диагнозом ГКЛ [43].

У пациентов с поражением легких может развиваться непродуктивный кашель, одышка, боль в области грудной клетки и/или спонтанные рецидивирующие пневмотораксы [35]. Могут поражаться органы риска: ЦНС, костный мозг, щитовидная железа, кости, печень, селезенка. Поражение ЖКТ у детей с данной формой ГКЛ встречается редко, но также ассоциируется с плохим прогнозом [44], проявляется рвотой, болью в животе, трудно купируемой диареей, потерей веса, меленой, в крайне тяжелых случаях может осложниться перфорацией стенок кишечника [45].

В 10% случаев при данной форме ГКЛ наблюдается летальный исход, у трети детей – регресс заболевания, а у остальных – волнообразное течение (в регрессировавших на фоне лечения очагах спустя некоторое время возникает реактивация процесса или образуются новые инфильтраты в других локализациях).



Рис. 1. Ребенок 2 месяцев с диагнозом гистиоцитоза из клеток Лангерганса (болезнь Абта – Леттерера – Сиве). *Status localis*: патологический кожный процесс островоспалительного характера, симметричный, локализован на волосистой части головы и представлен множественными розовыми папулами, поверхность которых покрыта обильными желтыми корками. В центре ряда папул формируются некрозы с геморрагическим компонентом (из личного архива А.В. Молочкова)



Рис. 2. Ребенок 2 месяцев с диагнозом гистиоцитоза из клеток Лангерганса (болезнь Абта – Леттерера – Сиве). *Status localis*: патологический кожный процесс носит островоспалительный характер, распространенный, симметричный, локализован на волосистой части головы, коже туловища, ягодиц, ладонях и стопах, в паховых и подмышечных складках. Высыпания представлены множественными розово-красными лентикулярными папулами, сливающимися в области ягодиц, паховых и подмышечных складках. Поверхность папул в области туловища покрыта обильными желтыми корками с геморрагическим компонентом (из личного архива А.В. Молочкова)



Рис. 3. Ребенок 2 месяцев с диагнозом гистиоцитоза из клеток Лангерганса (болезнь Абта – Леттерера – Сиве). *Status localis*: патологический кожный процесс распространенный, симметричный, носит островоспалительный характер, локализован на коже волосистой части головы, туловища, ягодиц, ладонях и стопах, в паховых и подмышечных складках. Высыпания в области подмышечных впадин представлены вегетирующими, мацерированными, эрозированными бляшками, сливающимися пустулезными элементами (из личного архива А.В. Молочкова)

Примерно у половины пациентов формируются отдаленные осложнения, связанные с нервной, гепатобилиарной, гипоталамо-гипофизарной, опорно-двигательной и другими системами, которые могут беспокоить пациента даже спустя 10 лет от момента установления диагноза ГКЛ. Риск возникновения рецидива заболевания составляет приблизительно 30%, реактивация процесса возможна после 2 лет клинической ремиссии [46].

При **болезни Хэнда – Шуллера – Кристиана** (распространенная форма заболевания без вовлечения органов риска) первые признаки возникают в детском возрасте (чаще от 2 до 6 лет), но заболевание может встречаться во всех возрастных группах [37].

Полиморфное поражение кожи наблюдается примерно в 30% случаев. Патологический кожный процесс представлен эритематозно-папулезными высыпаниями с желтовато-коричневым оттенком. Характерная локализация сыпи – область волосистой части головы и грудины, межлопаточная область. Высыпания могут также располагаться в крупных складках, где отмечают узловатые элементы с изъязвлением на поверхности. Описаны случаи поражения слизистых оболочек ротовой полости и кожи промежности. Реже заболевание выражено диссеминированными эритематозно-сквамозными папулами, похожими

на проявления болезни Абта – Леттерера – Сиве, но в меньшем количестве и без геморрагического компонента. После разрешения элементов сыпи могут образовываться поствоспалительные рубцы [37, 41].

Вовлечение в процесс внутренних органов чаще всего описывается классической триадой: несахарный диабет, связанный со специфическим поражением гипоталамо-гипофизарной системы, остеолитические дефекты кости и экзофтальм. Увеличение в размере патологических инфильтратов гипоталамо-гипофизарной системы и в костях турецкого седла приводит к развитию несахарного диабета, клинически сопровождающегося полиурией и полидипсией. Несахарный диабет – распространенное (до 50% случаев) и потенциально необратимое явление при болезни Хэнда – Шуллера – Кристиана. Манифестация его может произойти спустя годы после или за несколько лет до установления диагноза [37, 41, 47, 48]. Экзофтальм наблюдается приблизительно у 10% пациентов и возникает вследствие поражения костей черепа, а именно периорбитальной области, которое может сопровождаться нарушением зрения вплоть до его полной потери (рис. 4) [30, 41, 46]. Поражение костей наблюдается у 80% пациентов с данной формой заболевания, у трети пациентов мишенью становятся легкие. В процесс могут вовлекаться ребра,

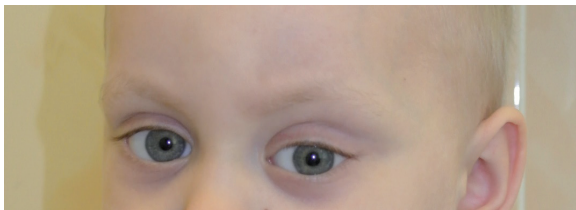


Рис. 4. Ребенок 2,3 года с диагнозом гистиоцитоза из клеток Лангерганса (болезнь Хэнда – Шуллера – Кристиана). Наблюдается формирующийся правосторонний экзофтальм (из личного архива А.В. Молочкова)

лопатки, кости таза. Прогноз более благоприятный, чем при болезни Абта – Леттерера – Сиве, однако, поскольку поражение глазничных, височных, сосцевидных костей ассоциировано с высоким риском развития дегенеративного процесса в ЦНС, стандартной тактикой должно быть длительное динамическое наблюдение (например, при помощи магнитно-резонансного томографического исследования головного мозга) [39].

Диагностика

Установка диагноза ГКЛ нередко сопряжена со значительными трудностями вследствие разнообразной клинической картины и отсутствия международных общепринятых алгоритмов диагностики. Заподозрить ГКЛ следует при выявлении жалоб на боли в костях и жалоб, характерных для несахарного диабета, а также при возникновении характерной сыпи [29]. Золотым стандартом диагностики признано гистологическое исследование патологического очага с иммуногистохимией. Идентификация характерных клеток и наличие маркеров, таких как CD1a и/или CD207 (Langerin), позволяют верифицировать диагноз ГКЛ [23]. Кроме того, в биопсийном материале возможно определение генетической мутации V600E гена *BRAF* методом полимеразной цепной реакции [29]. В ряде случаев рекомендуется позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой для определения оптимального (с точки зрения информативности и безопасности) места взятия биопсии.

Рекомендуемые лабораторные исследования включают общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи. Минимальные требования к инструментальным методам исследования – ультразвуковое исследование органов брюшной полости (особое внимание уделяют размеру и структуре печени и селезенки, оценивают брюшные лимфатические узлы), рентген органов грудной клетки, обзорная рентгенография скелета. Применение

дополнительных лабораторных и инструментальных методов диагностики рекомендуется после определения показаний к ним (например, оценка эндокринного статуса и магнитно-резонансная томография головного мозга у пациентов с полиурией и полидипсией) [29].

Лечение и возможность применения таргетной терапии

Сегодня не существует международного стандартизированного подхода к терапии пациентов с ГКЛ. Активно применяются следующие схемы:

1. При лечении ограниченного поражения кожного покрова назначаются топические глюкокортикостероиды (ГКС) как препараты первой линии, при диффузном поражении – системные ГКС (преднизолон) с винбластином (12 месяцев) [46]. В случае неэффективности препаратов первой линии используют препараты второй линии: метотрексат, 6-меркаптопурин, азатиоприн, талидомид, кладрибин, цитарабин. Возможно назначение ПУВА-терапии, что следует из большого количества сообщений о ее высокой эффективности при рефрактерной форме ГКЛ. При возникшем рецидиве возможно повторное применение ПУВА-терапии. Однако применение ПУВА-терапии имеет ограничения: продолжительность лечения детей старшего возраста сокращена, а детям в возрасте до 12 лет данная терапия вовсе противопоказана из-за большого количества наблюдаемых побочных эффектов.

2. В случае ограниченного поражения костной системы возможны несколько видов деструкции очагов: хирургическое иссечение или применение мехлорэтамину, имихимода и фотодинамической терапии [46]. Если имеются единичные поражения 1 кости, проводят кюретаж с последующим введением кортикостероидов внутрь очага, при количестве очагов более 3 в нескольких костях рекомендуется назначение ГКС с винбластином в качестве системной терапии.

3. Изолированное поражение легких у пациентов с ГКЛ принято лечить системными ГКС (преднизолон). Есть данные об отсутствии рецидивов в течение двухлетнего периода наблюдения после лечения системными ГКС [49]. Кроме того, при резистентных формах ГКЛ оправдано назначение метотрексата, применение которого приводило к полному разрешению высыпаний через 2 месяца от начала терапии. Обращает на себя внимание возможность одновременного применения метотрексата и преднизолона у детей: при данной тактике отмечена хорошая переносимость терапии. Отметим также, что у взрослых после



терапии азатиоприном наблюдали 14-месячный безрецидивный период. Лечение производными витамина А (изотретиноин, ацитретин) в течение 8 месяцев тоже показало отсутствие рецидивов в течение 5-летнего наблюдения [49].

4. При мультисистемной форме заболевания отдают предпочтение винбластину или преднизолону, минимальный курс составляет 12 месяцев. В случае недостаточной эффективности пациентам низкого риска могут быть назначены кладрибин, цитарабин и клофарабин в качестве монотерапии либо в комбинации, пациентам высокого риска – комбинация кладрибина и цитарабина, а также трансплантация стволовых гемопоэтических клеток [49]. Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа и анти-CD1a антитела В пока не вошли в широкую практику, хотя и имеются немногочисленные сообщения об их успешном применении [49].

Ввиду изменений в представлениях о патогенезе заболевания было выдвинуто предположение о возможности применения таргетной терапии ГКЛ. В ряде исследований было показано, что мутация BRAF-V600E связана с более высоким риском развития рефрактерного и рецидивирующего ГКЛ у пациентов как с ограниченной, так и с распространенной формой заболевания. Например, пациенты с BRAF-мутацией имеют более низкую частоту ответа на терапию первой линии винбластином/преднизолоном (78% против 97%) [46]. Учитывая тот факт, что гиперактивация пути MAPK была обнаружена во всех случаях ГКЛ, независимо от выявленных мутаций, таргетная терапия направлена на подавление сигнального пути митоген-активирующей протеинкиназы. В настоящее время на различных этапах исследований находятся следующие таргетные препараты: вемурафениб, дабрафениб (ингибиторы BRAF), траметиниб, кобиметиниб (ингибиторы MEK), сорафениб (ингибитор ARAF). Генно-инженерная биологическая терапия должна быть высокоиндивидуализированной, поскольку мутации BRAF могут быть представлены различными вариантами, а не только BRAF-V600E [46]. Эффективность генно-инженерной биологической терапии в лечении ГКЛ пока оценить сложно, так как исследования ограничены и проводились в основном у взрослых пациентов [46]. Недавнее международное исследование вемурафениба с участием 54 педиатрических пациентов с рефрактерным мультисистемным ГКЛ показало 100% общий ответ (полный ответ в 70% и частичный – в 30% случаев), полученный после 8 недель монотерапии

вемурафенибом (20 мг/кг/день). Однако у 80% пациентов после отмены вемурафениба возникла реактивация ГКЛ. Повторное введение препарата было эффективным у 75% реактивированных пациентов [50]. В предыдущих исследованиях вемурафениба также отмечено, что хотя пациенты достигли отличных показателей ответа, после отмены препарата наблюдались частые рецидивы [51, 52]. Дабрафениб – еще один вариант лечения рефрактерного ГКЛ с высоким риском. Данный препарат представляет собой селективный ингибитор киназы BRAF; как сообщается, он характеризуется лучшей переносимостью по сравнению с вемурафенибом [53]. По данным педиатрического исследования, проведенного в Китае с участием 20 пациентов, у которых была диагностирована рефрактерная форма ГКЛ, общий уровень объективного ответа на монотерапию дабрафенибом составил 65%, а общий уровень контроля заболевания – 75% [54]. Стоит также учитывать тот факт, что при отмене препарата у многих пациентов возникают рецидивы. В связи с этим актуально проведение проспективных исследований, результаты которых ответят на вопросы об оптимальной продолжительности цитостатической таргетной терапии и ее комбинациях с другими методами лечения.

Заключение

Эволюция представлений об этиопатогенезе ГКЛ позволила значительно расширить спектр подходов к диагностике ГКЛ. Несмотря на сохраняющуюся роль морфологических исследований как верифицирующего метода, определение мононуклеарных клеток с характерными мутациями в патологических очагах или периферической крови существенно облегчает установление диагноза при стертой клинической картине или неоднозначных результатах других методов исследований. Необходимо отметить, что молекулярно-генетические исследования за счет своей простоты и невысокой стоимости могут рассматриваться как скрининговые методы и при внедрении в рутинную клиническую практику позволят значительно расширить охват обследуемых пациентов, входящих в группы риска. Своевременное установление диагноза при ГКЛ – одна из важнейших клинических задач с учетом того, что даже при невыраженной симптоматике заболевания, существующего продолжительное время, прогноз может быть неблагоприятным как относительно характера течения ГКЛ, так и формирования необратимых отдаленных осложнений и риска смертельного исхода.



Наряду с расширением диагностических возможностей, новые данные о патогенезе заболевания позволили определить точки приложения таргетной терапии. Такие препараты, как вемурафениб, дабрафениб, траметиниб превосходят по эффективности системные ГКС, классически

применяющиеся при ГКЛ, при этом обладают меньшей токсичностью, что особенно важно для пациентов детского возраста. Препараты могут применяться как основа терапии или использоваться как вторая или третья линия при неэффективности традиционных методов лечения. ☞

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Е.Ф. Хынку, М.К. Монаенкова – поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста; О.Б. Тамразова А.В. Молочков – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; А.В. Таганов – анализ литературы, написание текста, оформление рисунков; М.А. Гуреева

и Г.Э. Баграмова – концепция и дизайн статьи, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

- Emile JF, Abila O, Fraïtag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, Requena-Caballero L, Jordan MB, Abdel-Wahab O, Allen CE, Charlotte F, Diamond EL, Egeler RM, Fischer A, Herrera JG, Henter JI, Janku F, Merad M, Picarsic J, Rodriguez-Galindo C, Rollins BJ, Tazi A, Vassallo R, Weiss LM; Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672–2681. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636.
- Donadieu J, Rolon MA, Pion I, Thomas C, Doz F, Barkaoui M, Robert A, Deville A, Mazingue F, David M, Brauner R, Cabrol S, Garel C, Polak M; French LCH Study Group. Incidence of growth hormone deficiency in pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis: efficacy and safety of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):604–609. doi: 10.1210/jc.2003-030907.
- Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, Chu A, Doberauer C, Fichter J, Haroche J, Kaltsas GA, Makras P, Marzano AV, de Menthon M, Mücke O, Passoni E, Seegenschmiedt HM, Tazi A, McClain KL. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:72. doi: 10.1186/1750-1172-8-72.
- Alston RD, Tatevossian RG, McNally RJ, Kelsey A, Birch JM, Eden TO. Incidence and survival of childhood Langerhans cell histiocytosis in Northwest England from 1954 to 1998. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(5):555–560. doi: 10.1002/pbc.20884.
- Letterer E. Aleukamische Retikulo-lose (ein Beitrag zu den Proliferationserkrankungen des Retikuloendothelialapparates). *Frankfurt Ztschr Pathol*. 1924;30:377. German.
- Aricò M, Haupt R, Russotto VS, Bossi G, Scapaticci S, Danesino C. Langerhans cell histiocytosis in two generations: a new family and review of the literature. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36(2):314–316. doi: 10.1002/1096-911X(20010201)36:2<314::AID-MPO1072>3.0.CO;2-1.
- Siwe SA. Die Reituloendotheliose-ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien. *Z Kinderheilkd*. 1933;55:212–247. German.
- Carstensen H, Ornvold K. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis in children in Denmark, 1975–1989. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21:387–388.
- Haroche J, Arnaud L, Cohen-Aubart F, Hervier B, Charlotte F, Emile JF, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(4):412. doi: 10.1007/s11926-014-0412-0.
- Farber S. The nature of “solitary or eosinophilic granuloma” of bone. *Am J Pathol*. 1941;17:625–626.
- Lichtenstein L. Histiocytosis X; integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. *AMA Arch Pathol*. 1953;56(1):84–102.
- Hamre M, Hedberg J, Buckley J, Bhatia S, Finlay J, Meadows A, Nesbit M, Smithson A, Robison L. Langerhans cell histiocytosis: an exploratory epidemiologic study of 177 cases. *Med Pediatr Oncol*. 1997;28(2):92–97. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(199702)28:2<92::aid-mpo2>3.0.co;2-n.
- McClain K, Jin H, Gresik V, Favara B. Langerhans cell histiocytosis: lack of a viral etiology. *Am J Hematol*. 1994;47(1):16–20. doi: 10.1002/ajh.2830470104.
- Yu RC, Chu C, Buluwela L, Chu AC. Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet*. 1994;343(8900):767–768. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91842-2.
- Lim KPH, Milne P, Poidinger M, Duan K, Lin H, McGovern N, Abhyankar H, Zinn D, Burke TM, Eckstein OS, Chakraborty R, Sengal A, Scull B, Newell E, Merad M, McClain KL, Man TK, Ginhoux F, Collin M, Allen CE. Circulating CD1c+ myeloid dendritic cells are potential precursors to LCH lesion CD1a+CD207+ cells. *Blood Adv*. 2020;4(1):87–99. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000488.
- Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, Kuo FC, Ligon AH, Stevenson KE, Kehoe SM, Garraway LA, Hahn WC, Meyerson M, Fleming MD, Rollins BJ. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010;116(11):1919–1923. doi: 10.1182/blood-2010-04-279083.
- Berres ML, Lim KP, Peters T, Price J, Takizawa H, Salmon H, Idoyaga J, Ruza A, Lupo PJ, Hicks MJ, Shih A, Simko SJ, Abhyankar H, Chakraborty R, Leboeuf M, Beltrão M, Lira SA, Heym KM, Bigley V, Collin M, Manz MG, McClain K, Merad M, Allen CE. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*. 2014;211(4):669–683. doi: 10.1084/jem.20130977.
- Cui L, Zhang L, Ma HH, Wang CJ, Wang D, Lian HY, Li WJ, Zhang Q, Li N, Wang TY, Li ZG, Zhang R. Circulating cell-free BRAF V600E during chemotherapy is associated with prognosis of children with Langerhans cell histiocytosis. *Haematologica*. 2020;105(9):e444–447. doi: 10.3324/haematol.2019.229187.
- Yang SH, Sharrocks AD, Whitmarsh AJ. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. *Gene*. 2013;513(1):1–13. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.033.
- Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2015;126(1):26–35. doi: 10.1182/blood-2014-12-569301.
- Héritier S, Emile JF, Barkaoui MA, Thomas C, Fraïtag S, Boudjemaa S, Renaud F, Moreau A, Peuchmaur M, Chassagne-Clément C, Djoud F, Rigau V, Moshous D, Lambilliotte A,



- Mazingue F, Kebaili K, Miron J, Jeziorski E, Plat G, Aladjidi N, Ferster A, Pacquement H, Galambrun C, Brugières L, Leverger G, Mansuy L, Paillard C, Deville A, Armari-Alla C, Lutun A, Gillibert-Yvert M, Stephan JL, Cohen-Aubart F, Haroche J, Pellier I, Millot F, Lescœur B, Gandemer V, Bodemer C, Lacave R, Hélias-Rodzewicz Z, Taly V, Geissmann F, Donadieu J. BRAF Mutation Correlates With High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and Increased Resistance to First-Line Therapy. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3023–3030. doi: 10.1200/JCO.2015.65.9508.
22. Chakraborty R, Hampton OA, Shen X, Simko SJ, Shih A, Abhyankar H, Lim KP, Covington KR, Trevino L, Dewal N, Muzny DM, Doddapaneni H, Hu J, Wang L, Lupo PJ, Hicks MJ, Bonilla DL, Dwyer KC, Berres ML, Poulikakos PI, Merad M, McClain KL, Wheeler DA, Allen CE, Parsons DW. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. *Blood*. 2014;124(19):3007–3015. doi: 10.1182/blood-2014-05-577825.
23. Berres ML, Allen CE, Merad M. Pathological consequence of misguided dendritic cell differentiation in histiocytic diseases. *Adv Immunol*. 2013;120:127–161. doi: 10.1016/B978-0-12-417028-5.00005-3.
24. Kambouchner M, Basset F, Marchal J, Uhl JF, Hance AJ, Soler P. Three-dimensional characterization of pathologic lesions in pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(11):1483–1490. doi: 10.1164/rccm.2201050.
25. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2020;135(16):1319–1331. doi: 10.1182/blood.2019000934.
26. Bechan GI, Egeler RM, Arcenci RJ. Biology of Langerhans cells and Langerhans cell histiocytosis. *Int Rev Cytol*. 2006;254:1–43. doi: 10.1016/S0074-7696(06)54001-X.
27. Senechal B, Elain G, Jeziorski E, Grondin V, Patey-Mariaud de Serre N, Jaubert F, Beldjord K, Lellouch A, Glorion C, Zerah M, Mary P, Barkaoui M, Emile JF, Boccon-Gibod L, Josset P, Debré M, Fischer A, Donadieu J, Geissmann F. Expansion of regulatory T cells in patients with Langerhans cell histiocytosis. *PLoS Med*. 2007;4(8):e253. doi: 10.1371/journal.pmed.0040253.
28. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R, Egeler RM, Janka G, Micic D, Rodriguez-Galindo C, Van Gool S, Visser J, Weitzman S, Donadieu J; Euro Histo Network. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(2):175–184. doi: 10.1002/pbc.24367.
29. Goyal G, Young JR, Kostner MJ, Tobin WO, Vassallo R, Ryu JH, Davidge-Pitts CJ, Hurtado MD, Ravindran A, Sartori Valinotti JC, Bennani NN, Shah MV, Rech KL, Go RS; Mayo Clinic Histiocytosis Working Group. The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group Consensus Statement for the Diagnosis and Evaluation of Adult Patients With Histiocytic Neoplasms: Erdheim-Chester Disease, Langerhans Cell Histiocytosis, and Rosai-Dorfman Disease. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(10):2054–2071. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.02.023.
30. Morimoto A, Oh Y, Shioda Y, Kudo K, Imamura T. Recent advances in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Int*. 2014;56(4):451–461. doi: 10.1111/ped.12380.
31. Zinn DJ, Chakraborty R, Allen CE. Langerhans Cell Histiocytosis: Emerging Insights and Clinical Implications. *Oncology (Williston Park)*. 2016;30(2):122–132, 139.
32. Ratzinger G, Zelger B. Histiocytoses. In: Plewig G, French L, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, editors. *Braun-Falco's Dermatology*. Berlin – Heidelberg: Springer; 2020.
33. Бутова ЮС, Скрипкина ЮК, Иванова ОЛ. Дерматовенерология: Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 896 с. [Butova YuS, Skripkina YuK, Ivanova OL. [Dermatovenereology: National guidelines. Summary]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 896 p. Russian.]
34. Braier J, Latella A, Balancini B, Castaños C, Rosso D, Chantada G, Ripoli M, Goldberg J. Outcome in children with pulmonary Langerhans cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43(7):765–769. doi: 10.1002/pbc.20112.
35. Ronceray L, Pötschger U, Janka G, Gadner H, Minkov M; German Society for Pediatric Hematology and Oncology, Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem Langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome. *J Pediatr*. 2012;161(1):129–133.e1–3. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.12.035.
36. Khung S, Budzik JF, Amzallag-Bellenger E, Lambilliotte A, Soto Ares G, Cotten A, Boutry N. Skeletal involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Insights Imaging*. 2013;4(5):569–579. doi: 10.1007/s13244-013-0271-7.
37. Ohl L, Mohaupt M, Czeloth N, Hintzen G, Kifard Z, Zwirner J, Blankenstein T, Henning G, Förster R. CCR7 governs skin dendritic cell migration under inflammatory and steady-state conditions. *Immunity*. 2004;21(2):279–288. doi: 10.1016/j.immuni.2004.06.014.
38. Singhi AD, Montgomery EA. Gastrointestinal tract langerhans cell histiocytosis: A clinicopathologic study of 12 patients. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(2):305–310. doi: 10.1097/PAS.0b013e31820654e4.
39. Bhatia P, Singh M, Sharma M, Sharma A, Kakkar N, Radhika S, Trehan A, Bansal D. BRAF V600E mutation in childhood Langerhans cell histiocytosis correlates with multisystem disease and poor survival. *Blood Cells Mol Dis*. 2020;82:102356. doi: 10.1016/j.bcmd.2019.102356.
40. Cohen Aubart F, Idbaih A, Emile JF, Amoura Z, Abdel-Wahab O, Durham BH, Haroche J, Diamond EL. Histiocytosis and the nervous system: from diagnosis to targeted therapies. *Neuro Oncol*. 2021;23(9):1433–1446. doi: 10.1093/neuonc/noab107.
41. Abdellaoui M, Benatiya AI, Bhallil S, Tahri H. Localisation orbitaire de l'histiocytose langerhansienne dans sa forme multiviscérale [Orbital location of multivisceral Langerhans-cell histiocytosis]. *Arch Pediatr*. 2011;18(6):665–668. French. doi: 10.1016/j.arcped.2011.03.018.
42. Morren MA, Vanden Broecke K, Vangeebergen L, Sillevs-Smith JH, Van Den Bergh P, Hauben E, Jacobs S, Van Gool SW. Diverse Cutaneous Presentations of Langerhans Cell Histiocytosis in Children: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(3):486–492. doi: 10.1002/pbc.25834.
43. Tuysuz G, Yildiz I, Ozdemir N, Adaletli I, Kurugoglu S, Apak H, Dervisoglu S, Bozkurt S, Celkan T. Langerhans Cell Histiocytosis: Single Center Experience of 25 Years. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1):e2019035. doi: 10.4084/MJHID.2019.035.
44. Khung S, Budzik JF, Amzallag-Bellenger E, Lambilliotte A, Soto Ares G, Cotten A, Boutry N. Skeletal involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Insights Imaging*. 2013;4(5):569–579. doi: 10.1007/s13244-013-0271-7.
45. Yoon HS, Lee JH, Michlitsch J, Garcia-Carega M, Jeng M. Langerhans Cell Histiocytosis of the Gastrointestinal Tract: Evidence for Risk Organ Status. *J Pediatr*. 2019;212:66–72.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.05.003.
46. Minkov M, Pötschger U, Grois N, Gadner H, Dworak MN. Bone marrow assessment in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(5):694–698. doi: 10.1002/pbc.21227.
47. Marchand I, Barkaoui MA, Garel C, Polak M, Donadieu J; Writing Committee. Central diabetes insipidus as the inaugural manifestation of Langerhans cell histiocytosis: natural history and medical evaluation of 26 children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):E1352–E1360. doi: 10.1210/jc.2011-0513.
48. Prosch H, Grois N, Prayer D, Waldhauser F, Steiner M, Minkov M, Gadner H. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43(5):594–599. doi: 10.1002/pbc.20102.
49. Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: Diagnosis, differential diagnosis, treatment, sequelae, and standardized follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(6):1047–1056. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.060.
50. Egeler RM, van Halteren AG, Hogendoorn PC, Laman JD, Leenen PJ. Langerhans cell histio-



cytosis: fascinating dynamics of the dendritic cell-macrophage lineage. *Immunol Rev.* 2010;234(1):213–232. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00883.x.

51. Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M, Visser J, Hutter C, Sieni E, Kabbara N, Barkaoui M, Miron J, Chalard F, Milne P, Haroche J, Cohen F, Hélias-Rodzewicz Z, Simon N, Jehanne M, Kolenova A, Pagnier A, Aladjidi N, Schneider P, Plat G, Lutun A, Sonntagbauer A, Lehrnbecher T, Ferster A, Efremova V, Ahlmann M, Blanc L, Nicholson J, Lambilliotte A, Boudiaf H, Lissat A, Svojgr K, Bernard F, Elitzur S, Golan M, Evseev D, Maschan M, Idbaih A, Slater O, Minkov M, Taly V, Collin M, Alvarez JC, Emile JF,

Héritier S. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2857–2865. doi: 10.1200/JCO.19.00456.

52. Heisig A, Sörensen J, Zimmermann SY, Schöning S, Schwabe D, Kvasnicka HM, Schwentner R, Hutter C, Lehrnbecher T. Vemurafenib in Langerhans cell histiocytosis: report of a pediatric patient and review of the literature. *Oncotarget.* 2018;9(31):22236–22240. doi: 10.18632/oncotarget.25277.

53. Kolenová A, Schwentner R, Jug G, Simonsch-Klupp I, Kornauth C, Plank L, Horáková J, Bodová I, Sýkora T, Geczová L, Holter W,

Minkov M, Hutter C. Targeted inhibition of the MAPK pathway: emerging salvage option for progressive life-threatening multisystem LCH. *Blood Adv.* 2017;1(6):352–356. doi: 10.1182/bloodadvances.2016003533.

54. Yang Y, Wang D, Cui L, Ma HH, Zhang L, Lian HY, Zhang Q, Zhao XX, Zhang LP, Zhao YZ, Li N, Wang TY, Li ZG, Zhang R. Effectiveness and Safety of Dabrafenib in the Treatment of 20 Chinese Children with BRAFV600E-Mutated Langerhans Cell Histiocytosis. *Cancer Res Treat.* 2021;53(1):261–269. doi: 10.4143/crt.2020.769.

Langerhans cell histiocytosis as a clonal disease of mononuclear phagocyte system

E.F. Khyunku¹ • M.K. Monaenkova² • O.B. Tamrazova² •
A.V. Taganov² • M.A. Gureeva² • G.E. Bagramova² •
A.V. Molochkov^{1,2}

Langerhans cell histiocytosis (LCH) belongs to histiocytic proliferative diseases, which are rare in clinical practice; however they pose significant challenges both for their diagnosis and choice of therapeutic strategies. Histiocytic proliferative diseases are the scope of oncology; nevertheless, at the diagnostic stage the patients are referred to pediatricians or dermatologists. That is why the interdisciplinary interaction of various specialties and common approaches to their classification, diagnosis and treatment are important for the management of patients with histiocytic proliferative disorders.

Accumulation of the studies on the LCH pathophysiology has promoted the development of new diagnostic algorithms and treatment methods. After the fact of MAPK signal pathway activation had been established, the potential target for therapy was identified. Neoplastic nature of LCH has been hypothesized. If confirmed, we can expect actual diagnostic algorithms being elaborated, in

particular, the potential to predict the disease depending on the tumor clone mutation type. The unique characteristics of LCH including proliferate clonality (presumable of neoplastic nature), the disease course with spontaneous regression and frequent relapses and tropism to certain tissues (target organs) make up the grounds for further in-depth studies of the disease.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, MAPK pathway, BRAF-V600E mutation, target therapy for Langerhans cell histiocytosis

For citation: Khyunku EF, Monaenkova MK, Tamrazova OB, Taganov AV, Gureeva MA, Bagramova GE, Molochkov AV. Langerhans cell histiocytosis as a clonal disease of mononuclear phagocyte system. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(7):428–438. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-057.

Received 23 November 2021; revised 1 December 2022; accepted 12 December 2022; published online 16 December 2022

Conflict of interests

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

Authors' contributions

E.F. Khyunku and M.K. Monaenkova, literature search and analysis, data management, text writing; O.B. Tamrazova and A.V. Molochkov, text editing, approval of the final version of the manuscript; A.V. Taganov, literature analysis, text writing, preparation of the figures; M.A. Gureeva and G.E. Bagramova, the paper concept and design, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Evgeniy F. Khyunku – Junior Research Fellow, Department of Dermatovenereology and Dermato-Oncology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4368-8469>

✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (968) 081 12 17.

E-mail: khyunku_ev@mail.ru

Maria K. Monaenkova – Attending Physician, Chair of Dermatovenereology with a Course of Cosmetology, Continuous Medical Education Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8479-1978>. E-mail: marymona@yandex.com

Olga B. Tamrazova – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology with a Course of Cosmetology, Continuous Medical Education Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>. E-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Alexey V. Taganov – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology with a Course of Cosmetology, Continuous Medical Education Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>. E-mail: matis87177@yandex.ru

Marina A. Gureeva – Assistant Professor, Head of Teaching Department, Chair of Dermatovenereology with a Course of Cosmetology, Continuous Medical Education Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8212-6210>. E-mail: marina.gureeva@mail.ru

Gayane E. Bagramova – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology with a Course of Cosmetology, Continuous Medical Education Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>

Anton V. Molochkov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Dermatovenereology and Dermato-Oncology, Postgraduate Training Faculty¹; Head of Chair of Dermatovenereology with a Course of Cosmetology, Continuous Medical Education Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>. E-mail: antmd@yandex.ru

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

² Peoples' Friendship University of Russia; ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russian Federation



Клинические наблюдения

В-клеточная деплеция в лечении истинной пузырчатки: описание двух клинических наблюдений и обзор литературы

Карзанов О.В.¹ • Черняева Е.В.² • Куприянова А.Г.¹ • Молочкова Ю.В.¹ • Зенкевич Е.В.¹ • Молочков А.В.¹

Карзанов Олег Валерьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2461-546X>
✉ 121596, г. Москва, ул. Говорова, 13–43, Российская Федерация. E-mail: dr_karzanov@mail.ru

Черняева Екатерина Валерьевна – канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7589-8033>. E-mail: freeness@yandex.ru

Куприянова Анна Геннадьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения морфологической диагностики отдела онкологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1096-5717>. E-mail: annak2003@bk.ru

Молочкова Юлия Владимировна – д-р мед. наук, руководитель отделения дерматовенерологии, доцент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9021-6494>. E-mail: 79265542544@yandex.ru

Зенкевич Елена Валерьевна – заведующая отделением дерматовенерологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1978-1065>. E-mail: zelen170778@yandex.ru

Молочков Антон Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>. E-mail: antmd@yandex.ru

Пузырчатка представляет собой группу хронических аутоиммунных пузырных дерматозов, в основе которых лежит формирование антител к различным эпидермальным аутоантигенам. Длительное время единственной терапевтической опцией для этого заболевания было пожизненное использование неселективных иммуносупрессивных лекарственных средств, что редко сопровождалось наступлением полной ремиссии, но при этом ассоциировалось с развитием тяжелых побочных реакций. В настоящей статье представлено одно из первых в России описание применения ритуксимаба (таргетный препарат, приводящий к деплеции В-лимфоцитов) при двух вариантах истинной пузырчатки (вульгарной и листовидной), резистентных к стандартной терапии глюкокортикостероидами в сочетании с иммуносупрессивной терапией. Применение ритуксимаба в каждом случае привело к выраженному клиническому эффекту и позволило

провести быстрое снижение доз системной кортикостероидной терапии до поддерживающих. Полученные результаты позволяют предположить возможность применения ритуксимаба при торпидном течении истинной пузырчатки, а также в качестве адъювантной терапии при недостаточной эффективности традиционных методов лечения этого дерматоза.

Ключевые слова: вульгарная пузырчатка, листовидная пузырчатка, ритуксимаб

Для цитирования: Карзанов ОВ, Черняева ЕВ, Куприянова АГ, Молочкова ЮВ, Зенкевич ЕВ, Молочков АВ. В-клеточная деплеция в лечении истинной пузырчатки: описание двух клинических наблюдений и обзор литературы. Альманах клинической медицины. 2022;50(7):439–446. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-050.

Поступила 30.09.2022; доработана 14.12.2022; принята к публикации 21.12.2022; опубликована онлайн 27.12.2022

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

² ООО «Медицинский центр “Даниэль”»; 354340, г. Сочи, ул. Кирова, 56а, Российская Федерация

Пузырчатка представляет собой гетерогенную группу хронических аутоиммунных пузырных дерматозов, поражающих кожу и слизистые оболочки [1]. Заболевание склонно к рецидивированию и в значительной степени влияет на качество

жизни пациентов, а без лечения обычно заканчивается летальным исходом в течение первых полутора-двух лет после дебюта.

Наиболее частым вариантом является вульгарная пузырчатка, ежегодная общемировая заболеваемость которой составляет от 0,76 до 16,1



на 1 000 000 населения в зависимости от географической области и национальной принадлежности [2, 3], при этом чаще заболевание наблюдается у ашкеназских евреев [3, 4]. Это, вероятнее всего, связано с высокой распространенностью в данной популяции генов *HLA-DRB1*04:02*, тогда как вариант *HLA-DQB1*05:03* более характерен для других народностей [5]. Вульгарной пузырчаткой чаще болеют женщины, средний возраст дебюта варьирует в пределах 50–60 лет, при этом имеются редкие сообщения и о детских формах этой болезни [5].

Патогенез пузырчатки связывают с формированием аутоантител класса иммуноглобулина G (IgG) к эпидермальным молекулам адгезии, в первую очередь к основным компонентам десмосом – десмоглеинам 1-го и 3-го типов [1]. Известно и о других интраэпидермальных белках, выступающих в роли аутоантигенов [6], таких как альфа-9-ацетилхолиновый рецептор [7], плакофилин-3, альфа-2 макроглобулин-подобный ингибитор протеазы A2ML1 [4], а также о различных субтипах митохондриальных никотиновых холинергических рецепторов, однако их существование чаще свидетельствует об отличных от вульгарной пузырчатки формах заболевания [6]. Связывание IgG с десмоглеином (или другим аутоантигеном) приводит к утрате кератиноцитами их способности к адгезии (феномен акантолиза) [8, 9], что, в свою очередь, вызывает формирование интраэпидермальных пузырей и возникновение характерной клинической картины. Золотым стандартом диагностики пузырчатки признано патоморфологическое исследование здоровой кожи методом прямой иммунофлуоресценции, позволяющее определить накопление антител класса IgG и C3-фрагмента комплемента в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса. Цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистых оболочек также имеет важное диагностическое значение, поскольку наличие акантолитических клеток – характерный признак пузырчатки. При этом следует помнить, что в отдельных случаях, в особенности в дебюте заболевания, эти клетки могут отсутствовать [10].

С середины прошлого века стандартом лечения пузырчатки считается неселективная иммуносупрессия, достигаемая при постоянном использовании системных глюкокортикостероидов (ГКС), азатиоприна, микофенолата мофетила и метотрексата. Применение этих лекарственных средств значительно улучшило прогноз заболевания и позволило снизить смертность от пузырчатки с 70 до 30% [11]. Однако в большинстве

случаев длительное использование неселективных иммуносупрессантов сопровождается развитием серьезных побочных эффектов (вторичная надпочечниковая и гипоталамо-гипофизарная недостаточность, сахарный диабет, тяжелые инфекции, гипертоническая болезнь, тромбозы и др.), что существенно осложняет ведение таких больных, в том числе негативно сказывается на приверженности терапии [11].

Новым этапом в совершенствовании методов лечения различных аутоиммунных заболеваний стали генно-инженерные лекарственные препараты, специфичные к определенным белкам на поверхности иммунных клеток или к цитокинам, опосредующим различные иммунные реакции [11, 12]. К таким препаратам относится ритуксимаб – химерное моноклональное антитело к антигену CD20, расположенному на поверхности В-лимфоцитов. Изначально ритуксимаб был одобрен для лечения больных CD20-положительными неходжкинскими лимфомами и хроническим лимфолейкозом [13], а впоследствии стал с успехом использоваться в терапии тяжелых форм серопозитивного ревматоидного артрита и аутоиммунных васкулитов [12]. Механизм действия ритуксимаба основан на деплеции CD20-положительных лимфоцитов, опосредуемой антителозависимой клеточной цитотоксичностью, комплементзависимой цитотоксичностью, антителозависимым фагоцитозом и индукцией апоптоза. И если в случае лимфопролиферативного заболевания терапевтический эффект ритуксимаба основан на прямом цитотоксическом действии в отношении злокачественных CD20-положительных клеток, то при аутоиммунной патологии его положительное действие реализуется путем постепенного истощения пула антителопродуцирующих клеток (за счет деплеции пре-В-лимфоцитов и зрелых В-лимфоцитов) и нарушения процесса презентации аутоантигенов Т-лимфоцитам-эффекторам [14].

Ввиду относительно редкой встречаемости пузырчатки опыт применения ритуксимаба у таких больных во всем мире долгое время ограничивался разрозненными клиническими описаниями отдельных случаев, что не позволяло сделать однозначных выводов об эффективности и безопасности препарата в соответствии с современными стандартами доказательной медицины. Одной из первых таких публикаций стала работа T. Salopek и соавт. (2002), в которой приведен опыт использования ритуксимаба в качестве терапии спасения у молодой пациентки с тяжелейшим



течением вульгарной пузырчатки, практически полным поражением поверхности кожи, осложненным развитием сепсиса и полиорганной недостаточности [15]. Первоначальная низкодозная системная терапия ГКС (0,5 мг/кг/сут) и азатиоприном (1 мг/кг/сут) была неэффективна, как и последующие попытки улучшить состояние с помощью пульс-терапии метилпреднизолоном (до 1000 мг/сут), высокими дозами азатиоприна (до 3 мг/кг/сут), микофенолата мофетила, циклофосфамида, введения внутривенного иммуноглобулина и сеансов плазмафереза. Спустя 6 месяцев лечения пациентка все еще находилась в условиях ожогового центра в состоянии крайней тяжести, с обширным поражением кожи и слизистых, существовавшим на фоне рецидивирующего сепсиса. На 282-й день госпитализации ей была выполнена первая инфузия ритуксимаба в дозе 375 мг/м². В общей сложности больная получила 4 инфузии этого препарата с интервалом в 7 дней и еще 2 инфузии с интервалами 20–28 дней, при этом клинически видимое улучшение состояния, в том числе со стороны кожи, наблюдалось уже после третьего введения. Авторы статьи отмечают, что процесс реэпителизации был долгим, и лишь к 92-му дню после 6-го введения ритуксимаба (то есть фактически через 162 дня от момента первой инфузии) 95% BSA кожи реэпителизировалась [15].

В последующие годы было опубликовано несколько десятков подобных клинических наблюдений, в которых ритуксимаб использовался в различных режимах: например, по онкологическому протоколу в дозах 375 мг/м² в виде 4 еженедельных инфузий [16–18], или по схеме, применяемой для лечения ревматоидного артрита, согласно которой ритуксимаб вводится двукратно с интервалом в 14 дней в фиксированной дозе 1000 мг [19]. В 2017 г. медицинской общестvenности были представлены данные первого проспективного многоцентрового открытого исследования французской группы по изучению аутоиммунных заболеваний кожи, в котором выполнено сравнение эффективности и безопасности применения ритуксимаба в дозе 1000 мг (2 инфузии с интервалом в 14 дней) в комбинации с преднизолоном и стандартной терапии преднизолоном и плацебо [20]. Было показано, что спустя 24 недели от начала лечения 89% пациентов группы ритуксимаба достигли ремиссии по сравнению с 34% в группе терапии преднизолоном ($p < 0,0001$), при этом большая частота тяжелых нежелательных явлений также наблюдалась в группе приема преднизолона (53 события

у 29 пациентов). Результаты этого исследования легли в основу регистрации ритуксимаба по показанию «вульгарная пузырчатка» в США (2018) и Европейском союзе (2019).

Ниже приводим два клинических примера использования ритуксимаба у пациентов с вульгарной пузырчаткой, которые получали лечение в дерматовенерологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) в период с декабря 2020 по май 2021 г. Отметим, что это одно из первых описаний применения ритуксимаба при истинной пузырчатке в отечественной научной литературе [21].

Клиническое наблюдение 1

Пациентка 32 лет с неотягощенным соматическим анамнезом, социально благополучная, была госпитализирована в дерматовенерологическое отделение МОНИКИ в декабре 2020 г. Из анамнеза известно, что диагноз вульгарной пузырчатки установлен клинически около 2 лет назад по месту жительства, рекомендован прием ГКС, от использования которых пациентка вскоре отказалась, применяла эпизодически. Основной жалобой в начале заболевания было наличие в полости рта эрозий и налета, кожные проявления в этот период отсутствовали. Обследована в отношении наличия антител к десмоглеину 1 и 3, титр их был ниже пороговых. Биопсия не выполнялась. В течение 2 месяцев, предшествовавших настоящей госпитализации, состояние прогрессивно ухудшалось: возникло ограничение открывания рта, сухость и болезненность слизистой, присоединилось поражение конъюнктивы, слизистой наружных половых органов, на коже появились обильные высыпания.

При поступлении состояние тяжелое, субфебрильно лихорадит, площадь поражения кожи превышает 70%, вовлечены все видимые слизистые. Кожный процесс представлен обширными эрозиями, локализованными на коже лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей. На коже туловища и конечностей множественные пузыри с дряблой покрывкой, серозно-геморрагическим содержимым, в области спины склонные к слиянию и образующие обширные участки отслойки эпидермиса по типу «мокрой простыни». Симптом Никольского резко положительный. Красная кайма губ покрыта сплошной гнойно-геморрагической коркой с точечным кровотечением. Открывание рта резко ограничено (максимальное открытие 1,5–2,0 см), на языке белый налет, по бокам видны вдавления от зубов, единичные эрозии с серо-белыми пленками, гнойное отделяемое. Слизистая полости носа, доступная осмотру, в геморрагических корках. Веки отечны и эрозированы, с гнойными корками на поверхности, конъюнктивя ярко гиперемирована, обильное гнойное



отделяемое из обоих глаз. На слизистой половых органов обширные эрозии без признаков эпителизации.

Спустя 3 дня от начала госпитализации, несмотря на проводимую терапию (преднизолон 100 мг/сут, инфузионная, антибактериальная терапия, посиндромное лечение), тяжесть состояния больной значительно выросла, возникли обширные области отслойки эпидермиса, сформировались крупные мокнущие эрозивные поверхности. В лабораторных анализах отмечалась гипопротейнемия, гипоальбуминемия, значительное повышение фибриногена и С-реактивного белка (СРБ), нейтропения и лимфопения, протеинурия, явления метаболического ацидоза. Выполнено иммуноморфологическое исследование биоптата здоровой кожи методом иммунофлуоресценции, в результате чего выявлена четкая линейная фиксация IgG в межклеточной связывающей субстанции базального, шиповатого и зернистого слоев эпидермиса, очаговая фиксация С3-фрагмента комплемента в межклеточной связывающей субстанции базального слоя. При исследовании сыворотки крови определялось высокое содержание антител к десмоглеину 3 (> 200 ед/мл).

В связи с тяжестью состояния пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где получала пульс-терапию ГКС (1000 мг/сут), антибактериальную и посиндромную терапию, плазмаферез. На фоне проводимого лечения состояние больной удалось стабилизировать, формирование новых пузырей прекратилось, однако в последующие 2 месяца сохранялись обширные мокнущие эрозивные поверхности без тенденции к эпителизации.

На 55-й день от момента госпитализации в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии пациентке была выполнена первая инфузия препарата ритуксимаб в дозе 1000 мг. С целью профилактики развития инфузионных реакций – известного грозного осложнения первых введений ритуксимаба – была произведена премедикация по стандартной схеме, инфузию больная перенесла удовлетворительно. Второе введение ритуксимаба в той же дозе выполнено спустя 14 дней и не сопровождалось развитием побочных явлений.

Приблизительно на 3-й неделе от момента первой инфузии ритуксимаба состояние кожи больной заметно улучшилось: большинство мелких и средних эрозий эпителизировалось, сформировались множественные гиперпигментированные поствоспалительные пятна различного размера. Сохранялись обширные сухие эрозии на боковых поверхностях шеи, спине, коже нижних конечностей, при этом края эрозий сузились, симптом Никольского отрицательный. Явления блефароконъюнктивита и эрозивного поражения слизистой носа и половых органов полностью купировались, красная кайма губ очистилась

от корок и эпителизировалась. На слизистой полости рта сохранялись сероватые налеты, наблюдалась реэпителизация существовавших прежде эрозий. В отношении лабораторных показателей у больной сохранялась анемия (гемоглобин 97 г/л, эритроциты $3,5 \times 10^9$ /л), уровень лимфоцитов нормализовался, протеинурия купировалась. Сохранялось выраженное повышение СРБ (94,3 г/л), фибриногена (7,8 г/л), скорости оседания эритроцитов (73 мм/ч).

Вплоть до конца апреля 2021 г. терапия ГКС продолжалась в дозе 85 мг/сут, после чего было инициировано постепенное снижение дозы преднизолона. На 112-й день от начала госпитализации пациентка была переведена на амбулаторный этап лечения, при этом состояние ее кожи продолжало медленно улучшаться.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка 23 лет поступила в дерматовенерологическое отделение МОНИКИ в декабре 2020 г. Из анамнеза известно, что пациентка страдала хроническим тонзиллитом и хронической экземой. Первые признаки настоящего заболевания возникли приблизительно 7 месяцев назад, когда на фоне сильного эмоционального стресса на коже лица и волосистой части головы появились зудящие высыпания, в течение летних месяцев процесс принял генерализованный характер. С диагнозом «себорейный дерматит» получала лечение по месту жительства (антигистаминные препараты, глюконат кальция, топические ГКС, салициловая мазь, витаминотерапия), которое не сопровождалось каким-либо положительным эффектом. Самостоятельно начала использовать мазь с кальципотриолом с кратковременным улучшением, при этом после отмены этого препарата развилось выраженное обострение кожного процесса с появлением новых элементов на коже волосистой части головы (ВЧГ), лица, спины и конечностей.

При поступлении состояние средней тяжести, не лихорадит. Патологический кожный процесс имеет подостровоспалительный, распространенный, симметричный характер. Локализуется на коже волосистой части головы, лица, спины и верхних конечностей. Представлен множественными поверхностными эрозиями размерами от 0,5 до 8 см с серозно-гнойными плотно сидящими корками на поверхности. Симптом Никольского отрицательный. Видимые слизистые без патологических изменений.

При обследовании у больной выявлено повышенное содержание антистрептолизина-О (276,3 Ед/мл), ревматоидного фактора (13,8 мг/л), незначительное повышение уровня лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов, относительная лимфопения, следы белка в моче.

При иммуноморфологическом исследовании кожи была обнаружена линейная фиксация IgG



в межклеточной склеивающей субстанции шиповатого и зернистого слоев, дискретная – в базальном слое эпидермиса. Кроме того, визуализировались очаговые отложения С3-компонента комплемента в межклеточной связывающей субстанции базального и шиповатого слоев эпидермиса.

По совокупности клинических и лабораторных методов исследования у пациентки установлен диагноз впервые выявленной листовидной пузырчатки. Иницирована системная терапия ГКС (преднизолон 100 мг/сут), местное лечение, на фоне чего значительного улучшения в состоянии больной не наблюдалось. В течение 2 месяцев на фоне приема преднизолона в сочетании с метотрексатом (25 мг/нед) полной ремиссии достигнуть не удалось. Сохранились эрозии на волосистой части головы и коже лица. Тем не менее была предпринята попытка постепенного снижения дозы ГКС (до 60 мг/сут), однако появились свежие эрозии на коже лица.

Ввиду отсутствия положительной динамики от проводимого лечения, в марте 2021 г. пациентке была выполнена первая инфузия ритуксимаба в дозе 1000 мг. Несмотря на соблюденный стандартный алгоритм премедикации, у больной наблюдалось развитие легкой инфузионной реакции в виде выраженной гиперемии кожи и тахикардии.

К моменту выполнения второй инфузии ритуксимаба (через 2 недели) состояние кожи значительно улучшилось: свежие высыпания отсутствовали, отмечалась медленная эпителизация и сокращение эрозий в размерах. Отмечалась нормализация показателей клинического анализа крови, снижение уровня СРБ до 0,45 г/л.

Спустя месяц от начала лечения зафиксирована полная эпителизация эрозий. Больная выписана для продолжения лечения на амбулаторном этапе, доза метилпреднизолона при выписке снижена до 44 мг/сут с рекомендацией по ее дальнейшему постепенному снижению.

Обсуждение

В настоящей статье приведены два случая эффективного применения ритуксимаба с целью терапии тяжелого рефрактерного течения пузырчатки у молодых женщин. Поскольку непосредственного действия на плазматические клетки данный препарат не оказывает, снижение уровня антител в случае его применения связано с истощением популяции В-клеток. Ранее было показано, что основным механизмом индуцированного ритуксимабом истощения В-лимфоцитов является антителозависимая клеточная цитотоксичность [22]. Это позволяет предположить, что различия в скорости наступления клинического эффекта

у конкретных пациентов объясняются не только длительностью течения основного патологического процесса и наличием сопутствующих заболеваний, но и выраженным полиморфизмом Fcγ-рецепторов (FcγR), экспрессированных на эффекторных клетках. Неоднородность рецепторов, вероятнее всего, оказывает существенное влияние на эффективность проявления антителозависимой клеточной цитотоксичности [23, 24] и, как следствие, приводит к значительной вариабельности истощения пула В-клеток. К настоящему моменту в семействе рецепторов человеческого IgG обнаружено несколько активирующих подтипов (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIC и FcγRIIA), один ингибирующий (FcγRIIB), а также один рецептор с неясными пока функциями (FcγRIIB). Свойства данных рецепторов даже в пределах подтипов существенно разнятся. R. Jefferis и J. Lund показали, что не только специфичность, но и аффинность различных подтипов FcγR определяют биологическую активность антител [25]. В частности, именно низкоаффинные FcγR наиболее подходят для того, чтобы антитела могли эффективно модулировать клеточную реакцию во время формирования адаптивного иммунного ответа, поскольку *in vivo* именно низкоаффинные рецепторы более доступны для иммунных комплексов, которые образуются локально в данный момент времени против данного антигена. При этом высокоаффинные FcγR очень прочно связаны со специфическими антителами и, следовательно, задействованы значительно меньше. К таким активирующим низкоаффинным FcγR относятся прежде всего FcγRIIA и FcγRIIA. Авторы предположили, что различия аффинности и специфичности Fcγ-рецепторов могут объяснять наличие зависимости течения заболевания от выраженности полиморфизма данного типа рецепторов. Полиморфизм FcγRIIA (158V/F), например, ассоциирован с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом [25].

Значение полиморфизма Fc-рецепторов было показано при иммунотерапии анти-CD20-антителами В-клеточной неходжкинской лимфомы. Установлено, что механизм истощения В-лимфоцитов зависит от аффинности FcγR [26]. Японские исследователи, изучавшие сродство Fcγ-рецепторов к ритуксимабу у пациентов с АВО-несовместимой трансплантацией печени от живого донора, обнаружили, что однонуклеотидный полиморфизм (англ. single nucleotide polymorphism, SNP) рецепторов существенно влияет на степень истощения пула В-клеток и, возможно, выступает предрасполагающим



фактором для инфекционных осложнений после АВО-несовместимой трансплантации печени. Эффективность воздействия ритуксимаба на В-клетки более выражена у индивидуумов с FcγGR2A [131H/H], чем с FcγGR2A [131H/R или R/R]. При этом более высокую частоту инфекционных осложнений после проведенной терапии анти-CD20 отмечали у реципиентов с FcγGR2A [131H/H] [27].

Различия в клинической эффективности ритуксимаба не исчерпываются антителозависимой клеточной цитотоксичностью. Важную роль, как указывалось выше, играет индуцирование комплементзависимой цитотоксичности, антителозависимого фагоцитоза и апоптоза. Так, при лечении рака кожи некоторые авторы отдают пальму первенства именно антителозависимому фагоцитозу, поскольку тканевые макрофаги являются резидентными клетками верхних отделов дермы [28]. В ряде случаев, когда монотерапия ритуксимабом оказывается малоэффективна, для достижения наилучшего клинического эффекта применяют комбинированные схемы лечения. При лечении системной красной волчанки в данном качестве применяют белимумаб – человеческое моноклональное антитело, которое ингибирует связывание В-лиганда с его рецепторами, и эпратузумаб – моноклональное антитело, направленное к поверхностным антигенам В-клеток CD22 [29].

С учетом вышесказанного можно предположить, что использование ритуксимаба в дерматологической практике получит широкое распространение при стероидрезистентных формах пузырчатки. Однако для разработки наиболее эффективных терапевтических схем и возможных комбинаций анти-CD20 с другими препаратами необходимо дальнейшее накопление опыта.

Заключение

Несмотря на наличие консенсуса специалистов в вопросах терапии всех форм истинной

пузырчатки, вопрос терапевтической тактики устойчивых к традиционной терапии форм заболевания остается дискуссионным. В этом отношении описанные нами клинические наблюдения представляют очевидный научный и практический интерес, поскольку в одном из них ритуксимаб использовался в качестве терапии спасения, в другом – у больной с менее тяжелой формой болезни, в основном по причине недостаточной эффективности стандартного лечения.

Безусловно, немаловажным лимитирующим фактором приведенных нами описаний следует признать относительно короткий период наблюдения за больными после проведения курса терапии ритуксимабом. Тем не менее зафиксированная нами положительная динамика патологического кожного процесса напрямую коррелирует с опубликованными ранее в зарубежной медицинской литературе сведениями и дает надежду на благоприятный исход лечения [30, 31]. Так, в рандомизированном клиническом исследовании аутоиммунных заболеваний кожи RITUX3 использование ритуксимаба в дозе 1000 мг в виде 2 инфузий с интервалом в 14 дней характеризовалось наступлением полной ремиссии у абсолютного большинства больных спустя 6 месяцев от начала лечения, при этом у 60% пациентов использование системных ГКС к этому сроку было полностью прекращено [20].

Резюмируя вышеизложенное, отметим: применение ритуксимаба в терапии пузырчатки – новый и высокоперспективный метод лечения этого тяжелого, до недавнего времени фатального аутоиммунного заболевания. Вполне вероятно, что в ближайшем будущем существующие стандарты терапии, в том числе рекомендации по пожизненному использованию системных ГКС и других неселективных иммунодепрессантов у этой популяции больных, будут в значительной степени пересмотрены. ☞

Дополнительная информация

Согласие пациентов

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

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

О.В. Карзанов – анализ клинических данных, анализ литературы, написание текста; Е.В. Черняева – поиск литературы, написание текста; А.Г. Куприянова – анализ клинических данных, редактирование текста; Ю.В. Молочкова и А.В. Молочков – концепция и дизайн статьи, редактирование текста; Е.В. Зенкевич – сбор клинического материала, написание клинических разделов текста статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



Литература / References

1. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, Amagai M. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17026. doi: 10.1038/nrdp.2017.26.
2. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974;38(3):382–387. doi: 10.1016/0030-4220(74)90365-x.
3. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: Differences in epidemiology and mortality. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(9):1095–1099. doi: 10.2340/00015555-2706.
4. Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol*. 1980;116(9):1035–1037. doi: 10.1001/archderm.1980.01640330073017.
5. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018;66(2):255–270. doi: 10.1007/s12026-018-8986-7.
6. Sinha AA, Sajda T. The Evolving Story of Autoantibodies in Pemphigus Vulgaris: Development of the "Super Compensation Hypothesis". *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:218. doi: 10.3389/fmed.2018.00218.
7. Vu TN, Lee TX, Ndoye A, Shultz LD, Pittelkow MR, Dahl MV, Lynch PJ, Grando SA. The pathophysiological significance of nondesmoglein targets of pemphigus autoimmunity. Development of antibodies against keratinocyte cholinergic receptors in patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol*. 1998;134(8):971–980. doi: 10.1001/archderm.134.8.971.
8. Paolino G, Didona D, Magliulo G, Iannella G, Didona B, Mercuri SR, Moliterni E, Donati M, Ciofalo A, Granata G, Ranuzzi P, Falasca V, Calvieri S. Paraneoplastic Pemphigus: Insight into the Autoimmune Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2532. doi: 10.3390/ijms18122532.
9. Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):1–25. doi: 10.1007/s12016-017-8662-z.
10. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leyboldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM, Komorowski L, Luo J, Cabral-Marques O, Hammers CM, Lindstrom JM, Lamprecht P, Fischer A, Riemekasten G, Tersteeg C, Sondermann P, Rapoport B, Wandinger KP, Probst C, El Beidaq A, Schmidt E, Verkman A, Manz RA, Nimmerjahn F. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. *Front Immunol*. 2017;8:603. doi: 10.3389/fimmu.2017.00603.
11. Кубанова АА, Карамова АЭ, Кубанов АА. Поиск мишеней для таргетной терапии аутоиммунных заболеваний в дерматологии. *Вестник РАМН*. 2015;70(2):159–164. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1308. [Kubanova AA, Karamova AE, Kubanov AA. [Future therapeutic targets in management of autoimmune skin diseases]. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(2):159–164. Russian. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1308.]
12. Tavakolpour S. Anti-interleukin and associated receptors monoclonal antibodies therapy in autoimmune diseases. *Receptors and Clinical Investigation*. 2016;(3):e1173. doi: 10.14800/rci.1173.
13. Grillo-López AJ, White CA, Varns C, Shen D, Wei A, McClure A, Dallaire BK. Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Semin Oncol*. 1999;26(5 Suppl 14):66–73.
14. Bergantini L, d'Alessandro M, Cameli P, Vitri L, Vagaggini C, Perrone A, Sestini P, Frediani B, Bargagli E. Effects of rituximab therapy on B cell differentiation and depletion. *Clin Rheumatol*. 2020;39(5):1415–1421. doi: 10.1007/s10067-020-04996-7.
15. Salopek TG, Logsetty S, Tredget EE. Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recalcitrant, life-threatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(5):785–788. doi: 10.1067/mjd.2002.126273.
16. Marzano AV, Fanoni D, Venegoni L, Berti E, Caputo R. Treatment of refractory pemphigus with the anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Dermatology*. 2007;214(4):310–318. doi: 10.1159/000099591.
17. Wenzel J, Bauer R, Bieber T, Tüting T. Successful rituximab treatment of severe pemphigus vulgaris resistant to multiple immunosuppressants. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(2):185–186. doi: 10.1080/00015550410024111.
18. Antonucci A, Negosanti M, Tabanelli M, Varotti C. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab): five cases. *J Dermatolog Treat*. 2007;18(3):178–183. doi: 10.1080/09546630701286110.
19. Leshem YA, Hodak E, David M, Anhalt GJ, Mimouni D. Successful treatment of pemphigus with biweekly 1-g infusions of rituximab: a retrospective study of 47 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(3):404–411. doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.010.
20. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, Caillot F, Golinski ML, Labeille B, Picard-Dahan C, Paul C, Richard MA, Bouaziz JD, Duvert-Lehembre S, Bernard P, Caux F, Alexandre M, Ingen-Housz-Oro S, Vabres P, Delaporte E, Quereux G, Dupuy A, Debarbieux S, Avenel-Audran M, D'Incan M, Bedane C, Bénétou N, Jullien D, Dupin N, Misery L, Machet L, Beylot-Barry M, Dereure O, Sassolas B, Vermeulen T, Benichou J, Musette P; French study group on autoimmune bullous skin diseases. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389(10083):2031–2040. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30070-3.
21. Мурашкин НН, Опрятин ЛА, Василенко АА, Амбарчян ЭТ, Епишев РВ, Материкин АИ, Иванов РА. Ритуксимаб в лечении ребенка с вульгарной пузырчаткой: клиническое наблюдение. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(5):407–413. doi: 10.15690/vsp.v21i5.2456. [Murashkin NN, Opryatin LA, Vasilenko AA, Ambarchian ET, Epishev RV, Materiikin AI, Ivanov RA. [Rituximab in the Management of a Child with Pemphigus Vulgaris: Case Study]. *Current Pediatrics*. 2022;21(5):407–413. Russian. doi: 10.15690/vsp.v21i5.2456.]
22. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med*. 2000;6(4):443–446. doi: 10.1038/74704.
23. Bruhns P, Iannascoli B, England P, Mancardi DA, Fernandez N, Jorieu S, Daëron M. Specificity and affinity of human Fcγ receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses. *Blood*. 2009;113(16):3716–3725. doi: 10.1182/blood-2008-09-179754.
24. Bruhns P. Properties of mouse and human IgG receptors and their contribution to disease models. *Blood*. 2012;119(24):5640–5649. doi: 10.1182/blood-2012-01-380121.
25. Jefferis R, Lund J. Interaction sites on human IgG-Fc for Fcγ receptors: current models. *Immunol Lett*. 2002;82(1–2):57–65. doi: 10.1016/s0165-2478(02)00019-6.
26. Taylor RP, Lindorfer MA. Immunotherapeutic mechanisms of anti-CD20 monoclonal antibodies. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(4):444–449. doi: 10.1016/j.coi.2008.05.011.
27. Sakai H, Tanaka Y, Tazawa H, Shimizu S, Verma S, Ohira M, Tahara H, Ide K, Ishiyama K,



- Kobayashi T, Onoe T, Ohdan H. Effect of Fc-γ receptor polymorphism on rituximab-mediated B cell depletion in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation. *Transplant Direct*. 2017;3(6):e164. doi: 10.1097/TXD.0000000000000683.
28. Lehmann B, Biburger M, Brückner C, Ipsen-Escobedo A, Gordan S, Lehmann C, Voehring-er D, Winkler T, Schaft N, Dudziak D, Sirbu H, Weber GF, Nimmerjahn F. Tumor location

- determines tissue-specific recruitment of tumor-associated macrophages and antibody-dependent immunotherapy response. *Sci Immunol*. 2017;2(7):eaah6413. doi: 10.1126/sciimmunol.aah6413.
29. Looney RJ. B cell-targeted therapies for systemic lupus erythematosus: an update on clinical trial data. *Drugs*. 2010;70(5):529–540. doi: 10.2165/11535420-000000000-00000.

30. Costan VV, Popa C, Hâncu MF, Porumb-An-dreș E, Toader MP. Comprehensive review on the pathophysiology, clinical variants and management of pemphigus (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(5):1335. doi: 10.3892/etm.2021.10770.
31. Lim YL, Bohelay G, Hanakawa S, Muesette P, Janela B. Autoimmune pemphigus: Latest advances and emerging therapies. *Front Mol Biosci*. 2022;8:808536. doi: 10.3389/fmolb.2021.808536.

B-cell depletion in the treatment of pemphigus: two clinical cases and literature review

O.V. Karzanov¹ • E.V. Chernyaeva² • A.G. Kupriyanova¹ • Yu.V. Molochkova¹ • E.V. Zenkevich¹ • A.V. Molochkov¹

Pemphigus presents a group of chronic autoimmune bullous skin disorders with well-known clinical signs, which pathophysiology is mediated by antibodies to various epidermal self-antigens. For a long time, the only therapeutic option for this disease was the lifelong use of non-selective immunosuppressive agents limited by high rate of severe adverse reactions. The article presents two clinical cases of rituximab use (a targeted agent leading to B-cell depletion) in patients with pemphigus (vulgaris and foliaceus) who were previously resistant to high-dose steroid therapy. Treatment with rituximab lead to response and allowed to decrease the prednisone dose in both cases. These results confirm that rituximab can be

successfully used in pemphigus as adjuvant therapy if conventional agents for this dermatosis are ineffective.

Key words: pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, rituximab

For citation: Karzanov OV, Chernyaeva EV, Kupriyanova AG, Molochkova YuV, Zenkevich EV, Molochkov AV. B-cell depletion in the treatment of pemphigus: two clinical cases and literature review. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(7):439–446. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-050.

Received 30 September 2022; revised 14 December 2022; accepted 21 December 2022; published online 27 December 2022

Informed consent statement

The patients have voluntarily signed their informed consent to the publication of their personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

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

Authors' contributions

O.V. Karzanov, clinical data analysis, literature analysis, text writing; E.V. Chernyaeva, literature search, text writing; A.G. Kupriyanova, clinical data analysis, text editing; Yu.V. Molochkova and A.V. Molochkov, the paper concept and design, text editing; E.V. Zenkevich, clinical data collection, the case description writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Oleg V. Karzanov – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Dermatovenereology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2461-546X> ✉ Ul. Govorova 13–43, Moscow, 121596, Russian Federation. E-mail: dr_karzanov@mail.ru

Ekaterina V. Chernyaeva – MD, PhD, Dermatovenereologist²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7589-8033>. E-mail: freeness@yandex.ru

Anna G. Kupriyanova – MD, PhD, Leading Research Fellow, Morphological Diagnostics Unit, Department of Oncology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1096-5717>. E-mail: annak2003@bk.ru

Yulia V. Molochkova – MD, PhD, Head of Department of Dermatovenereology; Associate Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermato-Oncology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9021-6494>. E-mail: 79265542544@yandex.ru

Elena V. Zenkevich – Head of Department of Dermatovenereology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1978-1065>. E-mail: zelen170778@yandex.ru

Anton V. Molochkov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Dermatovenereology and Dermato-Oncology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>. E-mail: antmd@yandex.ru

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

²Daniel Medical Center; ul. Kirova 56a, Sochi, 354340, Russian Federation



Клинические наблюдения

Псориаз складок: диагностическая ценность дерматоскопического исследования, опыт применения комбинированного топического препарата (серия клинических наблюдений)

Хлебникова А.Н.¹

Хлебникова Альбина Николаевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (903) 102 96 96.
E-mail: alb9696@yandex.ru

Актуальность. Инверсный псориаз, характеризующийся наличием высыпаний в складках кожи, встречается у 12–36% больных псориазом в Европейском регионе. При изолированном поражении складок он может имитировать ряд дерматозов, имеющих ту же локализацию. При проведении дифференциального диагноза все чаще используются неинвазивные методы, в том числе дерматоскопия. Учитывая теплую влажную среду в кожных складках, благоприятную для развития вторичной инфекции, рекомендуется при инверсном псориазе наряду с топическими глюкокортикостероидами и аналогами витамина D₃ использовать топические антибактериальные и антисептические средства.

Материал и методы. Проанализированы результаты обследования и лечения 15 больных псориазом крупных складок, поступивших в дерматологический стационар. Всем пациентам проводили дерматоскопическое исследование с использованием автоматизированной системы FotoFinder при увеличении в 20 раз. Пациенты получали десенсибилизирующие средства, гепатопротекторы, витамины группы В. На высыпания в области складок рекомендовали комбинированный топический препарат, содержащий мометазона фуруат (0,5 мг), гентамицина сульфат (1 мг), эконазола нитрат (10 мг), декспантенол (50 мг). Критерием эффективности терапии считали снижение индекса M-PASI на 75% и более, результаты оценивали на 7-й и 14-й день лечения.

Результаты. При дерматоскопическом исследовании очагов вульгарного псориаза во всех случаях на ярко-красном или красно-розовом фоне наблюдали точечные сосуды, имеющие равномерное распределение, чешуйки белого цвета, расположенные диффузно по всей визуализируемой поверхности. В очагах в складках на розовом или красном фоне отмечали равномерное распределение точечных сосудов, белые чешуйки, которые располагались либо отдельными очагами, либо по периферии

визуализируемых областей, в отдельных бляшках наблюдали участки эрозирования, в одном случае – геморрагии. При морфологическом исследовании биопсийного материала у всех больных с изолированным поражением складок (n=5) был подтвержден псориаз. Положительная динамика в результате лечения отмечалась на 2–3-й день терапии, на 14-й день констатировали снижение индекса M-PASI на 90% у 6 (40%) пациентов, разрешение очагов – у 9 (60%). Побочных явлений и реакций в результате лечения не отмечено.

Заключение. Дерматоскопия показала себя в качестве полезного инструмента для неинвазивной диагностики инверсного псориаза. При малом увеличении (× 20) основным признаком было равномерное распределение по визуализируемой поверхности точечных сосудов. В ряде случаев дерматоскопическую картину дополняло наличие чешуек белого цвета, расположенных отдельными очагами. Добавление к стандартной системной терапии комбинированного топического препарата (мометазона фуруат, гентамицина сульфат, эконазола нитрат, декспантенол) способствовало практически полному разрешению очагов псориаза в складках кожи.

Ключевые слова: инверсный псориаз, складки кожи, дерматоскопия, точечные сосуды, топическая терапия, фиксированная комбинация, мометазона фуруат, гентамицина сульфат, эконазола нитрат, декспантенол, крем

Для цитирования: Хлебникова АН. Псориаз складок: диагностическая ценность дерматоскопического исследования, опыт применения комбинированного топического препарата (серия клинических наблюдений). Альманах клинической медицины. 2022;50(7):447–454. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-032.

Поступила 10.07.2022; доработана 08.09.2022; принята к публикации 26.09.2022; опубликована онлайн 30.09.2022

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



Псориаз – хроническое рецидивирующее заболевание, поражающее 2–5% населения Европы и Америки [1]. Наиболее частая форма псориаза – бляшечный псориаз, локализирующийся на гладкой коже. Отдельно выделяют инверсный (интертригинозный) псориаз при локализации высыпаний в крупных складках кожи. В большинстве случаев инверсный псориаз сочетается с бляшечным, реже наблюдается изолированное поражение складок. Распространенность инверсного псориаза варьирует. В Китае его регистрировали у 3,2–7% больных псориазом, в Европе – у 12–36% [2–5]. Такой большой разброс частот можно объяснить выделением псориаза гениталий в отдельную от инверсного псориаза форму. До сих пор истинная распространенность инверсного псориаза остается неизвестной.

Инверсный псориаз поражает складки кожи, где контактируют друг с другом две поверхности. Он может локализоваться в аксиллярных, паховых складках, в области гениталий, в межъягодичной складке, складках под молочными железами, в области пупка, заушной области, в локтевых сгибах и подколенных ямках. Среди 48 больных изолированным инверсным псориазом 95,8% имели высыпания в паховых складках, и это была наиболее частая локализация процесса. Реже всего регистрировали поражение локтевых сгибов, оно наблюдалось только у 18,8% больных [3]. Инверсный псориаз обычно представлен хорошо отграниченными эритематозными бляшками с гладкой блестящей поверхностью. В отличие от бляшечного псориаза, при инверсном шелушение на поверхности бляшек минимальное или отсутствует. Такая клиническая картина обусловлена трением и мацерацией соприкасающихся поверхностей в условиях теплой влажной среды вследствие скопления секрета сальных и потовых желез, обильно представленных в данных областях [6]. Обычно инверсный псориаз встречается у больных ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическим синдромом, но полноценного статистического анализа сочетания инверсного псориаза с другими заболеваниями не проводилось [7]. Есть данные о более высокой частоте инверсного псориаза у ВИЧ-инфицированных пациентов, тогда как в целом частота псориаза в данной группе не превышает популяционные значения [8]. Среди 50 ВИЧ-инфицированных, страдающих псориазом, у 36% встречалось поражение складок, у 26% была поражена кожа гениталий [9]. Предполагается, что тяжелый

изолированный инверсный псориаз может быть первым признаком ВИЧ-инфекции.

Диагностика инверсного псориаза, как правило, не вызывает затруднений при сочетанном поражении складок и гладкой кожи или волосистой части головы, на которых визуализируются типичные псориатические бляшки. Диагностические ошибки чаще встречаются при изолированном поражении складок кожи, когда приходится устанавливать нозологическую принадлежность эритематозной сыпи, нередко определяемой как опрелость [10]. Дифференциальный диагноз обычно проводится между механическим интертриго, инфекционными заболеваниями, обусловленными либо грибковой, либо бактериальной инфекцией, ирритантным или аллергическим контактным дерматитом [11]. В круг дифференциального диагноза могут быть включены дерматозы, также поражающие складки, такие как красный плоский лишай, болезнь Дарье, хроническая семейная пузырчатка Хейли – Хейли, гистиоцитоз из клеток Лангерганса и др.

В случаях изолированного поражения складок и подозрения на инверсный псориаз необходимо проводить осмотр всех кожных покровов, включая волосистую часть головы и слизистые оболочки, для выявления псориатических высыпаний на других участках. Необходимо также тщательно осмотреть ногтевые пластинки, расспросить больного на предмет жалоб со стороны суставов, внимательно отнестись к сбору семейного анамнеза. Дополнительно можно использовать неинвазивные методы исследования, например, дерматоскопию и конфокальную лазерную микроскопию.

В последние годы накоплен опыт, свидетельствующий о достаточной информативности дерматоскопического исследования в диагностике псориаза. Типичная дерматоскопическая картина для бляшечного псориаза – наличие на светло-красном или темно-красном фоне равномерно расположенных точечных или глобулярных сосудов по всей визуализируемой поверхности, а также диффузно распределенных белых чешуек [12]. Указанные признаки имеют 88% специфичность и 84,9% чувствительность для данной формы псориаза [13]. Поскольку в результате трения и мацерации в условиях влажной среды чешуйки клинически редко наблюдаются на поверхности псориатической бляшки при интертригинозной локализации, дерматоскопически их визуализировали только в 13,5% случаев, при этом они имели белый цвет и располагались



преимущественно очагами [14]. Равномерное распределение точечных сосудов констатировали в 90% случаев инверсного псориаза, в остальных 10% сосуды имели очаговое расположение либо формировали кольца [14].

Лечение инверсного псориаза по сравнению с бляшечным имеет отличительные особенности. Несмотря на то что терапией первой линии остаются топические глюкокортикостероиды и кальципотриол, необходимо учитывать возможность бактериальной или грибковой суперинфекции при подобной локализации [15]. Так, обсемененность *Staphylococcus aureus* кожи складок при инверсном псориазе в несколько раз превышала показатели здоровых людей, более чем у половины больных на поверхности высыпаний находили *Corynebacterium minutissimum*, в ряде случаев высевали дерматофиты и *Candida* spp. [16]. Микроорганизмы могут играть роль в развитии воспаления и обострении заболевания, поэтому медицинский совет Национального фонда псориаза (США) предлагает сочетать местную кортикостероидную терапию или терапию кальципотриолом с местными антибактериальными и/или противогрибковыми средствами [17]. Реже в литературе упоминается назначение антисептиков, в частности 0,5% хлоргексидина [17].

Учитывая схожесть клинической картины инверсного псориаза с другими воспалительными процессами интертригинозной локализации, что может приводить к диагностическим ошибкам, особенно в случаях изолированного поражения складок, представляется целесообразным продолжить изучение диагностической ценности дерматоскопического исследования при псориазе складок. Высокая чувствительность кожных покровов крупных складок и их значительная способность к абсорбции топических препаратов определяют необходимость тщательного выбора безопасных средств для лечения процессов подобной локализации. В настоящей публикации мы приводим серию клинических наблюдений, иллюстрирующих информативность дерматоскопии в диагностике псориаза складок и эффективность топического комбинированного препарата, содержащего помимо антибиотика и антимикотика нефторированный глюкокортикостероид и регенерирующий компонент декспантенол, в терапии псориаза складок.

Материал и методы

Ретроспективно проанализированы данные 15 больных псориазом в возрасте от 18 до 72 лет (9 мужчин и 6 женщин), поступивших

в дерматологический стационар с направительным диагнозом «псориаз» с февраля 2021 по март 2022 г.

У 10 больных был диагностирован распространенный вульгарный псориаз с одновременным поражением складок кожи. Пять пациентов имели изолированное поражение интертригинозных областей. Высыпания в аксиллярных складках наблюдали у 10 больных, в паховых – у 12, в складках под молочными железами – у 6, в межъягодичной складке – у 5, на коже наружных половых органов – у 7. Высыпания были представлены папулами красного цвета, сливающимися в бляшки размером до 4,0 × 5,0 см с единичными серебристыми чешуйками на поверхности, в глубине складок на поверхности бляшек отмечали мацерацию и трещины. Тяжесть поражения складок оценивали в соответствии с модифицированным индексом тяжести псориаза складок M-PASI [18], который варьировал от 6 до 24, в среднем составляя $11,06 \pm 4,77$.

Всем пациентам при поступлении в стационар проводили дерматоскопическое исследование с использованием автоматизированной системы FotoFinder при увеличении в 20 раз. Выбор дерматоскопических признаков был основан на данных литературы и включал: строение сосудов (точки/глобулы), распределение сосудов (равномерное по всему очагу, очаговое – группами в пределах очага, периферическое – по периферии очага), цвет чешуек белый/желтый, распределение чешуек диффузное/очаговое/периферическое [14]. При вульгарном псориазе с поражением складок, помимо интертригинозных, проводили исследование бляшек в области гладкой кожи туловища или конечностей. Всем пациентам с изолированным поражением складок выполняли биопсию кожи с последующим гистологическим исследованием.

Пациенты получали лечение десенсибилизирующими средствами, гепатопротекторами, витаминами группы В. На высыпания в области складок рекомендовали комбинированный препарат мометазона фуроата (0,5 мг), гентамицина сульфата (1 мг), эконазола нитрата (10 мг), декспантенола (50 мг) в форме крема (препарат Тетрадерм, фирма «Вертекс», Россия) 2 раза в день. На высыпания на гладкой коже и волосистой части головы наносили топические глюкокортикостероиды. Терапию считали эффективной при снижении индекса M-PASI на 75% и более, результаты оценивали на 7-й и 14-й день лечения.

При госпитализации в дерматологический стационар пациенты подписывали

информированное согласие на участие в научных программах клиники, дающее право на обезличенную обработку данных.

Результаты

При дерматоскопическом исследовании очагов вульгарного псориаза во всех случаях на ярко-красном или красно-розовом фоне наблюдали точечные сосуды, имеющие равномерное распределение, а также чешуйки белого цвета, расположенные диффузно по всей визуализируемой поверхности (таблица, рис. 1). У 10 пациентов с одновременным поражением гладкой кожи и кожи складок дерматоскопически в очагах в складках на розовом или красном фоне отмечали равномерное распределение точечных сосудов, белые чешуйки, которые располагались либо отдельными очагами, либо по периферии визуализируемых областей (см. таблицу, рис. 2). Аналогичная дерматоскопическая картина была у пациентов с изолированным поражением складок. В отдельных бляшках визуализировали участки эрозирования, в 1 случае – геморрагии. При морфологическом исследовании биопсийного материала у всех больных с изолированным поражением складок был подтвержден псориаз.

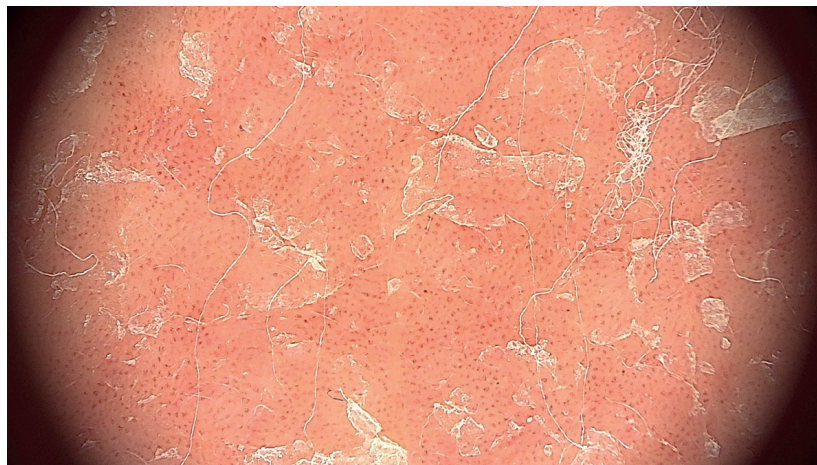


Рис. 1. Дерматоскопическая картина вульгарного псориаза (равномерное распределение точечных сосудов, белые чешуйки расположены диффузно); $\times 20$

Клинический пример

Больной Т., 48 лет, обратился с жалобами на высыпания в межъягодичной складке. Болен в течение 3 лет. С диагнозом кандидоза наблюдался у дерматолога и получал лечение системными и топическими противогрибковыми средствами без эффекта. Для уточнения диагноза и выработки терапевтической тактики был направлен в клинику. Наследственность не отягощена.

При поступлении процесс локализовался в межъягодичной складке и перианальной области. В глубине межъягодичной складки и перианально определялась мацерированная бляшка розово-красного цвета с нечеткими границами с незначительным белесоватым налетом. При переходе процесса на кожу ягодиц по краю бляшек появлялись единичные чешуйки белого цвета (рис. 3А). Субъективно отмечал зуд. Ногтевые пластинки кистей и стоп не изменены. Дерматоскопическое исследование при 20-кратном увеличении показало: на розовом фоне визуализировались точечные сосуды, имеющие равномерное распределение, чешуйки белого цвета, располагающиеся по периферии, эрозированный участок, геморрагии (рис. 3Б). На основании клинической картины и результатов дерматоскопического исследования (равномерное распределение точечных сосудов, белые чешуйки, розовый фон) был установлен предварительный диагноз «инверсный псориаз». Проведена биопсия с последующим гистологическим исследованием. При морфологическом исследовании: в эпидермисе акантоз, паракератоз, очаговая редукция зернистого слоя, истончение эпидермиса над сосочками дермы, лимфогистиоцитарный инфильтрат в дерме. Изменения соответствуют псориазу.

Дерматоскопические признаки псориаза, абс. (%)

Признак	Вульгарный псориаз (n = 10)	Инверсный псориаз (n = 15)
Строение сосудов		
точечные	10 (100)	15 (100)
Распределение сосудов		
равномерное	10 (100)	15 (100)
Цвет чешуек		
белые	8 (80)	9 (60)
бело-желтые	2 (20)	–
Распределение чешуек		
диффузное	8 (80)	–
очаговое	1 (10)	7 (46,6)
периферическое	1 (10)	2 (13,3)
Эрозии	–	8 (53,3)
Геморрагии	–	1 (6,6)



Рис. 2. Дерматоскопическая картина инверсного псориаза, локализирующегося в аксиллярной складке (равномерное распределение точечных сосудов, очагово – единичные белые чешуйки); $\times 20$

Выраженная положительная динамика на фоне использования комбинированного крема мометазона фуората (0,5 мг), гентамицина сульфата (1 мг), эконазола нитрата (10 мг), декспантенола (50 мг) была отмечена во всех случаях, при этом значительное уменьшение гиперемии и инфильтрации, а также эпителизацию мацерированных участков и трещин в глубине складок наблюдали уже на 2–4-й день лечения (рис. 4). На 7-й день терапии снижение индекса M-PASI на 50% констатировали у 2 (13,3%) пациентов, на 75% – у 9 (60%), на 90% – у 4 (26,7%) (рис. 5). Оценка результатов терапии на 14-й день показала снижение индекса M-PASI на 90% у 6 (40%) пациентов, разрешение очагов – у 9 (60%). Побочных явлений и нежелательных реакций, связанных с лечением, не отмечено.

Обсуждение

Хорошо известный дерматоскопический признак вульгарного псориаза – точечные сосуды – присутствует во всех псориатических бляшках на туловище и конечностях, что подтверждено и нашими наблюдениями. Признак описан практически во всех исследованиях, и это позволило предположить: появление сосудов иного строения ставит под сомнение диагноз псориаза [13]. Точечные сосуды визуализировались нами во всех случаях инверсного псориаза, что согласуется с результатами A. Lallas и соавт., которые наблюдали сосуды подобного строения в 100% случаев при псориатическом поражении складок [14]. Вместе с тем точечные сосуды могут наблюдаться и при некоторых других воспалительных заболеваниях кожи, таких как дерматит и розовый лишай,

поэтому при установлении диагноза необходимо оценивать дополнительные критерии (расположение сосудов, наличие чешуек и их распределение) [12, 19]. Вульгарный псориаз характеризуется равномерным расположением сосудов и преимущественно диффузным распределением белых чешуек по всему очагу. Значительно реже наблюдается центральная и периферическая их локализация в пределах очага [13]. Мы констатировали в очагах на гладкой коже равномерное распределение сосудов во всех случаях, диффузно расположенные белые чешуйки – в 80%. В единичных бляшках наблюдали чешуйки светло-желтого цвета, а также очаговое или периферическое их распределение. Равномерное распределение точечных сосудов при инверсном псориазе может быть основным признаком, поскольку чешуйки при данной локализации довольно часто отсутствуют. Ранее их наблюдали в 13,2% случаев псориаза складок с преимущественно диффузным распределением [14]. В нашем исследовании во всех случаях инверсного псориаза сосуды имели равномерное распределение, а белые чешуйки визуализировались в 60% случаев, преимущественно располагаясь отдельными группами. Помимо основных признаков нами также отмечены эрозии на поверхности мацерированных очагов и геморагии у одного пациента, появившиеся, вероятно, в результате травмирования кожных покровов и сосудов вследствие зуда. Поскольку у 10 наблюдаемых нами пациентов поражение складок сочеталось с псориатическим поражением гладкой кожи, а при изолированном поражении складок диагноз был подтвержден гистологически, можно предположить, что равномерное распределение точечных сосудов по поверхности очага может свидетельствовать в пользу инверсного псориаза, а наличие чешуек белого цвета дополнительно подтверждает диагноз. К подобному выводу пришли и другие



Рис. 3. Больной Т., 48 лет: **А** – высыпания в межъягодичной складке; **Б** – дерматоскопическая картина очага в межъягодичной складке (равномерное распределение точечных сосудов, белые чешуйки – по периферии, геморагии, эрозированный участок); $\times 20$

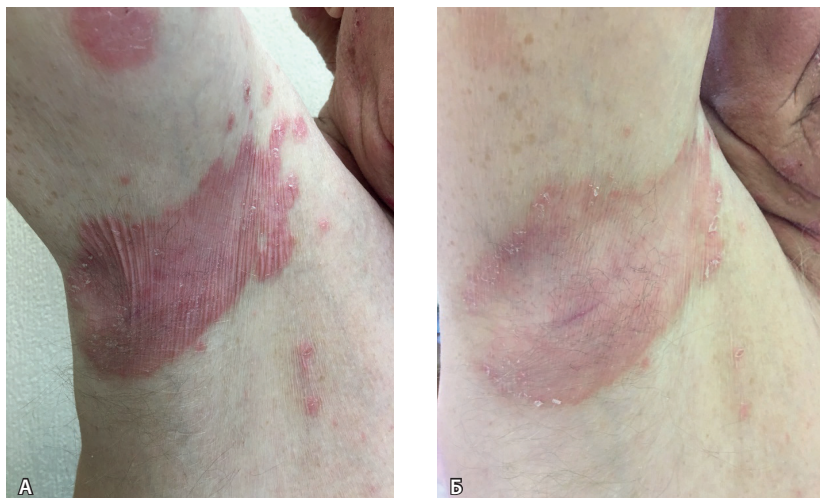


Рис. 4. Больной К., 75 лет: **А** – псориазные высыпания в аксиллярной складке до лечения; **Б** – клиническая картина на 2-й день терапии

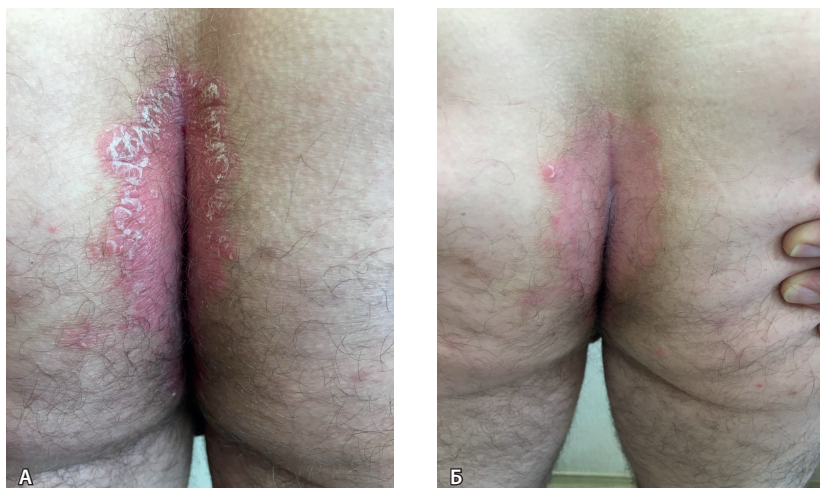


Рис. 5. Больной В., 45 лет: **А** – псориазные высыпания в межъягодичной складке до лечения; **Б** – клиническая картина на 7-й день терапии

исследователи [12–14]. Дерматоскопия на большем увеличении подтверждает заключение о ведущей роли сосудов в диагностике инверсного псориаза. При увеличении в 100 раз основным признаком является наличие скопления извилистых капилляров, которые соответствуют расширенным, удлинённым, извилистым капиллярным петлям в сосочковой дерме при гистологическом исследовании [20]. В случаях поражения складок, когда подобные капилляры отсутствовали при дерматоскопии, морфологически подтверждались иные диагнозы (эритразма, кандидоз, иритантный дерматит, экстрамаммарная болезнь Педжета) [20].

Учитывая влажную среду складок, благоприятную для персистенции различных видов микроорганизмов, вполне обоснованным представляется предположение о влиянии на патогенез инверсного псориаза бактериальной или грибковой инфекции. Культуральное исследование микрофлоры с поверхности кожи крупных складок у пациентов, страдающих инверсным псориазом, показало преобладание *S. aureus* в исследуемой группе по сравнению со здоровыми лицами (у 38 и 4% соответственно, $p < 0,005$), при этом отрицательный результат был получен при выделении культуры *Candida* в обеих группах, и только у 1 пациента с псориазом поражение паховых складок в сочетании с микозом стоп из складок были культивированы дерматофиты [21]. При обследовании с помощью лампы Вуда у 57% больных инверсным псориазом выявляли красное свечение, свидетельствующее об одновременном поражении складок *C. minutissimum*, чаще всего эритразмой были поражены межъягодичная и паховые складки, реже область гениталий, пупка и подмышечных впадин [22]. Поскольку микроорганизмы могут играть роль в воспалении и обострении заболевания, целесообразно использовать в качестве топических средств терапии псориаза складок комбинированные препараты, содержащие не только топические стероиды, но и антибактериальный и/или антигрибковый компонент [15]. Эффективность комбинации мометазона фуората, гентамицина сульфата, эконазола нитрата, декспантенола была отмечена уже на 2–4-й день лечения, что проявлялось не только в уменьшении гиперемии и инфильтрации бляшек, но и в эпителизации мацерированных поверхностей и трещин в глубине складок у всех пациентов. Последний эффект, вероятно, обеспечивает декспантенол, способствующий регенерации тканей и восстановлению эпидермального барьера. Положительный ранозаживляющий эффект при использовании аналогичного комбинированного крема наблюдали в терапии выраженной мацерации кожи и слизистых оболочек у больных красным плоским лишаем гениталий [23]. За 14 дней терапии полный регресс высыпаний мы отметили у 9 пациентов, у 6 – снижение индекса M-PASI более чем на 90%. Целесообразность использования выбранной комбинации подтверждается терапевтическим эффектом, а также хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов. При локализации воспалительного процесса в складках



всегда необходимо подходить с особой осторожностью к выбору топического глюкокортикостероида, поскольку высокопотентные средства, содержащие атомы фтора, имеют ограниченное использование на участках кожи с высокой абсорбционной способностью [15, 17]. Наличие в используемой комбинации мометазона фуората, нефторированного глюкокортикостероида, позволяет безопасно его использовать на любых участках кожного покрова.

Заключение

Наш опыт свидетельствует, что дерматоскопия представляет собой полезный инструмент для неинвазивной диагностики псориаза складок. При малом увеличении (в 20 раз) основным признаком было равномерное распределение по визуализируемой поверхности точечных сосудов.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Литература / References

- Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):535–546. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.08.007.
- Fan X, Yang S, Sun LD, Liang YH, Gao M, Zhang KY, Huang W, Zhang X. Comparison of clinical features of HLA-Cw*0602-positive and -negative psoriasis patients in a Han Chinese population. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(4):335–340. doi: 10.2340/00015555-0253.
- Wang G, Li C, Gao T, Liu Y. Clinical analysis of 48 cases of inverse psoriasis: a hospital-based study. *Eur J Dermatol*. 2005;15(3):176–178.
- Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, Schäfer G; EUROSPO Patient Survey Group. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROSPO patient membership survey. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):729–736. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07405.x.
- Fouéré S, Adjadj L, Pawin H. How patients experience psoriasis: results from a European survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19 Suppl 3:2–6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01329.x.
- Andreassi L, Bilenchi R. Non-infectious inflammatory genital lesions. *Clin Dermatol*. 2014;32(2):307–314. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.08.015.
- Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbohm A, Ståhle-Bäckdahl M. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(3):225–230. doi: 10.1023/b:ejep.0000020447.59150.f9.
- Fernandes S, Pinto GM, Cardoso J. Particular clinical presentations of psoriasis in HIV patients. *Int J STD AIDS*. 2011;22(11):653–654. doi: 10.1258/ijsa.2011.010525.
- Castillo RL, Racaza GZ, Roa FD. Ostraceous and inverse psoriasis with psoriatic arthritis as the presenting features of advanced HIV infection. *Singapore Med J*. 2014;55(4):e60–e63. doi: 10.11622/smedj.2014062.
- Wilmer EN, Hatch RL. Resistant "candidal intertrigo": could inverse psoriasis be the true culprit? *J Am Board Fam Med*. 2013;26(2):211–214. doi: 10.3122/jabfm.2013.02.120210.
- Weisenseel P, Reich K. Psoriasis inversa [Inverse psoriasis]. *Hautarzt*. 2015;66(6):408–412. German. doi: 10.1007/s00105-015-3628-7.
- Micali G, Verzi AE, Lacarrubba F. Alternative uses of dermoscopy in daily clinical practice: An update. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(6):1117–1132.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.021.
- Golińska J, Sar-Pomian M, Rudnicka L. Dermoscopic features of psoriasis of the skin, scalp and nails – a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(4):648–660. doi: 10.1111/jdv.15344.
- Lallas A, Apalla Z, Argenziano G, Sotiriou E, Di Lernia V, Moscarella E, Longo C, Sidiropoulos T, Zalaudek I. Dermoscopic pattern of psoriatic lesions on specific body sites. *Dermatology*. 2014;228(3):250–254. doi: 10.1159/000357914.
- Hong JJ, Mosca ML, Haderer EK, Brownstone ND, Bhutani T, Liao WJ. Genital and inverse/intertriginous psoriasis: An updated review of therapies and recommendations for practical management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(3):833–844. doi: 10.1007/s13555-021-00536-6.
- Alekseyenko AV, Perez-Perez GI, De Souza A, Strober B, Gao Z, Bihan M, Li K, Methé BA, Blaser MJ. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*. 2013;1(1):31. doi: 10.1186/2049-2618-1-31.
- Khosravi H, Siegel MP, Van Voorhees AS, Mero-la JF. Treatment of Inverse/Intertriginous Psoriasis: Updated Guidelines from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(8):760–766.
- Kreuter A, Sommer A, Hyun J, Bräutigam M, Brockmeyer NH, Altmeyer P, Gambichler T. 1% pimecrolimus, 0.005% calcipotriol, and 0.1% betamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized controlled study. *Arch Dermatol*. 2006;142(9):1138–1143. doi: 10.1001/archderm.142.9.1138.
- Силина ЛВ, Шварц НЕ, Колбина МС. Оптическая диагностика кожи на ежедневном дерматологическом приеме. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(4):92–96. doi: 10.17116/kinderma20181704192. [Sili-na LV, Schwartz NE, Kolbina MS. [Optical skin diagnosis in routine dermatological practice]. *Russian Journal of Clinical Dermatology and*



- Venereology. 2018;17(4):92-96. Russian. doi: 10.17116/klinderma20181704192.]
20. Nasca MR, Lacarrubba F, Caltabiano R, Micali G. Image Gallery: Reproduction of the Auspitz sign by videodermatoscopy, confocal microscopy and horizontal histopathology. *Br J Dermatol*. 2019;180(6):e178. doi: 10.1111/bjd.17649.
21. Mazur M, Tomczak H, Lodyga M, Czajkowski R, Żaba R, Adamski Z. The microbiome of the human skin and its variability in psoriasis and atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021;38(2):205–209. doi: 10.5114/ada.2021.106197.
22. Janeczko M, Kozel Z, Bhasin R, Tao J, Eilers D, Swan J. High Prevalence of Erythrasma in Patients with Inverse Psoriasis: A Cross-sectional Study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(3):12–14.
23. Дворянкова ЕВ. Место декспантенола в общей клинической практике. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(1):82-86. doi: 10.17116/klinderma20201901182. [Dvoriankova EV. [Place of dexpanthenol in clinical practice]. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;19(1):82-86. Russian. doi: 10.17116/klinderma20201901182.]

Inverse psoriasis: the diagnostic value of dermatoscopic assessment and the experience of treatment with a combination topical agent (a clinical series)

A.N. Khlebnikova¹

Background: Inverse psoriasis that is characterized by skinfold rash is seen in 12 to 36% of European patients with psoriasis. Isolated involvement of skinfolds can mimic a number of dermatoses with similar location. The differential diagnosis is increasingly frequently based on non-invasive methods, including dermatoscopy. Taking into account the warm and wet milieu of skinfolds, facilitating secondary infection, topical antibacterials and antiseptics are recommended for treatment, along with topical glucocorticosteroids and vitamin D₃ analogues.

Materials and methods: We have analyzed the results of assessment and treatment of 15 patients with psoriasis of major skinfolds that were admitted to the in-patient department of dermatology. All patients underwent dermatoscopy at ×20 magnification. The patients were treated with desensitizing agents, hepatic protectors, and group B vitamins. Topical treatments applied in the rash areas included a combination topical agent containing mometasone furoate (0.5 mg), gentamicin sulfate (1 mg), econazole nitrate (10 mg), and dexpanthenol (50 mg). The treatment was considered effective if the M-PASI decreased at least by 75%; the results were assessed after 7 and 14 days of treatment.

Results: In all cases, dermatoscopy of the vulgar psoriasis lesions showed vermilion or red to rosy background with evenly distributed dotted vessels and white scales diffusely located all over the visualized surface. The skinfold lesions were characterized by rosy or red background with evenly distributed dotted vessels, white scales located either as isolated groups, or at the periphery of the visualized areas; some plaques had local erosions,

and in one case, hemorrhages. Morphological assessment of the biopsy samples in all patients with isolated skinfold lesions (n=5) confirmed the diagnosis of psoriasis. Treatment-induced improvement was seen at day 2 to 3, and at day 14, there was a decrease of M-PASI by 90% in 6 (40%) patients and resolution of the lesions in 9 (60%). There were no treatment-associated adverse events or reactions.

Conclusion: Dermatoscopy has proved to be a useful tool for non-invasive diagnostics of inverse psoriasis. At low magnification (×20), its main sign was an even distribution of dotted vessels throughout the visualized area. In a number of cases, the dermatoscopic symptoms additionally included white scales grouped as isolated foci. The addition of the combination topical agent (mometasone furoate, gentamicin sulfate, econazole nitrate, and dexpanthenol) to the standard systemic therapy facilitated almost full resolution of skinfold psoriatic lesions.

Key words: inverse psoriasis, skinfolds, dermatoscopy, dotted vessels, topical therapy, fixed combination, mometasone furoate, gentamicin sulfate, econazole nitrate, dexpanthenol, cream

For citation: Khlebnikova AN. Inverse psoriasis: the diagnostic value of dermatoscopic assessment and the experience of treatment with a combination topical agent (a clinical series). *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(7):447–454. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-032.

Received 10 July 2022; revised 8 September 2022; accepted 26 September 2022; published online 30 September 2022

Albina N. Khlebnikova – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermato-Oncology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4400-5631>

✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 102 96 96. E-mail: alb9696@yandex.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests as per this article.

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



Клиническое наблюдение

Актинический кератоз – предиктор развития первично-множественного синхронного плоскоклеточного рака кожи: описание клинического наблюдения

Седова Т.Г.¹

Представлено клиническое наблюдение первично-множественного синхронного высокодифференцированного ороговевающего плоскоклеточного рака кожи у пациентки 84 лет с множественным актиническим кератозом и актиническим хейлитом. Уникальность клинического случая заключается в единовременном развитии первично-множественного плоскоклеточного рака кончика носа и красной каймы нижней губы у больной с отягощенным профессиональным и солнечным анамнезом, светлым фенотипом и признаками хронического фотоповреждения кожи. Определены клинические, дерматоскопические и ультрасонографические признаки кератотического актинического кератоза, подтвержденные патоморфологическим исследованием. Факторами

риска злокачественной трансформации актинического кератоза послужили множественные эфлоресценции и многолетний анамнез заболевания. Малигнизация актинических очагов клинически проявлялась в виде быстро прогрессирующих зон изъязвления размерами более 1 см, выраженного гиперкератоза, воспаления и инфильтрации подлежащих тканей, повышенной кровоточивости и болезненности. Отметим: для установления окончательного диагноза и с целью дифференциальной диагностики необходима патоморфологическая верификация биоптата кожи. Данный клинический пример указывает на необходимость пожизненного диспансерного наблюдения дерматовенерологами пациентов с множественными очагами актинического кератоза,

обязательность назначения лечения и проведения профилактических мероприятий.

Ключевые слова: актинический кератоз, актинический хейлит, плоскоклеточный рак, клиника, диагностика, факторы риска

Для цитирования: Седова Т.Г. Актинический кератоз – предиктор развития первично-множественного синхронного плоскоклеточного рака кожи: описание клинического наблюдения. Альманах клинической медицины. 2022;50(7):455–461. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-054.

Поступила 11.09.2022; доработана 23.12.2022; принята к публикации 27.12.2022; опубликована онлайн 28.12.2022

Актинический кератоз (син.: солнечный кератоз, сенильный кератоз) – предраковое заболевание кожи, которое характеризуется атипичной локальной пролиферацией кератиноцитов базального слоя эпидермиса открытых участков кожного покрова, вследствие длительного канцерогенного действия ультрафиолетового излучения. В настоящее время актинический кератоз интерпретируется как плоскоклеточный рак (ПМКР) *in situ* с высоким риском трансформации в инвазивную карциному [1–3].

Эпидемиологические данные о распространенности актинического кератоза варьируют от 6 до 25% популяции, максимальные показатели заболеваемости регистрируются у представителей европеоидной расы старше 40 лет, проживающих в регионах с высоким уровнем ультрафиолетового излучения [2]. Заболеваемость актиническим кератозом возрастает пропорционально возрасту населения, достигая высоких показателей у людей 70 лет и старше [2–6].

Седова Татьяна Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии лечебного факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2660-0536> ✉ 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация. Тел.: +7 (908) 249 91 99. E-mail: sedovca-1978@yandex.ru

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация

К факторам риска возникновения актинического кератоза и актинического хейлита относят: избыточное кумулятивное ультрафиолетовое излучение; профессиональную деятельность и профессиональные вредности; отягощенный солнечный анамнез; I и II типы фоточувствительности кожи по Фитцпатрику; актинические поражения кожи и рубцы; генетические заболевания; рентгеновское и/или инфракрасное излучение; иммуносупрессию и иммунодефицитные состояния; низкий социально-экономический статус пациента; курение [1–3, 5–13].

Актинический кератоз развивается на открытых участках кожи, подвергающихся длительной инсоляции, – коже лица, волосистой части головы, шеи, декольте, предплечий, тыле кистей. Клинически заболевание характеризуется появлением единичных или множественных, плоских или элевирующих пятен телесно-розового, розового или розово-красного цвета с четкими границами, неправильной полициклической формы. Размер элементов варьирует от нескольких



миллиметров до 3–5 сантиметров, в среднем составляет 1 сантиметр. Поверхность очагов актинического кератоза шероховатая, покрыта плотно прилегающими сухими чешуйками или корками, кровоточащими при насильственном удалении. Актинический хейлит характеризуется появлением очагов гиперемии, атрофии, шелушения и трещин на нижней губе. Патологический процесс в большинстве случаев не сопровождается субъективными ощущениями [1–5, 8, 10, 12].

Выделяют три варианта развития актинического кератоза: 1) спонтанный регресс; 2) стабилизация; 3) малигнизация. Клиническими признаками трансформации актинического кератоза в ПКР служат прогрессирующий рост очагов, усиление гиперкератоза, размер более 1 см, выраженные эритема и воспаление, спаянность с окружающими тканями, кровоточивость, изъязвление, болезненность при пальпации очагов, интенсивный кожный зуд, отсутствие эффекта от проводимой терапии и быстрое возникновение рецидива [2, 5].

Согласно данным литературы, базальноклеточный и плоскоклеточный рак развивается на фоне актинического кератоза у 36 и 19,3–65% пациентов соответственно [2, 13]. Малигнизация актинического хейлита варьирует от 10 до 30% случаев. При этом в области нижней губы развивается агрессивный ПКР с частотой метастазирования в 10 раз выше, чем плоскоклеточный рак других локализаций [9, 10]. Установлено, что риск трансформации актинических очагов в плоскоклеточную карциному значительно увеличивается с возрастом; у пациентов с генетическими синдромами, иммунодефицитными состояниями и длительной иммуносупрессией; у больных с отягощенным профессиональным, солнечным и личным онкологическим анамнезом; у людей с большим количеством кератом, светлым фототипом кожи [1–4, 6, 10, 11]. Так, у больных с множественным актиническим кератозом риск развития ПКР кожи в течение 10 лет достигает 6,1–17,1% [3, 4, 8, 14]. По данным ряда авторов, риск злокачественной трансформации актинических очагов значительно возрастает у пациентов с длительной иммуносупрессией и после трансплантации внутренних органов. Известно, что у реципиентов трансплантатов первично-множественный ПКР кожи развивается в 31% случаев [2, 3, 5, 15]. При отягощенном личном онкологическом анамнезе по раку кожи темп малигнизации очагов актинического кератоза составляет 0,53% в год [4, 11]. У пациентов с генетическими синдромами плоскоклеточная карцинома развивается

в более молодом возрасте. В частности, у больных с пигментной ксеродермой риск малигнизации актинического кератоза повышен в 1000 раз, при этом регистрируют первично-множественный рак лица и губы. У пациентов с кожно-глазным альбинизмом ПКР открытых участков кожи встречается в 38,9% случаев [2, 11, 12].

В большинстве случаев диагноз актинического кератоза устанавливают клинически с обязательной патоморфологической верификацией диагноза. Дополнительными методами диагностики служат дерматоскопия, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, оптическая когерентная томография и ультразвуковое высокочастотное исследование кожи, данные которых в ряде случаев помогают заподозрить трансформацию [1–5, 8, 16–18].

В качестве иллюстрации трансформации актинического кератоза в ПКР приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Больная С., 84 года, пенсионерка, консультирована дерматоонкологом ГБУЗ ПК «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер». Жалобы при обращении: быстрый рост и боль опухолевидного образования на кончике носа, болезненная язва на нижней губе, образование множественных пятен с плотными корками на лице.

Анамнез заболевания: отмечает появление и распространение эритематозных шелушащихся пятен на лице с 50-летнего возраста, с течением времени элементы утолщались и покрывались плотными корками. Субъективно – периодический зуд и жжение. Впервые обратила внимание на появление плотных чешуек и корочек в области нижней губы около 10 лет назад, за последний год образовалась болезненная язва, покрытая толстой коркой. Согласно данным анамнеза, пациентка отмечает прогрессирующий рост опухолевидного образования на кончике носа и изъязвления в течение 1 года. Язвенный дефект периодически покрывался толстой коркой. За последние несколько месяцев установлен быстрый рост язв, болезненность и кровоточивость при травматизации и попытке удаления корок. Солнцезащитные средства в течение жизни не использовала. К врачам ранее не обращалась, самолечением не занималась.

Аллергологический анамнез спокоен. Семейная и личная наследственность по онкологическим заболеваниям, в том числе раку кожи, не отягощена.

Профессиональный анамнез: агроном, стаж работы – 41 год, в настоящее время на пенсии. Семейное положение: вдова, 3 детей. Наличие вредных привычек отрицает.



Рис. 1. Актинический кератоз кожи лица с признаками хронического фотоповреждения



Рис. 2. Кончик носа – высокодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак кожи, язвенный тип

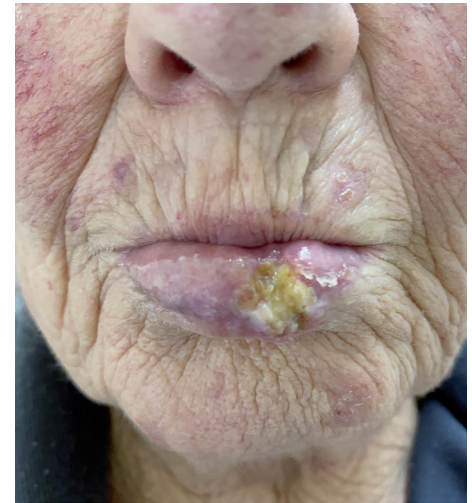


Рис. 3. Красная кайма нижней губы – высокодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак кожи, язвенный тип

Объективный статус: II фототип по Фитцпатрику. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение правильное. Питание повышенное. Индекс массы тела 31. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Дыхание достаточной глубины, ритмичное. Дыхательная экскурсия в пределах нормы. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. При перкуссии определяется ясный легочный звук. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, звучные, шумов нет. Пульс – 40–62 удара в минуту, аритмичный, симметричный, удовлетворительных качеств. Артериальное давление – 155/100 мм рт. ст. Живот правильной формы, симметричный, не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень +1,5 см от края реберной дуги, край ровный, безболезненный. Селезенка, почки не пальпируются. Синдром сотрясения поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения II функционального класса. Артериальная гипертензия III стадии, 3-я степень риска. Цереброваскулярная болезнь, дисциркуляторная энцефалопатия II степени. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения III стадии. Атактический синдром. Ожирение I степени. Гепатоспленомегалия.

Status localis: кожный патологический процесс ограниченный, симметричный, неостровоспалительного характера, локализован на коже лица (рис. 1). На кончике носа слева визуализируется инфильтрированная язва неправильной формы, размерами 2,5×2,5 см, с резко

приподнятыми плотными подрытыми кратерообразными краями в виде валика розовато-красного цвета, на поверхности которых наблюдаются множественные полиморфные сосуды, кожный рисунок сглажен. В центральной части опухоли – глубокая толстая серозно-геморрагическая корка (рис. 2). Красная кайма нижней губы отечна, физиологическая складчатость сглажена, на поверхности – крупнопластинчатое шелушение серого цвета. В центральной части нижней губы в зоне перехода в слизистую оболочку – инфильтрированный язвенный дефект 1,5×1,3 см с плотной, спаянной с подлежащими тканями коркой серовато-желтого цвета. По периферии корки визуализируется очаг лейкоплакии неправильной формы с четкой демаркацией и гладкой поверхностью серовато-белого цвета (рис. 3). На коже лица, преимущественно в области лба, височных областей, на боковых поверхностях и спинке носа визуализируются множественные плоские и элевирующие пятна розово-красного цвета, неправильной полициклической формы с четкими границами, находящиеся на разных стадиях развития. На поверхности пятен наблюдается шелушение серого цвета разной степени выраженности. В височной, скуловой и лобной части лица справа и слева визуализируются плотные корки серо-желтого цвета, по периферии элементов – эритематозный приподнятый венчик (рис. 4). На месте скарифицированных эффолюесценций – поверхностные серозно-геморрагические корочки. У пациентки выявлены признаки хронического фотоповреждения кожи – атрофия и сухость кожи, актинический эластоз (см. рис. 1, 4). Подчелюстные, заушные, надключичные, шейные лимфатические узлы не увеличены, не спаяны между собой, кожа над ними не изменена, подвижность их не ограничена.



Рис. 4. Левая боковая поверхность лица – множественный актинический кератоз, кератотическая форма

Пациентке выполнено ультразвуковое исследование кожи лица и дерматоскопия (DUB SkinScanner, TRM (Германия), 75 МГц).

Высокочастотное ультразвуковое исследование очага актинического кератоза левой скуловой области: поверхность эпидермиса неровная, микрорельеф сглажен, эхогенность усилена. Толщина эпидермиса увеличена – 145 мкм (непораженная кожа – 70 мкм). Толщина дермы – 1370 мкм (непораженная кожа – 1040 мкм). В верхних и средних отделах дермы визуализируется гипэхогенная полоса толщиной 1530 мкм. Граница дермы с подлежащими тканями четкая. Заключение: ультрасонографическая картина соответствует кератотической форме актинического кератоза.

Дерматоскопическое исследование очагов актинического кератоза левой скуловой области: визуализируются эритематозные очаги розовато-красного цвета с толстыми чешуе-корками, множественные извитые сосуды. В области кончика носа визуализируется эндодиффитно-язвенное образование, покрытое толстой глубокой плотной серозно-геморрагической коркой с прилипшими волокнами (рис. 5). Периферический валик опухоли розовато-бурого цвета с неровными подрывными краями и множественными полиморфными сосудами. В области опухоли визуализируются белые точки и круги. В центральной части красной каймы нижней губы наблюдается кератиновая корка серовато-желтого цвета с белыми бесструктурными зонами и изъязвлением по периферии, множественные полиморфные сосуды. Заключение: дерматоскопическая картина соответствует кератотической форме актинического кератоза, выявлены признаки язвенной



Рис. 5. Дерматоскопия плоскоклеточного рака кожи кончика носа, овалом обозначены белые точки и круги

формы плоскоклеточного рака кожи кончика носа и красной каймы нижней губы.

С целью верификации диагноза пациентке проведена эксцизионная биопсия образования на носу, красной каймы нижней губы и очага актинического кератоза левой скуловой области в ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер».

Патоморфологическое исследование биоптата опухоли кончика носа: опухоль представлена анаплазированными плоскоэпителиальными комплексами и тяжами с формированием роговых жемчужин. Опухолевые клетки – крупные полиморфные с гиперхромными ядрами и светлой цитоплазмой, встречаются единичные митозы. Строма отечная с выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией. Заключение: высокодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак кожи.

Патоморфологическое исследование биоптата красной каймы нижней губы: эпидермис утолщен с явлениями гипер-, пара- и дискератоза, неравномерным акантозом и экзоцитозом. Атипичные кератиноциты наблюдаются почти по всей толщине эпидермального пласта. Субэпидермально – массивный лимфогистиоцитарный инфильтрат. Заключение: эрозивно-язвенная лейкоплакия. SIN III.

Патоморфологическое исследование биоптата очага актинического кератоза левой скуловой области: эпидермис с выраженным гипер- и паракератозом, папилломатозом. В базальном слое – единичные атипичные кератиноциты без признаков инвазии в дерму. В дерме – эластоз, лимфоплазмочитарный инфильтрат. Заключение: актинический кератоз,



кератотическая форма, гипертрофический гистологический тип KIN I.

Больной установлен диагноз: первично-множественный синхронный высокодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак кожи, язвенный тип кончика носа (T1N0M0) и красной каймы нижней губы (T1N0M0). Множественный актинический кератоз, кератотическая форма.

Пациентке в соответствии с установленным диагнозом с учетом соматических и возрастных противопоказаний проведена лучевая гамма-терапия опухоли кончика носа и красной каймы нижней губы с курсовой дозой 50 Гр и наружная терапия зон облучения – аппликации 10% метилурациловой мазью 4 раза в день. Больная находится на диспансерном учете у онколога.

Обсуждение

Согласно многочисленным исследованиям, высокие показатели заболеваемости актиническим кератозом регистрируют у лиц 70 лет и старше [2, 3, 5, 6, 9], что сопоставимо с данными анамнеза нашей пациентки (рост и увеличение количества очагов актинического кератоза в течение 34 лет).

У больной установлены факторы риска развития актинического кератоза: II фототип кожи по Фитцпатрику, отягощенный профессиональный и солнечный анамнез (постоянная работа на открытом воздухе – работница сельскохозяйственного труда, фотопротекцию в течение жизни не использовала), признаки хронического фотоповреждения кожи (трофические изменения кожи, актинический эластоз) [2, 3, 5–14].

Результаты клинико-морфологических исследований свидетельствуют о высокой частоте трансформации актинического кератоза в ПКР у пациентов с множественными кератомами [2, 3, 6, 8, 17], что подтверждается данными осмотра пациентки: на коже лица множественные очаги актинического кератоза, клинически соответствующие разным стадиям эволюции, – «поле канцеризации» [2, 4].

В нашем клиническом примере диагноз актинического кератоза установлен на основании дерматоскопии (эритематозные очаги розовато-красного цвета с массивными чешуе-корками и множественными извитыми сосудами), высокочастотного ультразвукового исследования (эпидермис утолщен, экзогенность усилена, в верхних и средних отделах дермы визуализируется гипозоженная полоса – признак актинического эласто́за) и патоморфологического исследования (эпидермис с выраженным гиперкератозом и паракератозом, папилломатозом, в базальном слое – единичные атипичные кератиноциты без

инвазии в дерму, субэпидермально – эластоз, лимфоплазмочитарный инфильтрат). Полученные нами данные свидетельствуют о единообразии специфических дерматоскопических, ультрасонографических и гистоморфометрических признаков кератотической формы актинического кератоза [1, 2, 8, 16, 17].

У нашей пациентки установлены клинические симптомы малигнизации актинического кератоза и актинического хейлита: появление быстро прогрессирующих очагов изъязвления размера более 1 см, выраженный гиперкератоз, воспаление и инфильтрация подлежащих тканей, повышенная кровоточивость и болезненность, соответствующие данным литературы [2–5, 10, 19].

Существуют противоречивые мнения о риске малигнизации клинических форм актинического кератоза. Так, I.M. Heerfordt и соавт. (2022) в своем исследовании доказали высокий риск злокачественной трансформации очагов актинического кератоза независимо от их толщины [20]. По данным других авторов, типичный и кератотический актинический кератоз служат предикторами ПКР [21]. Следует отметить, что у трети пациентов с актиническим кератозом в сочетании с актиническим хейлитом наблюдается высокий риск малигнизации существующих патологических очагов [9–13, 16, 19], что коррелирует с полученными патоморфологическими данными нашей больной.

Золотым стандартом в дифференциальной диагностике и верификации диагноза является гистологическое исследование [1–5, 8].

В нашем клиническом наблюдении диагноз высокодифференцированного ороговевающего ПКР кожи кончика носа подтвержден патоморфологическим исследованием биоптата: опухоль состояла из анаплазированных плоскоэпителиальных комплексов и тяжей с «роговыми жемчужинами», была выражена атипия клеток, наблюдались единичные митозы, субэпидермально – густой лимфоплазмочитарный инфильтрат.

Известно, что актинический хейлит характеризуется высоким риском трансформации в ПКР, которому нередко предшествует лейкоплакия [2, 9–13, 17, 19]. В описанном клиническом примере при патоморфологическом исследовании биоптата красной каймы нижней губы верифицирована эрозивно-язвенная лейкоплакия с тяжелой дисплазией (в эпидермисе гиперкератоз, паракератоз и дискератоз, экзоцитоз, атипичные кератиноциты по всей толщине эпидермального пласта, в дерме – массивный лимфогистиоцитарный



инфильтрат), которая свидетельствует о трансформации в инвазивную плоскоклеточную карциному.

Подводя итог вышеизложенному, на основании полученных данных неинвазивных методов обследования и патоморфологического исследования пациентке установлен диагноз первично-множественного синхронного высококодифференцированного ороговевающего ПКР кожи, язвенный тип кончика носа (T1N0M0) и красной каймы нижней губы (T1N0M0). Множественный актинический кератоз, кератотическая форма.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о возможности малигнизации множественных очагов актинического кератоза в ПКР кожи. Уникальность случая заключается в одновременном и быстром развитии

первично-множественного ПКР кожи и красной каймы нижней губы у пациентки с многолетним течением актинического кератоза, отягощенным профессиональным и солнечным анамнезом в совокупности с триггерными факторами. Обращаем внимание: для верификации диагноза необходимо проводить патоморфологическое исследование биоптата кожи. В качестве дополнительных методов неинвазивной диагностики применимы дерматоскопия и высокочастотное ультразвуковое сканирование кожи. Описанный клинический пример указывает на необходимость тщательного пожизненного диспансерного наблюдения дерматовенерологами и онкологами пациентов с множественными очагами актинического кератоза, на обязательность назначения лечения и проведения профилактических мер в соответствии с протоколами клинических рекомендаций. ☺

Дополнительная информация

Согласие пациента

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

Финансирование

Работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

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

Литература / References

1. Хлебникова АН, Обыденнова КВ, Седова ТГ, Андрюхина ВВ. Диагностика актинического кератоза методом дерматоскопии. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;93(2):45–52. doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-2-45-52. [Khlebnikova AN, Obydenova KV, Sedova TG, Andriukhina VV. [Diagnosis of actinic keratosis by dermatoscopy]. Vestnik dermatologii i venerologii [Bulletin of Dermatology and Venereology]. 2017;93(2):45–52. Russian. doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-2-45-52.]
2. Абрамова ТВ, Мураховская ЕК, Ковалева ЮП. Актинический кератоз: современный взгляд на проблему. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(6):5–13. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-6-5-13. [Abramova TV, Murakhovskaya EK, Kovaleva YP. [Actinic keratosis: actual view]. Vestnik dermatologii i venerologii [Bulletin of Dermatology and Venereology]. 2019;95(6):5–13. Russian. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-6-5-13.]
3. Strunk T, Braathen LR, Szeimies RM. Актинический кератоз – обзор литературы. Вестник дерматологии и венерологии. 2014;90(5):42–52. doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-5-42-52. [Strunk T, Braathen LR, Szeimies RM. [Actinic keratoses – a systemic review]. Vestnik dermatologii i venerologii [Bulletin of Dermatology and Venereology]. 2014;90(5):42–52. Russian. doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-5-42-52.]
4. Филоненко ЕВ, Окушко СС. Актинический кератоз (обзор литературы). Biomedical Photonics. 2022;11(1):37–48. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-1-37-48. [Filonenko EV, Okushko SS. Actinic keratosis (review of literature). Biomedical Photonics. 2022;11(1):37–48. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-1-37-48.]
5. Селезнев СП, Тамразова ОБ, Сергеев ВЮ, Никитаев ВГ, Проничев АН. Пограничные состояния в дерматоонкологии. Медицинский алфавит. 2021;(34):49–59. doi: 10.33667/2078-5631-2021-34-49-59. [Seleznev SP, Tamrazova OB, Sergeev VYu, Nikitaev VG, Pronichev AN. [Borderline conditions in dermatology]. Medical Alphabet. 2021;(34):49–59. Russian. doi: 10.33667/2078-5631-2021-34-49-59.]
6. Li Y, Wang J, Xiao W, Liu J, Zha X. Risk Factors for Actinic Keratoses: A Systematic Review and Meta-Analysis. Indian J Dermatol. 2022;67(1):92. doi: 10.4103/ijdd.859_21.
7. de Oliveira ECV, da Motta VRV, Pantoja PC, Ilha CSO, Magalhães RF, Galadari H, Leonardi GR. Actinic keratosis – review for clinical practice. Int J Dermatol. 2019;58(4):400–407. doi: 10.1111/ijd.14147.
8. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. An Bras Dermatol. 2019;94(6):637–657. doi: 10.1016/j.abd.2019.10.004.
9. Muse ME, Crane JS. Actinic Cheilitis. 2022 Sep 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
10. Vasilovici A, Ungureanu L, Grigore L, Cococar E, Şenilă S. Actinic Cheilitis – From Risk Factors to Therapy. Front Med (Lausanne). 2022;9:805425. doi: 10.3389/fmed.2022.805425.
11. Saka B, Mouhari-Toure A, Adam S, Mahamadou G, Kassang P, Teclessou JN, Akakpo SA, Gnossikè P, Elegbede Y, Darré T, Kombaté K, Pitché P. Dermatological and epidemiological profile of patients with albinism in Togo in 2019: results of two consultation campaigns. Int J Dermatol. 2020;59(9):1076–1081. doi: 10.1111/ijd.15069.
12. Dartaha R, Benmelouka AY, Jobran AWM. A case of lip squamous cell carcinoma with a familial history of Xeroderma pigmentosum. Oral Oncol. 2020;111:104896. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104896.
13. Rodríguez-Blanco I, Flórez Á, Paredes-Suárez C, Rodríguez-Lojo R, González-Vilas D, Ramírez-Santos A, Paradela S, Suárez Conde I, Pereiro-Ferreiros M. Actinic Cheilitis Prevalence and Risk Factors: A Cross-sectional, Multicentre Study in



- a Population Aged 45 Years and Over in North-west Spain. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(10): 970–974. doi: 10.2340/00015555-3014.
14. Madani S, Marwaha S, Dusendang JR, Alexeeff S, Pham N, Chen EH, Han S, Herrinton LJ. Ten-Year Follow-up of Persons With Sun-Damaged Skin Associated With Subsequent Development of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2021;157(5):559–565. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.0372.
 15. Белова ЕА, Белов АД, Сокурено ВП, Кузнецов АД, Анохина АС, Школьник МИ, Герасимова ОА, Семенова ЕВ. Лечение первично-множественного рака у больного с трансплантатом почки. Клинический случай. Вопросы онкологии. 2020;66(5):549–555. doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-5-549-555. [Belova EA, Belov AD, Sokurenko VP, Kuznetsov AD, Anohina AS, Shkolnik MI, Gerasimova OA, Semenova EV. [The treatment of primary multiple cancer in a patient with a kidney graft. Clinical incidence]. *Problems in Oncology.* 2020;66(5):549–555. Russian. doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-5-549-555.]
 16. Сухова ТЕ, Федосеева МИ. Лечение актинического кератоза на современном этапе. Фарматека. 2018;54:79–83. doi: 10.18565/pharmateca.2018.s5.79-83. [Sukhova TE, Fedoseeva MI. [Treatment of actinic keratosis at the present stage]. *Farmateka.* 2018;54:79–83. Russian. doi: 10.18565/pharmateca.2018.s5.79-83.]
 17. Хлебникова АН, Бобров МА, Селезнева ЕВ, Чанглян КА. Морфологические особенности актинического кератоза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012;15(2):10–15. doi: 10.17816/dv36629. [Khlebnikova AN, Bobrov MA, Selezneva EV, Changelyan KA. [Morphology of actinic keratosis]. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2012;15(2):10–15. Russian. doi: 10.17816/dv36629.]
 18. Безуглый АП, Хлебникова АН, Селезнева ЕВ, Бикбулатова НН, Белков ПА, Баграмова ГЭ, Климанов ИА. Ультрасонографические признаки актинического кератоза. Российский биотерапевтический журнал. 2013;12(3):65–69. [Bezugly AP, Khlebnikova AN, Selezneva EV, Bikbulatova NN, Belkov PA, Bagramova GE, Klimanov IA. [Ultrasonographic features of actinic keratosis]. *Russian Journal of Biotherapy.* 2013;12(3):65–69. Russian.]
 19. Medeiros CK, Lopes ML, Silveira ÉJ, Lima KC, Oliveira PT. Actinic cheilitis: Proposal of a clinical index. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2022;27(4):e310–e318. doi: 10.4317/medoral.25243.
 20. Heerfordt IM, Poulsen T, Wulf HC. Actinic keratoses contiguous with squamous cell carcinomas are mostly non-hyperkeratotic and with severe dysplasia. *J Clin Pathol.* 2022;75(8):560–563. doi: 10.1136/jclinpath-2021-207497.
 21. Balcere A, Konrāde-Jilmaza L, Pauliņa LA, Čēma I, Krūmiņa A. Clinical Characteristics of Actinic Keratosis Associated with the Risk of Progression to Invasive Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022;11(19):5899. doi: 10.3390/jcm11195899.

Actinic keratosis as a predictor of primary multiple synchronous squamous cell skin cancer: a clinical case

T.G. Sedova¹

We present a clinical case of a primary multiple synchronous highly differentiated keratinizing squamous cell skin cancer in an 84-year old patient with multiple actinic keratosis and actinic cheilitis. The clinical case is unique for the simultaneous development of primary multiple squamous cell carcinoma of the tip of the nose and the vermilion zone of the lower lip in a patient with a past occupational and solar burden, a light phenotype, and signs of chronic photo injury the skin. Clinical, dermatoscopic and sonographic signs of keratotic actinic keratosis were identified in the patient and confirmed by pathomorphological examination. The risk factors for malignant transformation of actinic keratosis were found, such as multiple ef-florescences and a long disease history. The malignant transformation of the actinic areas manifested as rapidly progressive ulceration zones more than 1 cm in diameter, pronounced hyperkeratosis, inflammation and infiltration of the underlying

tissues, increased bleeding and pain. It is to be underlined that definitive and differential diagnosis requires pathomorphological assessment of the skin biopsy sample. This clinical case indicates that patients with multiple foci of actinic keratosis should be under a lifelong follow-up by dermatovenereologists, with mandatory treatment and prevention measure.

Key words: actinic keratosis, actinic cheilitis, squamous cell carcinoma, clinical manifestation, diagnostics, risk factors

For citation: Sedova TG. Actinic keratosis as a predictor of primary multiple synchronous squamous cell skin cancer: a clinical case. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(7):455–461. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-054.

Received 11 September 2022; revised 23 December 2022; accepted 27 December 2022; published online 28 December 2022

Informed consent statement

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

Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

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

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

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



Журнал
«Альманах клинической медицины»
доступен на сайте:

almclinmed.ru

Возможности для читателей:

- свободный доступ к архиву журнала
- удобство поиска: по ключевым словам, по выпускам, по авторам, по заглавиям

Возможности для авторов:

- ознакомиться с планом выпусков журнала на год и выбрать тематический номер для подачи рукописи
- изучить правила для авторов, подробно регламентирующие требования к статье
- отправить статью в выбранный номер через личный кабинет
- оставить комментарий для редакторов
- отслеживать количество просмотров своих публикаций в журнале и ссылки на них в личном кабинете

