



Российское общество  
дерматовенерологов и косметологов

# ВЕСТНИК

## ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

*научно-практический журнал*

№ 3  
2017





# Адвантан

0,1 % метилпреднизолона ацепонат

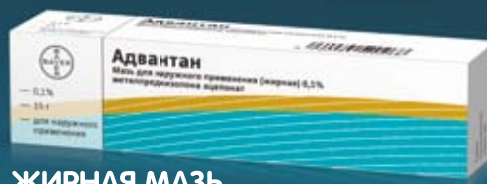


- Оказывает заметный эффект уже к 3 дню лечения<sup>1</sup>
- Обладает высоким профилем безопасности<sup>2</sup>
- Правильный выбор формы ускоряет выздоровление<sup>3</sup>
- Применяется 1 раз в сутки

## Быстро\* облегчает зуд и воспаление при дерматитах и экземе<sup>1</sup>



**МАЗЬ**  
Подострый / хронический процесс



**ЖИРНАЯ МАЗЬ**  
Длительный хронический процесс



**ЭМУЛЬСИЯ**  
Острый процесс с мокнутием



**КРЕМ**  
Острый / подострый процесс без мокнутия

**Адвантан®.** Мазь/мазь жирная/крем для наружного применения/эмульсия для наружного применения. **МНН или группировочное название:** метилпреднизолона ацепонат. **Показания к применению:** воспалительные заболевания кожи: атопический дерматит, нейродермит, детская экзема; истинная экзема; микробная экзема; профессиональная экзема; простой контактный дерматит; аллергический (контактный) дерматит; дисгидротическая экзема. Для эмульсии – себорейный дерматит/экзема; фотодерматит, солнечный ожог. **Способ применения и дозы:** наносят 1 раз в сутки на пораженные участки кожи, взрослым и детям с 4-х месячного возраста. Мазь/мазь жирная/крем для наружного применения - не рекомендуется использовать более 12 недель для взрослых и 4 недель для детей. Эмульсию - 1 раз в сутки (для лечения солнечных ожогов 1-2 раза в день); курс лечения не должен превышать 2 недели. При подостром и остром воспалении без выраженного мокнутия (на гладкой коже и на коже волосистой части головы, в том числе, на коже, склонной к жирности) рекомендуется использовать в форме крема. При сухости кожных покровов необходимо использовать формы с высоким содержанием жира (мазь или жирная мазь). При хронических воспалительных кожных процессах при очень сухой коже рекомендуется использовать в форме жирной мази, обеспечивающей выраженное лечебное воздействие при значительной лихенификации и инфильтрации. **Противопоказания:** туберкулезный или сифилитический процессы в области нанесения препарата; вирусные заболевания (например, ветряная оспа, опоясывающий лишай); розацеа, периоральный дерматит; детский возраст до 4-х

месяцев; участки кожи с проявлениями реакции на вакцинацию; гиперчувствительность к компонентам препарата. **Беременность и лактация:** следует взвешивать потенциальный риск для плода и ожидаемую пользу лечения для матери, не рекомендуется длительное применение препарата на обширных поверхностях кожи. Кормящим матерям не наносить препарат на молочные железы. **Побочное действие:** очень редко местные реакции - зуд, жжение, эритема, образование везикулезной сыпи. При длительном применении (более 4-х недель) и/или на обширных участках (10 % и более поверхности тела) могут возникнуть: атрофия кожи, телеангиэктазии, стрии, акнеформные изменения кожи, системные эффекты, обусловленные абсорбцией кортикостероида. Редко - фолликулит, гипертрихоз, периоральный дерматит, депигментация кожи, аллергические реакции. **Особые указания:** при проявлении атрофии следует отменить. При бактериальных осложнениях и/или дерматомикозах в дополнение необходимо проводить специфическое антибактериальное или антимикотическое лечение. При применении больших доз, очень длительном применении окклюзионных повязок и нанесении на кожу вокруг глаз может развиваться глаукома. **Рег. номер крем:** П N013563/01, **мазь для наружного применения (жирная):** П N13563/04, **инструкция по применению** от 01.06.2017. **Рег. номер эмульсия:** П N013563/02, **инструкция по применению** от 11.05.2017. **Рег. номер мазь:** П N013563/03, **инструкция по применению** от 27.05.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению.

АО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00. Факс: 8 (495) 231-12-02.

\*По данным эксперимента у 16 добровольцев среднее время уменьшения зуда (определяемое как снижение на 30% от исходной оценки по ВАШ) составило 1,0 день. Curto L, Carnero L, López-Aventin D, Travería G, Roura G, Giménez-Arnau AM. Fast itch relief in an experimental model for methylprednisolone aceponate topical corticosteroid activity, based on allergic contact eczema to nickel sulphate. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Oct;28(10):1356-62.

1. По данным исследования 558 детей с атопическим дерматитом или другими воспалительными дерматозами заметное улучшение симптомов (эритема, инфильтрация, мокнутие / образование корок, зуд и жжение) наблюдалось у более чем 65% пациентов в первые 3 дня терапии. Niedner R-F, Zaumseil Advantan® Milk/Cream/Ointment in Children with Atopic Eczema and other Dermatoses - An Observational Study in 558 Children. Acta Dermatol 2004; 30(6): 200-203.

2. При применении различных форм препарата Адвантан у пациентов с контактным дерматитом (n = 755) в возрасте от 10 до 79 лет в течении 5-17 дней побочных эффектов не было зарегистрировано. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. и группа исследователей. Результаты всероссийского многоцентрового открытого наблюдательного исследования "Аккорд" по определению эффективности, безопасности и переносимости различных форм адвантана при лечении больных контактными дерматитами // Клиническая дерматология и венерология. - 2009. № 4.-С.72-79.

3. Клеменова И.А., Есенин С.А. Эволюция применения глюкокортикостероидных препаратов для местного лечения в дерматологической практике // Клиническая дерматология и венерология. - 2011. - №5. - с.46-50.

L.RU.MKT.CC.02.2017.1639

Для специалистов

# ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал

№ 3, 2017



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ  
И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ  
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»

## «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»

Рецензируемый научно-практический журнал.  
Основан в 1924 году.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору  
за соблюдением законодательства в сфере массовых  
коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС77-60448 от 30.12.2014 г.

### Адрес редакции

107076, Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6  
ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России  
тел.: (499) 785-20-96  
e-mail: vestnik@cnikvi.ru  
www.vestnikdv.ru

### Менеджер по рекламе

тел.: (499) 785-20-21  
e-mail: ershova@cnikvi.ru

### Издательство

АО ФИД «Деловой экспресс»  
125167, Москва, 4-я ул. 8 Марта, д. 6а  
тел./факс: (495) 787-52-26  
e-mail: info@dex.ru

Перепечатка материалов или их фрагментов допускается только  
по согласованию с редакцией в письменном виде.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

Цена свободная.

Тираж 4 700 экз.

Отпечатано в типографии ОАО ПКПП.

Индекс для подписчиков — 72082.

**Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных  
журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.**

Электронная версия журнала «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ  
И ВЕНЕРОЛОГИИ» размещена на сайте журнала [www.vestnikdv.ru](http://www.vestnikdv.ru)  
и сайте Научной электронной библиотеки [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).  
Журнал «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»  
включен в Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ)  
Ulrich's Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Knowledge

## Редакционная коллегия

### Главный редактор

Кубанова А. А.

### Заместитель главного редактора

Самцов А. В.

### Ответственный секретарь

Карамова А. Э.

### Научные редакторы

Заславский Д. В.  
Соколовский Е. В.

### Редакционная коллегия

Аравийская Е. А. (С.-Петербург)  
Бакулев А. Л. (Саратов)

Волнухин В. А. (Москва)  
Дубенский В. В. (Тверь)  
Иванов А. М. (С.-Петербург)  
Кубанов А. А. (Москва)  
Мартынов А. А. (Москва)  
Новиков А. И. (Омск)  
Олисова О. Ю. (Москва)  
Охлопков В. А. (Омск)  
Перламутров Ю. Н. (Москва)  
Рахматулина М. Р. (Москва)  
Сидоренко С. В. (С.-Петербург)  
Тищенко А. Л. (Москва)  
Утц С. Р. (Саратов)

## Международный редакционный совет

Jacek Szepietowski (Польша)	Ешимов У. И. (Казахстан)
Jana Hercogova (Чехия)	Знаменская Л. Ф. (Россия)
Lasse R. Braathen (Швейцария)	Иванов О. Л. (Россия)
Torello Lotti (Италия)	Керимов С. Г. (Азербайджан)
Адаскевич В. П. (Беларусь)	Лукьянов А. М. (Беларусь)
Арифов С. С. (Узбекистан)	Мавров Г. И. (Украина)
Балтабаев М. К. (Киргизия)	Молочков В. А. (Россия)
Батпенова Г. Р. (Казахстан)	Рубинс А. Я. (Латвия)
	Сабиров У. Ю. (Узбекистан)

# VESTNIK

## DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Scientific and Practical Peer-Reviewed Journal

№3, 2017



STATE RESEARCH CENTER OF DERMATOVENEROLOGY  
AND COSMETOLOGY MINISTRY OF HEALTHCARE  
OF THE RUSSIAN FEDERATION



ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION  
«RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEROLOGISTS AND  
COSMETOLOGISTS»

### VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal.  
Established in 1924.

The journal is registered with the Federal Service for Media Law  
Compliance and Cultural Heritage.

Certificate of Mass Media Registration PI No. ФС77-60448  
dated December 30, 2014.

#### Editorial Address

Korolenko str. 3, bldg 6, 107076, Moscow  
tel.: (499) 785-20-96  
e-mail: vestnik@cnikvi.ru  
www.vestnikdv.ru

#### Advertising Manager

tel.: (499) 785-20-21  
e-mail: ershova@cnikvi.ru

#### Publishing House

AO FID Delovoi Express  
125167, Moscow, 4-ya ul. 8 Marta, 6a  
tel./fax: (495) 787-52-26  
e-mail: info@dex.ru

Materials or their fragments may be reprinted only as agreed upon  
with the Editorial Office in writing.

The Editorial Office takes no responsibility for the content  
of advertising.

Free price.

Run: 4,700 copies

Printed by the PKPP.

CODE FOR SUBSCRIBERS: 72082.

**The journal is on the List of the leading peer-reviewed scientific  
journals and editions recommended by the State Commission for  
Academic Degrees and Titles, Russian Ministry of Education and  
Science.**

The online version of VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII  
is published on the website [www.vestnikdv.ru](http://www.vestnikdv.ru) and on the website  
of the Scientific Online Library. Please visit [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru) to learn how  
to get access to the journal. VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII  
is listed in the Russian Index of Scientific Quotes (RINTs), Ulrich's  
Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Knowledge

#### Editorial Board

##### Editor-in-Chief

Kubanova A. A.

##### Deputy Editors-in-Chief

Samtsov A. V.

##### Executive Editor

Karamova A. E.

##### Science Editors

Zaslavsky D. V.

Sokolovskiy E. V.

##### Editorial Board

Araviyskaya E. A.

(St. Petersburg)

Bakulev A. L. (Saratov)

Volnukhin V. A. (Moscow)

Dubensky V. V. (Tver)

Ivanov A. M. (St. Petersburg)

Kubanov A. A. (Moscow)

Martynov A. A. (Moscow)

Novikov A. I. (Omsk)

Olisova O. Yu. (Moscow)

Okhlopkov V. A. (Omsk)

Perlamutrov Yu. N. (Moscow)

Rakhmatulina M. R. (Moscow)

Sidorenko S. V. (St. Petersburg)

Tishchenko A. L. (Moscow)

Utz S. R. (Saratov)

#### International Advisory Board

Jacek Szepietowski (Poland)

Jana Hercogova (Czech)

Lasse R. Braathen (Switzerland)

Torello Lotti (Italy)

Adaskevich V. P. (Belarus)

Arifov S. S. (Uzbekistan)

Baltabaev M. K. (Kyrgyzstan)

Batpenova G. R. (Kazakhstan)

Eshimov U. I. (Kazakhstan)

Znamenskaya L. F. (Russia)

Ivanov O. L. (Russia)

Kerimov S. G. (Azerbaijan)

Lukiyanov A. M. (Belarus)

Mavrov G. I. (Ukraine)

Molochkov V. A. (Russia)

Rubins A. Ya. (Latvia)

Sabirov U. Ju. (Uzbekistan)

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
<b>ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	<b>LITERATURE REVIEW</b>
В. И. АЛЬБАНОВА, М. А. НЕФЕДОВА Аутоиммунные буллезные дерматозы. Дифференциальный диагноз	10 V.I. AL'BANOVA, M.A. NEFEDOVA Autoimmune bullous dermatoses. Differential diagnosis
В. В. ШКАРИН, Н. В. САПЕРКИН Эпидемиология оппортунистических микозов	21 V.V. SHKARIN, N.V. SAPERKIN Epidemiology opportunistic mycoses
<b>В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ</b>	<b>GUIDELINES FOR PRACTITIONERS</b>
М. В. ЖУЧКОВ, Д. Б. СОНИН, М. А. ТАРАСОВА, С. А. КОСОРУКОВА Дерматоскопия как способ оценки эффективности 5% крема имиквимод у пациентов с базально-клеточной карциномой кожи	32 M.V. ZHUCHKOV, D.B. SONIN, M.A. TARASOVA, S.A. KOSORUKOVA Dermatoscopy as a method of evaluating the efficiency of 5% cream imykvimod in patients with basal cell carcinoma of skin
АНДРИС РУБИНС, СИЛЬВЕСТРС РУБИНС, МАРЦИС ШЕПТЕ, НЭНСИ С. ХЭНДЛЕР, КАМИЛЛА К. ДЖАННИГЕР, РОБЕРТ А. ШВАРТЦ Узелки доильщиц. Сложности в идентификации инфекций домашних животных и угроза пациентам с ослабленным иммунитетом	42 ANDRIS RUBINS, SILVESTRS RUBINS, MARCIS SEPTE, NANCY S. HANDLER, CAMILA K. JANNIGER, ROBERT A. SCHWARTZ Milker's nodule. A perplexing farmyard infection and threat to the immunocompromised
АНДРИС РУБИНС, СИЛЬВЕСТРС РУБИНС, МАРЦИС ШЕПТЕ, НЭНСИ С. ХЭНДЛЕР, КАМИЛЛА К. ДЖАННИГЕР, РОБЕРТ А. ШВАРТЦ Milker's nodule. A perplexing farmyard infection and threat to the immunocompromised	48 ANDRIS RUBINS, SILVESTRS RUBINS, MARCIS SEPTE, NANCY S. HANDLER, CAMILA K. JANNIGER, ROBERT A. SCHWARTZ Milker's nodule. A perplexing farmyard infection and threat to the immunocompromised
<b>НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ</b>	<b>CLINICAL CASES</b>
М. М. ТЛИШ, Н. Л. СЫЧЕВА, П. С. ОСМОЛОВСКАЯ, Ф. А. ПСАВОК Линейный эпидермальный веррукозный воспалительный невус (ILVEN)	53 M.M. TLISH, N.L. SYCHEVA, P.S. OSMOLOVSKAYA, F.A. PSAVOK Inflammatory linear verrucous epidermal naevus (ILVEN)
И. А. ГОРЛАНОВ, Д. В. ЗАСЛАВСКИЙ, О. К. МИНЕЕВА, Л. М. ЛЕЙНА, И. Р. МИЛЯВСКАЯ, Р. А. НАСЫРОВ, О. Л. КРАСНОГОРСКАЯ Семейный случай склероатрофического лишена	58 I.A. GORLANOV, D.V. ZASLAVSKY, O.K. MINEEVA, L.M. LEINA, I.R. MILAVSKAJ, R.A. NASYROV, O.L. KRASNOGORSKAJ Familial lichen sclerosis
Е. В. СОКОЛОВСКИЙ, Г. Н. МИХЕЕВ, А. А. ГОРДЕЕВА Стойкий гнойный акродерматит Аллопо в сочетании с ограниченным вульгарным псориазом	63 E.V. SOKOLOVSKIY, G.N. MIKHEEV, A.A. GORDEEVA Acrodermatitis continua suppurativa hallopeau in combination with localized psoriasis vulgaris
<b>ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ</b>	<b>DRUG TREATMENT IN DERMATOVENEROLOGY</b>
Ю. Н. ПЕРЛАМУТРОВ, К. Б. ОЛЬХОВСКАЯ, А. О. ЛЯПОН, Т. В. АЙВАЗОВА Новые возможности в фармакотерапии атопического дерматита	68 YU.N. PERLAMUTROV, K.B. OL'HOVSKAYA, A.O. LYAPON, T.V. AJVAZOVA New opportunities in drug treatment of atopic dermatitis
О. Б. ТАМРАЗОВА, М. А. ГУРЕЕВА Патомимии у детей	76 O.B. TAMRAZOVA, M.A. GUREEVA Pathomimia in children
Н. Н. МУРАШКИН, Э. Т. АМБАРЧЯН, А. И. МАТЕРИКИН Принципы терапии атопического дерматита в детском возрасте в аспекте современных представлений о патогенезе заболевания	85 N.N. MURASHKIN, E.T. AMBARCHYAN, A.I. MATERIKIN Principles therapy of atopic dermatitis in childhood in the aspect of modern concepts of the pathogenesis of the disease

# АЭРОЗОЛИ

## для наружного применения



Информация только для специалистов

- **Современная, удобная форма аэрозоля**
- **Отсутствие механического раздражения на коже**
- **Проникновение в труднодоступные места**
- **Низкая стоимость терапии**

### Аэрозоль:

Удобство использования, даже в труднодоступных местах	+
Отсутствие механического раздражения	+
Местное охлаждение и облегчение при зуде и жжении	+
Равномерное нанесение тонкого слоя	+
Стерильность продукта во время использования	+
Экономное расходование	+

Регистрационный номер: Оксикорт – П N012454/01; дата регистрации 19.11.2007; Полькортолон ТС – П N012544/01; дата регистрации 19.11.2007; Неомидин – П N01197; дата регистрации 2011-11-1



### Оксикорт (Oxycort)

Гидрокортизон + Окситетрациклин  
(*Oxytetracycline hydrochloride + Hydrocortisone*)  
– аэрозоль для наружного применения, 55 мл.

**Показания к применению:** аллергические заболевания кожи, осложненные вторичной бактериальной инфекцией (крапивница, экзема); заболевания кожи, вызванные чувствительными к окситетрациклину микроорганизмами, а также смешанные инфекции (импетиго, фурункулёз, фолликулит, множественные абсцессы, рожистое воспаление др.); ожоги и отморожения I степени; вторичные инфекции после укусов насекомых.



### Полькортолон ТС (Polcortolon TC)

Тетрациклин + Триамцинолон  
(*Tetracycline + Triamcinolone*)  
– аэрозоль для наружного применения, 30 мл.

**Показания к применению:** аллергические заболевания кожи, осложненные вторичной бактериальной инфекцией (импетиго, фурункулёз, фолликулит, гидраденит, рожистое воспаление и др.), заболевания кожи, вызванные чувствительными к тетрациклину микроорганизмами, а также смешанные инфекции (крапивница, атопический дерматит, экзема).



### Неомицин (Neomycin)

Неомицин  
(*Neomycin*)  
– аэрозоль для наружного применения, 1,172%

**Показания к применению:** Инфекционно-воспалительные заболевания кожи, вызванные чувствительными к неомицину микроорганизмами (в т.ч. фурункулёз, контактное импетиго); Инфицированные ожоги и обморожения I и II степени.

 POLFA TARCHOMIN S.A.

[www.polfa-tarchomin.com.pl](http://www.polfa-tarchomin.com.pl)

**РОСПЕЧАТЬ**  
ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1991 ГОДА

## ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

II полугодие 2017 года

в каталоге агентства  
«Роспечать»

**«Газеты. Журналы»**

во всех отделениях  
связи России

Индекс  
подписки

**72082**

# Флор@К в кишечнике всё @К!



[www.florok.ru](http://www.florok.ru)

ПРОИЗВОДИТСЯ  
В ДАНИИ

ХРАНЕНИЕ  
БЕЗ  
ХОЛОДИЛЬНИКА

**1,4 МЛРД. ПОЛЕЗНЫХ БАКТЕРИЙ**

(лакто и бифидобактерии)<sup>1</sup>

- **НА 39% СНИЖАЕТСЯ ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ДИАРЕИ** у путешественников при приеме препарата<sup>2</sup>
- **СТУЛ ПРИ ЗАПОРЕ** нормализуется **ЗА 2 НЕДЕЛИ** и его частота увеличивается **ДО 5-ТИ РАЗ В НЕДЕЛЮ**<sup>3</sup>
- доказано поддерживает иммунную систему<sup>4</sup>
- восстанавливает микрофлору кишечника после антибиотикотерапии<sup>1</sup>

**Режим дозирования: 1–3 КАПСУЛЫ В ДЕНЬ<sup>1</sup>**



1. Листок-вкладыш БАД «ФлорОк» СГР №КЗ 16.01.79.003.E.001811.09.14 от 12.09.2014г.; 2. Black, F.T., Anderson, P.L., Orskov J., Orskov, F., Gaarslev, K., Laulund, S. Prophylactic efficacy of lactobacilli on traveler's diarrhea. 1989. Travel Medicine. 333-335; 3. Uchida K, Akashi K, Kusunoki I, Ikeda T, Katano N, Motoshima H, and Benno Y. Effect of fermented milk containing Bifidobacterium lactis Bb-12 on stool frequency, defecation, fecal microbiota and safety of excessive ingestion in healthy female students - 2nd report. Food Health and Nutrition Research (Journal of Nutritional Food) 2005;8(1):39-51; 4. Fukushima Y, Kawata Y, Hara H, Terada A & Mitsuoka T, International Journal of Food Microbiology 1998;42:39-44

000 «Алвоген Фарма», 123610, г. Москва, Краснопресненская наб., д.12, ЦМТ, подъезд 6, офис 1347, тел.: +7 (499) 350-13-48. [www.alvo-gen.ru](http://www.alvo-gen.ru)

НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

# КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

## ЦИКЛОВ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ФГБУ «ГНЦДК» МИНЗДРАВА РОССИИ НА 2017 ГОД

Наименование цикла, контингент слушателей	Стоимость	Сроки обучения	Выдаваемый документ
<b>Профессиональная переподготовка</b> «Косметология» (576 часов) Врачи-дерматовенерологи	120 000 руб.	16.01.17—25.03.17 20.02.17—29.04.17 17.04.17—24.06.17 11.09.17—18.11.17 16.10.17—23.12.17	Диплом о профессиональной переподготовке установленного образца.  Сертификат специалиста государственного образца
<b>Сертификационный цикл</b> «Косметология» (144 часа) Врачи-косметологи	27 000 руб.	16.01.17—11.02.17 20.02.17—18.03.17 17.04.17—13.05.17 11.09.17—07.10.17 16.10.17—11.11.17	Удостоверение о повышении квалификации установленного образца.  Продление Сертификата специалиста государственного образца
<b>Сертификационный цикл</b> «Дерматовенерология» (144 часа) Врачи-дерматовенерологи	20 000 руб.	27.03.17—22.04.17 02.10.17—28.10.17	Удостоверение о повышении квалификации установленного образца.  Продление Сертификата специалиста государственного образца

### НЕОБХОДИМЫЕ ДОКУМЕНТЫ:

- паспорт;
- диплом с приложением об окончании медицинского института по специальности «Лечебное дело» или «Педиатрия» (копия нотариально заверенная);
- удостоверение или диплом об окончании ординатуры, интернатуры либо диплом о профессиональной переподготовке по специальности «Дерматовенерология» (копия нотариально заверенная);
- сертификат специалиста (копия нотариально заверенная);
- копия трудовой книжки, заверенная печатью, подписью начальника отдела кадров с указанием «работает по настоящее время в должности врача-дерматовенеролога».

Контактные телефоны для получения  
дополнительной информации:  
заведующий образовательным отделом  
Махакова Юлия Буяндылгеровна 8 (499) 785-20-65

Дополнительная информация доступна на сайте  
[www.cnikvi.ru](http://www.cnikvi.ru)

Занятия проводятся по адресу:  
г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6.

Проезд: станция метро «Сокольники», далее троллейбусы  
41, 32, 14 в сторону Преображенской площади до остановки  
«Социальный университет, ул. Короленко».





**SAM**  
SYMPOSIUM

**ХVII МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
СИМПОЗИУМ ПО ЭСТЕТИЧЕСКОЙ  
МЕДИЦИНЕ**



**СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ  
ВЫСТАВКА**  
[www.sam-expo.ru](http://www.sam-expo.ru)

17-19 ЯНВАРЯ 2018 ГОДА • МОСКВА, ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ НА КРАСНОЙ ПРЕСНЕ

/ В ПРОГРАММЕ /



**СИМПОЗИУМ ПО ЭСТЕТИЧЕСКОЙ  
МЕДИЦИНЕ**

**ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ КЛУБ  
«ФОРУМ ПЛАСТИЧЕСКИХ  
ХИРУРГОВ МОСКВЫ»**

**КОНФЕРЕНЦИЯ  
«ВОЗМОЖНОСТИ КОСМЕТОЛОГА  
В ANTI-AGE ТЕРАПИИ»**

**ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КУРС**



**АССАМБЛЕЯ ВЛАДЕЛЬЦЕВ  
И РУКОВОДИТЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКИХ  
КЛИНИК И ЦЕНТРОВ КРАСОТЫ  
BEAUTY TOP MEETING**



**СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА,  
МАСТЕР-КЛАССЫ,  
САТЕЛЛИТНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ**



ОРГАНИЗАТОРЫ



**Эстетическая  
Медицина**

ПРОДАЖА БИЛЕТОВ

Ольга Емельяненко  
[emel@cosmopress.ru](mailto:emel@cosmopress.ru)  
+7 (495) 228-70-71/72/73/74

Горячая линия: 8-800-200-8500

УЧАСТИЕ В ВЫСТАВКЕ

Юлия Венедиктова  
[sam-expo@cosmopress.ru](mailto:sam-expo@cosmopress.ru)  
[www.cosmopress.ru](http://www.cosmopress.ru)  
[www.sam-expo.ru](http://www.sam-expo.ru)



WWW.COSMOPRESS.RU  
 Тел. (495) 228-70-71/72/74  
 ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ 8-800-200-8500

# подпишись

## НА ВЕДУЩИЕ ЖУРНАЛЫ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ИНДУСТРИИ КРАСОТЫ!

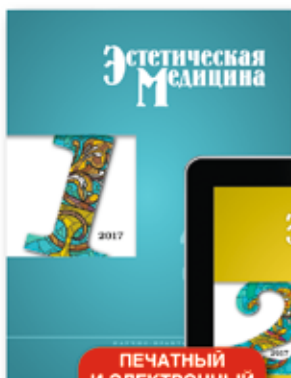


СКИДКА 10% ДЛЯ ВЛАДЕЛЬЦЕВ КАРТЫ КЛУБА ПОДПИСЧИКОВ

ВСЕМ ЧИТАТЕЛЯМ,  
 оформившим  
 годовую подписку  
 на печатную версию  
 любого журнала –

**БЕСПЛАТНОЕ  
 ПОСЕЩЕНИЕ  
 ВЫСТАВОК**

InterCHARM  
 и INTERCHARM  
 professional  
 (по карте клуба)



ПЕЧАТНЫЙ  
 И ЭЛЕКТРОННЫЙ  
 ФОРМАТ

### «ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

научно-практический  
 журнал для широкого  
 круга специалистов  
 эстетической  
 медицины

ПОДПИСАТЬСЯ  
 НА ЭЛЕКТРОННЫЙ  
 ВАРИАНТ



**ПОДПИСКА НА ГОД:**

Электронный вариант ..... 1400 руб.  
 Печатный вариант ..... 2600 руб.  
 Электронный + печатный вариант ..... 3100 руб.



ПЕЧАТНЫЙ  
 И ЭЛЕКТРОННЫЙ  
 ФОРМАТ

### LES NOUVELLES ESTHETIQUES (НОВОСТИ ЭСТЕТИКИ)

ведущий  
 российский журнал  
 для профессионалов  
 в области косметологии  
 и прикладной эстетики

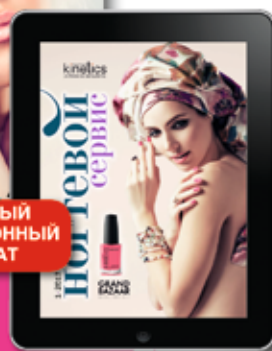
**ПОДПИСКА НА ГОД:**

Электронный вариант ..... 1350 руб.  
 Печатный вариант ..... 2700 руб.  
 Электронный + печатный вариант ..... 3000 руб.

ПОДПИСАТЬСЯ  
 НА ЭЛЕКТРОННЫЙ  
 ВАРИАНТ



*Информация  
 к действию!*



ПЕЧАТНЫЙ  
 И ЭЛЕКТРОННЫЙ  
 ФОРМАТ

### «НОГТЕВОЙ СЕРВИС»

журнал для мастеров маникюра,  
 эстетического и медицинского педикюра,  
 владельцев ногтевых студий и всех,  
 интересующихся новинками ногтевой  
 индустрии

ПОДПИСАТЬСЯ  
 НА ЭЛЕКТРОННЫЙ  
 ВАРИАНТ



**ПОДПИСКА НА ГОД:**

Электронный вариант ..... 500 руб.  
 Печатный вариант ..... 1200 руб.  
 Электронный + печатный вариант ..... 1300 руб.



ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ  
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»

## Календарный план научно-практических мероприятий, организуемых РОДВК в 2017 году

### Мероприятия, состоявшиеся в 2017 году

- Краснодар, 30–31 марта 2017 г.

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа, заседание профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по дерматовенерологии и косметологии

- Самара, 21 апреля 2017 г.

VI Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области

- Великий Новгород, 19 мая 2017 г.

V Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа

- Саратов, 1–2 июня 2017 г.

Ежегодная научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Григорьевские чтения»

- Москва, 20–23 июня 2017 г.

XVII Всероссийский Съезд дерматовенерологов и косметологов

### Планируемые мероприятия

- Тула, 8 сентября 2017 г.

Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа

- Севастополь, 29 сентября 2017 г.

III Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма

- Новосибирск, 12–13 октября 2017 г.

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа

- Москва, 20–21 октября 2017 г.

Школа молодых специалистов

- Санкт-Петербург, 26–28 октября 2017 г.

XI Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения»

- Казань, 16–17 ноября 2017 г.

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа, заседание профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по дерматовенерологии и косметологии

- Калининград, 1 декабря 2017 г.

VI Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа

- Москва, 8–9 декабря 2017 г.

Школа молодых специалистов

# Аутоиммунные буллезные дерматозы. Дифференциальный диагноз

В. И. Альбанова, М. А. Нефедова

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России  
107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

В обзоре представлены современные представления об аутоиммунных буллезных дерматозах (пемфигоидной группе): герпетиформном дерматите Дюринга, буллезном пемфигоиде, рубцующем пемфигоиде, пемфигоиде беременных, линейном IgA дерматозе и приобретенном буллезном эпидермолизе. Освещены патогенез, клинические проявления и современные методы диагностики заболеваний. Особое внимание уделено диагностике приобретенного буллезного эпидермолиза, в которой ведущая роль принадлежит реакции иммунофлуоресценции. Показано патогенетическое сходство буллезного пемфигоида, линейного IgA дерматоза, рубцующего пемфигоида и пемфигоида беременных, что позволяет расценивать их как разновидности единого патологического процесса.

Ключевые слова: **аутоиммунные буллезные дерматозы, пемфигоидная группа, герпетиформный дерматит, буллезный пемфигоид, рубцующий пемфигоид, пемфигоид беременных, герпес беременных, линейный IgA дерматоз, приобретенный буллезный эпидермолиз, диагностика, дифференциальный диагноз, гистологическое исследование, реакция иммунофлуоресценции.**

Контактная информация: albanova@rambler.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (3): 10—20.

# Autoimmune bullous dermatoses. Differential diagnosis

V. I. Al'banova, M. A. Nefedova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

The review presents modern ideas concerning autoimmune bullous dermatoses (pemphigoid group): Dühring disease, bullous pemphigoid, cicatrizing pemphigus, pemphigoid gestationis, linear IgA bullous dermatosis and acquired bullous epidermolysis. Pathogenesis, clinical manifestations and modern methods of disease diagnostics are reported. Particular attention is paid to the diagnosis of acquired bullous epidermolysis, in which the leading role belongs to the reaction of immunofluorescence. The pathogenetic similarity between bullous pemphigoid, linear IgA dermatosis, cicatrizing pemphigoid and pemphigoid gestationis is shown, which allows us to regard them as a variety of a single pathological process.

Key words: **autoimmune bullous dermatoses, pemphigoid group, Dühring disease, bullous pemphigoid, cicatrizing pemphigus, pemphigoid gestationis, herpes hestationis, linear IgA bullous dermatosis, acquired bullous epidermolysis, diagnostics, differential diagnosis, histologic study, reaction of immunofluorescence.**

Corresponding author: albanova@rambler.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 3: 10—20.

■ Аутоиммунные буллезные дерматозы (пемфигоидная группа) — несколько видов кожных заболеваний, при которых потеря адгезии между эпидермисом и дермой влечет за собой образование пузырей. «Пемфигоидный» — буквально значит «подобный вульгарной пузырчатке», но клиническое сходство состоит только в том, что при всех заболеваниях пемфигоидной группы, как и при истинной пузырчатке, образуются пузыри, а патогенетическое — в том, что, как и пузырчатка, это аутоиммунные заболевания. Поскольку аутоантитела образуются к структурным белкам дермо-эпидермального соединения, пузыри при пемфигоидных дерматозах всегда субэпителиальные, что принципиально отличает их от пузырей при пузырчатке.

К пемфигоидной группе аутоиммунных буллезных дерматозов относятся шесть заболеваний: герпетиформный дерматит Дюринга (по МКБ-10 L13.0), буллезный пемфигоид (L12.0), рубцующий пемфигоид (L12.1), пемфигоид беременных, или герпес беременных (O26.4), линейный IgA дерматоз (L12.8) и приобретенный буллезный эпидермолиз (L12.3) [1—3].

**Герпетиформный дерматит** (ГД) описал американский дерматолог Луис Адольфус Дюринг (1845—1913) в 1877 г. В настоящее время заболевание рассматривается как кожная форма целиакии (глютеновой энтеропатии) [4]. ГД характеризуется хроническим рецидивирующим течением, наличием зудящих полиморфных высыпаний, типичной, но не патогномоничной гистологической картиной и типичными иммуноморфологическими признаками. Целиакия — хроническое, чаще врожденное заболевание, при котором не происходит расщепления глютена (клейковины) из-за отсутствия глиадиноминопептидазы или других ферментов. Из-за дефекта фермента глиадиноминопептидазы в кишечнике глютен преобразуется в глиадин, который всасывается через слизистую оболочку тонкой кишки. В клетках слизистой оболочки тонкой кишки глиадин дезаминируется тканевой трансглутаминазой (tTG), дезаминированные пептиды глиадина распознаются иммунной системой, В-лимфоциты вырабатывают IgA антитела к тканевой трансглутаминазе, поступающие через кровь в кожу. Антитела в коже связываются с эпидермальной тканевой трансглутаминазой (eTG) — ферментом, вовлеченным в формирование клеточной мембраны во время дифференцировки кератиноцитов. Отложение иммунных комплексов в сосочках дермы стимулирует хемотаксис нейтрофилов, которые вызывают протеолитическое расщепление базальной мембраны на уровне светлой пластинки, приводящее к формированию субэпидермальных пузырей [4].

ГД у взрослых обычно развивается в возрасте 40—50 лет, статистика заболеваемости в разных странах свидетельствует о неодинаковой частоте ГД — 11:100 000, что составляло 1/5 часть больных с це-

лиакией (Шотландия) [5], 19,6:100 000 (Швеция) [6], 75,3:100 000 (Финляндия), что составляло 1/8 часть больных целиакией [7], 0,8:100 000 (Российская Федерация) [8].

Высыпания при ГД полиморфны — эритема, волдыри, папулы, пузыри располагаются симметрично, часто группируются. Их преимущественная локализация — разгибательные поверхности плеч, колени, локти, ягодицы, крестец, шея, лицо, волосистая часть головы. Пузыри с плотной покрывкой располагаются на фоне эритемы, быстро вскрываются и поэтому редко видны при осмотре, наблюдается поствоспалительная дисхромия. При ГД крайне редко поражаются слизистые оболочки. Появлению высыпаний предшествуют зуд и жжение [8—10].

Некожные поражения при ГД соответствуют симптомам целиакии [11]. Их можно разделить на три группы: связанные с нарушением работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (диарея до 6 раз в сутки, которую часто сменяют запоры, много каловых масс с включениями непереваренной еды, метеоризм, урчание в животе, боли в области пупка схваткообразного характера, начинающиеся и проходящие спустя несколько часов после еды, тошнота и рвотные позывы, в редких случаях кишечное кровотечение), симптомы нарушения абсорбции пищи (потеря массы тела, обезвоживание — сухость кожи и слизистых, ранние морщины, быстрая утомляемость, ощущение «ватных» мышц, анемия, ухудшение состояния зубов, ногтей и волос, из-за недостатка витамина D — слабость, нервозность, ухудшение зрения, боли в костях, нарушение сна) и аутоиммунные проявления в виде болей в мышцах и суставах. Повышенное содержание в крови эозинофилов (до 10%) и наличие их в пузырной жидкости может помочь в диагностике.

Дифференциальный диагноз проводится с линейным IgA дерматозом, буллезным пемфигоидом (БП), экземой, узловатой почесухой, крапивницей, полиморфной эритемой [12].

При гистологическом исследовании кожи типичные микроскопические признаки ГД обнаруживаются лишь в эритематозных элементах и заключаются в скоплении преимущественно нейтрофильных (с примесью иногда значительного количества эозинофильных) гранулоцитов в области верхушек сосочков дермы с формированием так называемых микроабсцессов и некротическими изменениями ткани сосочков с формированием субэпидермальных щелей (рис. 1а) [13, 14]. При этом межпапиллярные эпидермальные выросты сохраняют связь с дермой, в связи с чем при расширении субэпидермальных щелей в области сосочков формируется картина многокамерного пузыря [15]. По данным литературы, в 35—40% случаев наблюдаются нетипичные для ГД гистологические изменения [16]. Это может быть связано со взятием биопсийного материала из участка уже сформированного

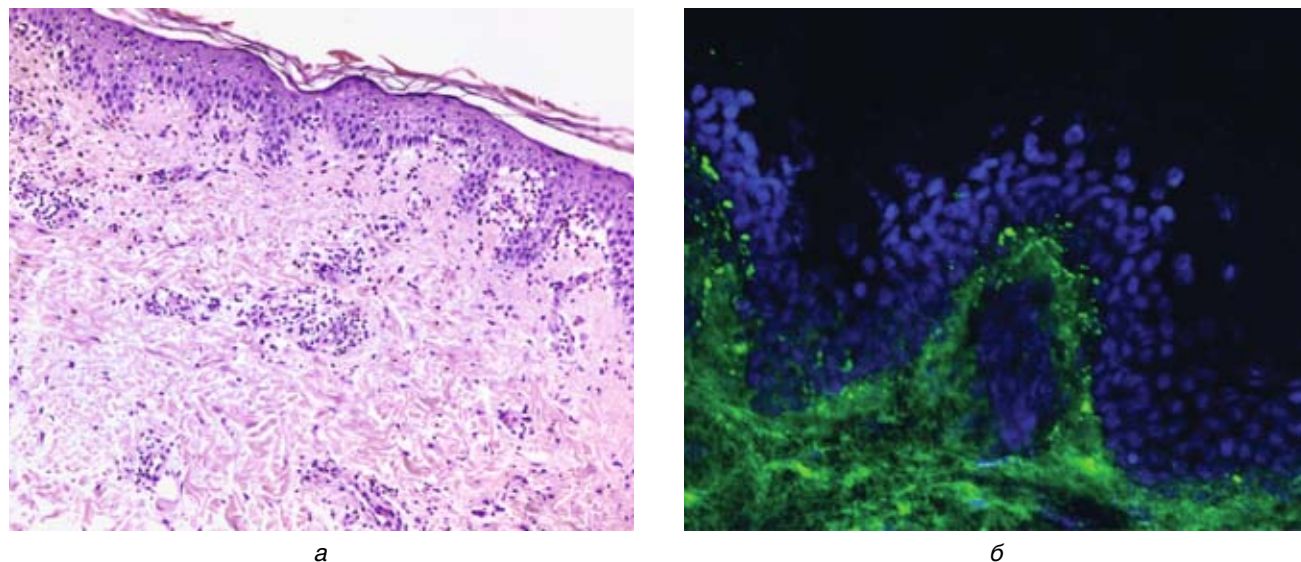


Рис. 1. Герпетиформный дерматит Дюринга: *а* — гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ ). Формирование в сосочках дермы микроабсцессов из нейтрофилов и эозинофилов, а также субэпидермальных щелей; *б* — НРИФ ( $\times 200$ ). Депозиты IgA выявляются в виде гранул зеленого свечения, локализующихся преимущественно в сосочках дермы, единичные гранулы выявляются вдоль дермо-эпидермальной границы

пузыря (давностью формирования 24—48 ч), когда связь эпидермальных выростов с дермой нарушается и пузырь становится однокамерным и резко увеличивается в размерах. В указанных случаях гистологические изменения могут быть неотличимы от обнаруживаемых при БП, приобретенном буллезном эпидермоллизе (ПБЭ), линейном IgA дерматозе. При взятии для исследования пузырьного элемента с давностью формирования более 48 ч возможно наличие в материале внутриэпидермальных пузырей, располагающихся в шиповатом слое или субкорнеально, что связано с регенерацией эпидермиса в области дна изначально субэпидермального пузыря. Крайне затруднена дифференциальная диагностика ГД и везикулярной формы БП, при которой гистологически также выявляются субэпидермальные микроабсцессы, но с более выраженным эозинофильным компонентом. Ключом к диагностике служит иммунофлюоресцентное (ИФ) исследование, проводимое по прямой или непрямой методике (ПИФ или НРИФ соответственно), при котором в случае ГД выявляются гранулярные отложения IgA на вершинах сосочков, реже — вдоль базальной мембраны (БМ) эпидермиса (рис. 1б) [15, 17]. Чувствительность и специфичность ИФ-метода при ГД составляет 100%, поэтому исследование должно проводиться во всех случаях для подтверждения или уточнения диагноза.

В затруднительных случаях можно провести исследование сыворотки крови на наличие антител

к tTG. Исследование имеет высокую чувствительность и специфичность [18, 19].

Диагностический алгоритм при ГД выглядит следующим образом (по Antiga, 2015 [12]):

- анализ клинической картины;
- исследование пузырьной жидкости (диагностически значимо наличие эозинофилов);
- клинический анализ крови (эозинофилы до 10%);
- гистологическое исследование;
- ИФ-исследование;
- при сомнительном результате проводят дополнительно исследование сыворотки крови (антитела к тканевой трансглутаминазе — антиtTG), повышенное содержание IgA;
- в случаях отрицательных серологических исследований ведется поиск других антител (антитела к эндомизию — ЕМА, антитела к деамидированным пептидам глиадина — DGP);
- в случаях нетипичных результатов ПИФ делают повторную биопсию;
- в случаях отрицательных результатов ПИФ и серологии диагноз должен быть пересмотрен;
- биопсия тонкой кишки в настоящее время не требуется.

**Буллезный пемфигоид (БП)** — приобретенное аутоиммунное заболевание, характеризующееся появлением пузырей, сильным зудом и эозинофилией крови [8]. Болеют преимущественно лица среднего и пожилого возраста (средний возраст 65 лет), может

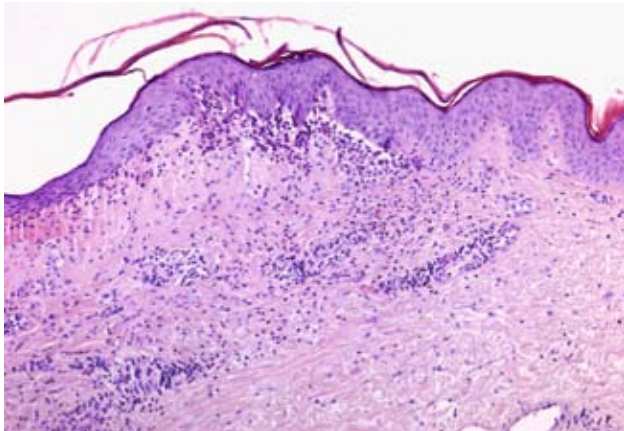
проследиваться связь с приемом лекарств. Заболевание впервые описал американский гистопатолог Уолтер Фредерик Левер (W. F. Lever) в 1953 г., а через 10 лет было продемонстрировано присутствие антител к БМ эпидермиса [20].

БП клинически характеризуется генерализованными зудящими высыпаниями. Пузыри располагаются преимущественно на туловище и проксимальных отделах конечностей. Они возникают на неизменной коже или эритематозном основании, обычно имеют

плотную покрывку и полушаровидную форму [21]. Помимо пузырей на коже имеются инфильтрированные уртикарные бляшки, папулы и экзематозные высыпания [22]. Волдыри могут быть с приподнятым краем и бледным центром. Заболевание может начаться с небуллезных элементов (уртикарных папул и бляшек), сопровождаемых зудом, что затрудняет диагностику [1]. В 10—30% случаев отмечается вовлечение слизистой оболочки полости рта [1, 22]. Помимо генерализованных высыпаний, описанных выше (классическая форма), выделяют дополнительно еще несколько клинических форм: локализованный БП (единичные высыпания на голове и разгибательных поверхностях конечностей); себорейный БП (эритема и корочки в себорейных зонах у пожилых женщин) [23] и паранеопластический БП (сопровождающий злокачественные опухоли ЖКТ, легких, лимфопролиферативные заболевания) [1, 24].

Характерным признаком БП при гистологическом исследовании является наличие субэпидермального пузыря, сформировавшегося в результате резкого отека в субэпидермальном отделе дермы [14, 15].

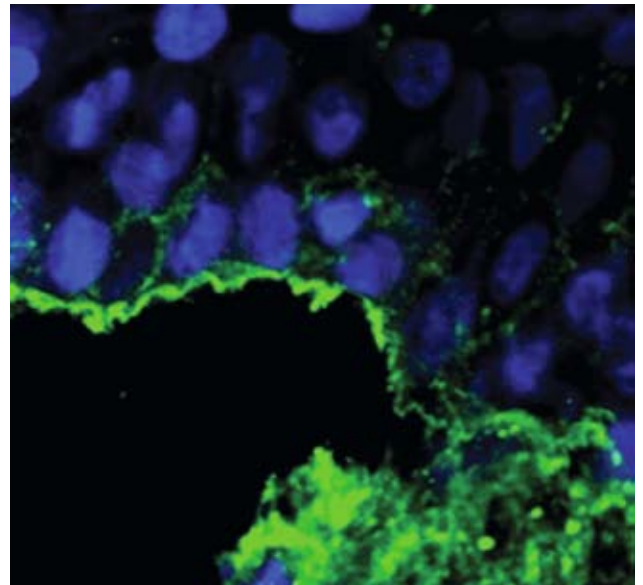
Многообразию клинических проявлений БП соответствует гистологическое разнообразие вариантов воспалительной инфильтрации [25]. При формировании пузырей на неизменной коже воспалительная



а



б



в

Рис. 2. Буллезный пемфигоид: а — гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ ). Субэпидермально формируется крупная щель. В воспалительном инфильтрате большое количество эозинофильных гранулоцитов; б — НРИФ ( $\times 600$ ). Депозиты IgG выявляются в виде линии зеленого свечения вдоль дермо-эпидермальной границы. На представленном фото можно различить п-паттерны в структуре линии свечения; в — НРИФ ( $\times 600$ ), метод SSS. Депозиты IgG в виде линии зеленого свечения выявляются в покрывке (в эпидермальной части) искусственно сформированного расщепления

инфильтрация может быть крайне скудной, преимущественно периваскулярной. В этом случае картина БП морфологически неотличима от ПБЭ и врожденного буллезного эпидермолиза [26]. Если пузыри образуются на фоне воспалительного процесса, клеточная инфильтрация в дерме хорошо выражена, инфильтраты содержат преимущественно эозинофильные гранулоциты (рис. 2а). При этом необходимо проводить дифференциальную диагностику с ГД и случаями ПБЭ с выраженной воспалительной реакцией [15, 26]. Дифференциальная диагностика требует применения ИФ-исследования, когда в случае БП выявляются линейные депозиты IgG и C3 вдоль БМ (в меньшей степени могут выявляться линейные депозиты IgA, IgM, IgE) [15, 17, 25]. Следует помнить, что такие же ИФ-изменения наблюдаются и при ПБЭ.

Для дифференциальной диагностики БП и ПБЭ используют два дополнительных ИФ-метода. Первый заключается в анализе паттернов в структуре линии свечения, наблюдающейся при ИФ. Антигены BP180 и BP230 участвуют в формировании полудесмосом и фиксированы к нижнему полюсу базальных кератиноцитов [25, 26]. При визуализации их с помощью флуоресцентных меток на большом увеличении (более  $\times 400$ ) при БП видна нижняя граница эпидермиса, представляющая собой плавную линию, в которой выявляются изогнутые так называемые n-паттерны (рис. 2б) [27, 28]. Выявление паттернов в структуре линии свечения требует высокого качества изготавливаемых для ИФ-исследования срезов (толщиной не более 4 мкм), наличия объективов с увеличением более  $\times 400$ , а также опыта в проведении подобного анализа [27]. При ПБЭ в структуре линии свечения будут выявляться иные, u-образные паттерны [28].

Второй метод используется при невозможности паттерного анализа и заключается в предварительном расщеплении кожного лоскута в гипертоническом (одномолярном) солевом растворе (метод SSS — salt split skin) в течение 24—72 ч с последующим проведением ИФ-исследования по стандартной методике [29, 30]. В результате описанной процедуры расщепление биоптата кожи происходит на уровне светлой пластинки БМ эпидермиса. При этом антитела, прикрепленные к антигенам BP180 и BP230 на нижнем полюсе базальных кератиноцитов, визуализируются на эпидермальной стороне полученного расщепления (рис. 2в). В случае ПБЭ свечение антител соответствует дермальной стороне расщепления [29, 30]. Данный метод оказался очень полезным в улучшении чувствительности ИФ-метода и позволяет проводить дифференциальную диагностику в группе пемфигоидных дерматозов [2].

В диагностике помогает иммуноферментный анализ (ИФА) сыворотки крови. С помощью этого исследования выявляют антитела к BP180 (трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 180 кД, его внеклеточная часть называется коллагеном XVII)

и BP230 (белок с молекулярной массой 230 кД, принадлежит к десмоплакинам, осуществляющим связь цитокератиновых филаментов с мембраной базальных кератиноцитов) [31]. Считается, что более важно в диагностике выявление антител к BP180, которые инициируют образование пузырей, а антитела к BP230 усиливают воспаление [1]. Еще более определенную информацию дает метод ELISA, выявляющий антитела к NC16A — домену BP180.

Диагностика БП:

- изучение клинической картины;
- микроскопия содержимого пузырей (наличие эозинофилов);
- анализ крови (до 10% эозинофилов);
- гистологическое исследование;
- ПИФ (поиск фиксированных аутоантител);
- серологические исследования — иммуноблоттинг, ИФА, ELISA (поиск циркулирующих аутоантител);
- поскольку у пожилых пациентов может быть связь со злокачественными заболеваниями, в этой группе проводятся скрининговые тесты.

**Линейный IgA дерматоз** описан американским дерматологом Джоном Тэмплтоном Боуэном (J.T. Bowen, 1857—1941) в 1901 г. Отмечаются два пика возраста начала заболевания — первый в детском возрасте (6 мес. — 10 лет), второй — в седьмом десятилетии жизни. Различают идиопатический и медикаментозный линейный IgA дерматоз, в возникновении последнего чаще играют роль ванкомицин и другие антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, гипотензивные препараты, а также лекарства против эпилепсии [32].

*Клиническая картина.* Зудящие эритематозные папулы и бляшки локализуются на лице, преимущественно периорально, на волосистой части головы и вокруг ушей, разгибательных поверхностях конечностей, туловище, ягодицах [33]. Пузырьки и пузыри с прозрачным или геморрагическим содержимым возникают позже и располагаются на эритематозном или уртикарном основании, в дальнейшем они группируются в кольцевидные или герпетиформные очаги. Новые пузыри могут появиться по периферии старых [34]. В процесс часто вовлекаются слизистые оболочки полости рта, глаз, носа, гениталий, глотки, гортани, ануса и пищевода [35]. Заживление поражения на слизистых оболочках происходит с образованием рубцов, чаще на роговице, в глотке и пищеводе [36].

Заболевание нередко ассоциируется с язвенным колитом, болезнью Крона, ревматоидным артритом, псориазом, системной красной волчанкой [33, 34].

У женщин отмечено разрешение высыпаний во время беременности, так как в результате гликозилирования IgA эстрогенами и пролактином изменяется его способность связываться с антигенами [37].

Лекарственный линейный IgA дерматоз разрешается после отмены лекарства в течение нескольких



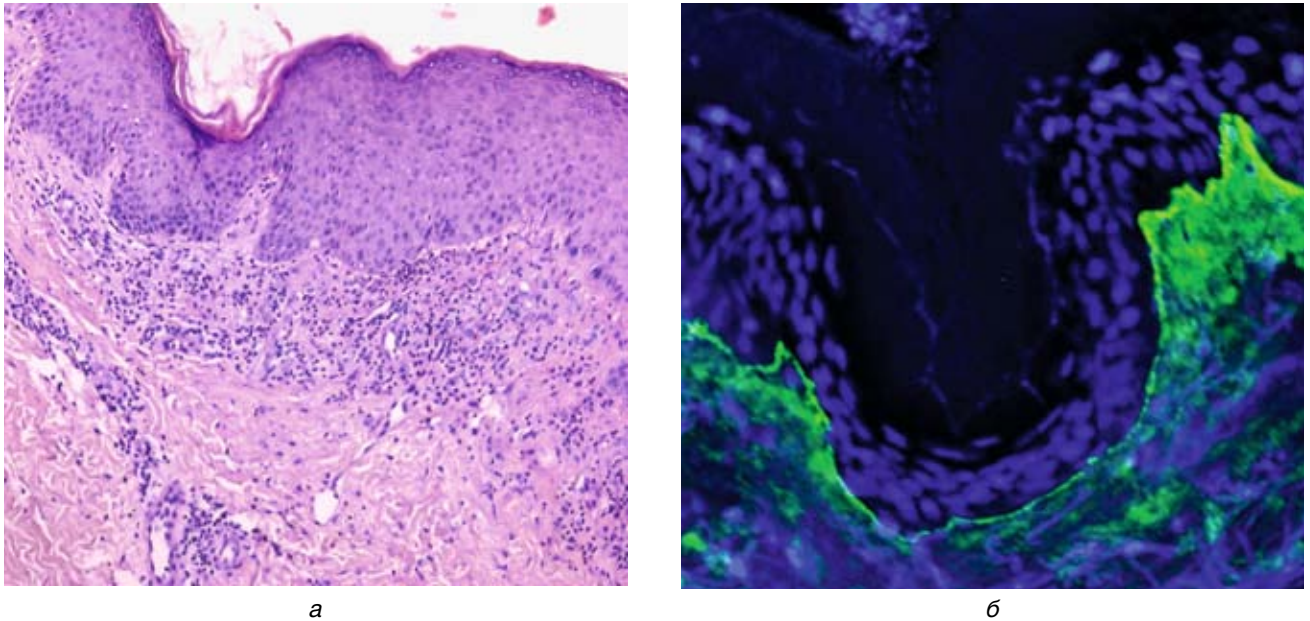


Рис. 3. Линейный IgA дерматоз: *а* — гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ ). Вакуольная дистрофия базальных кератиноцитов, очагово отмечается формирование субэпидермальной щели. Воспалительный инфильтрат густой, в его составе — большое количество нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов; *б* — НРИФ ( $\times 200$ ). Депозиты IgA выявляются в виде линии зеленого свечения вдоль дермо-эпидермальной границы

недель, идиопатический существует более 10 лет с эпизодами ремиссии и обострения [38].

Гистологических признаков, специфичных для линейного IgA дерматоза, не выделено [15]. Выявляются субэпидермальные пузыри, в дерме — разной степени выраженности воспалительная инфильтрация, преимущественно состоящая из нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов (рис. 3а), нередко выявляются папиллярные микроабсцессы [14, 15]. Таким образом, гистологическая картина сходна с таковой для ГД и БП, в связи с чем всегда требуется проведение уточняющего ИФ-исследования.

При ИФ-исследовании в случае линейного IgA дерматоза выявляются линейные отложения IgA вдоль БМ (рис. 3б) (в меньшей степени могут одновременно выявляться линейные депозиты IgG, IgM и C3) [17]. Антигенами при линейном IgA дерматозе являются BP180, LABD-97 (97 кД) и LAD-1 (120 кД), представляющие собой фрагменты BP180, а также коллаген VII типа [17, 39]. Таким образом, при использовании метода SSS меченные флуоресцентными антителами IgA будут визуализироваться как в эпидермальной, так и в отдельных случаях в дермальной частях сформированного расщепления [17, 40].

При ИФА сыворотки крови выявляют антитела к белкам 97 кД и 120 кД [32, 41]. Таким образом, ла-

бораторные анализы подтверждают близкое родство, если не идентичность линейного IgA дерматоза и БП.

**Рубцующий пемфигоид** (в зарубежной литературе его также называют пемфигоидом слизистых оболочек) характеризуется поражением преимущественно слизистых оболочек — полости рта, конъюнктивы, гортани, носа, гениталий. Во рту наиболее частым проявлением заболевания служит десквамативный гингивит [1]. Заживление происходит с образованием рубцов. Гистологические и иммуноморфологические исследования дают результаты, не отличимые от таковых при БП (рис. 4) [14, 15, 17, 42]. В сыворотке крови находят аутоантитела к BP180 и BP230 [15, 42].

**Пемфигоид беременных** (ранее ошибочно именованный герпесом беременных) — аутоиммунное заболевание, возникающее во II—III триместрах беременности и редко после родов [43]. Патогенез заболевания связывается с перекрестными реакциями между плацентарными антителами и кожным белком BP180, чему способствует высокий уровень прогестерона, имеющего иммуносупрессивные свойства [44]. Частота — 1:40 000—50 000 беременных [45].

**Клиническая картина.** Эритематозные уртикарные папулы, бляшки и кольцевидные элементы типа мишени, сопровождаемые интенсивным зудом, вначале располагаются вокруг пупка и не группируются, позже

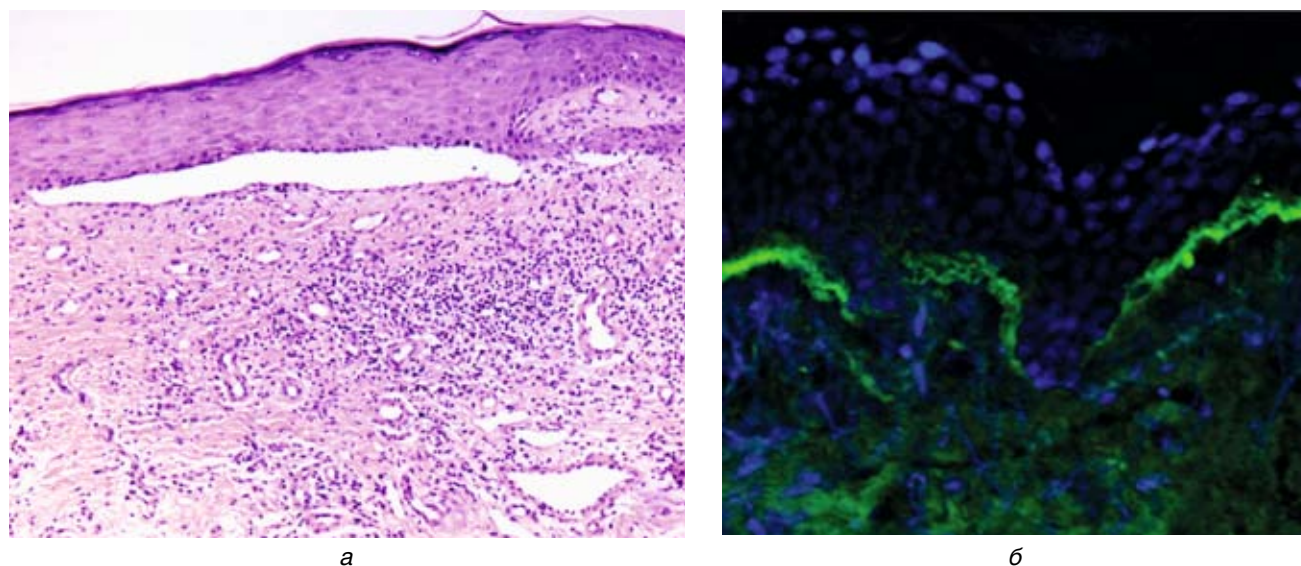


Рис. 4. Рубцующий пемфигоид: *а* — гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ ). Выявляется субэпителиальный пузырь, в подслизистом слое — густой преимущественно лимфоцитарный инфильтрат. Гистологическая картина идентична таковой при БП; *б* — НРИФ ( $\times 200$ ). Депозиты IgG выявляются в виде линии зеленого свечения вдоль дермо-эпидермальной границы, что также идентично ИФ-картине при БП

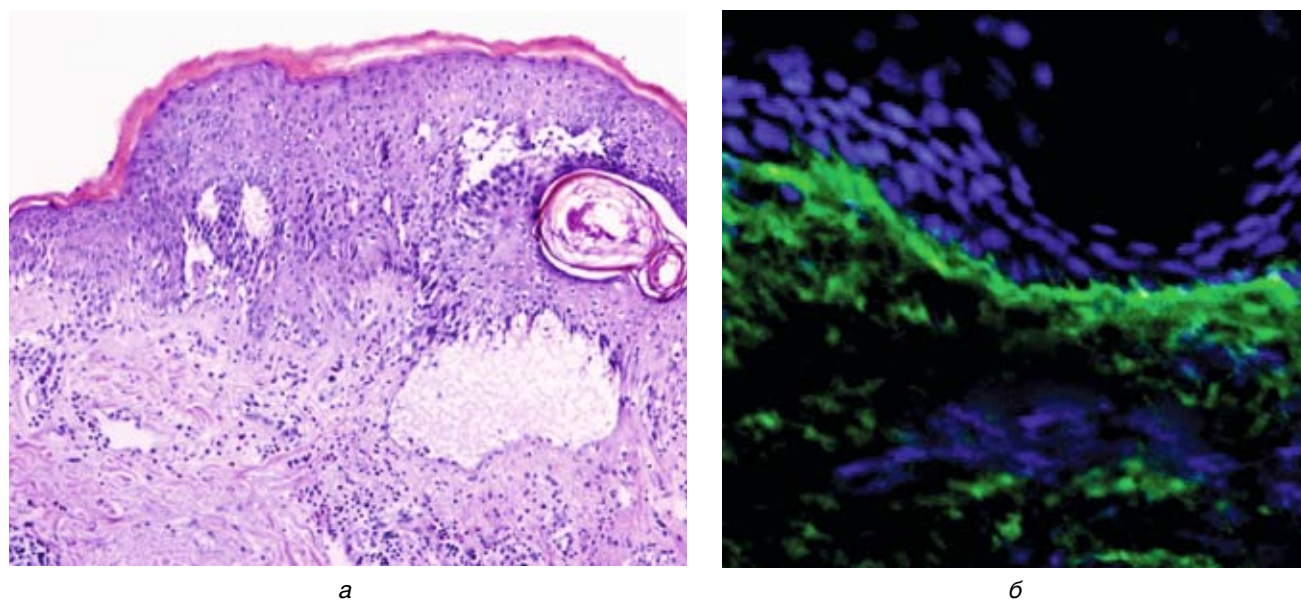
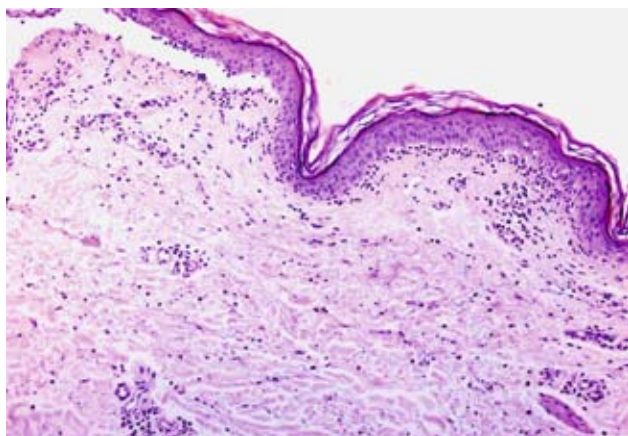
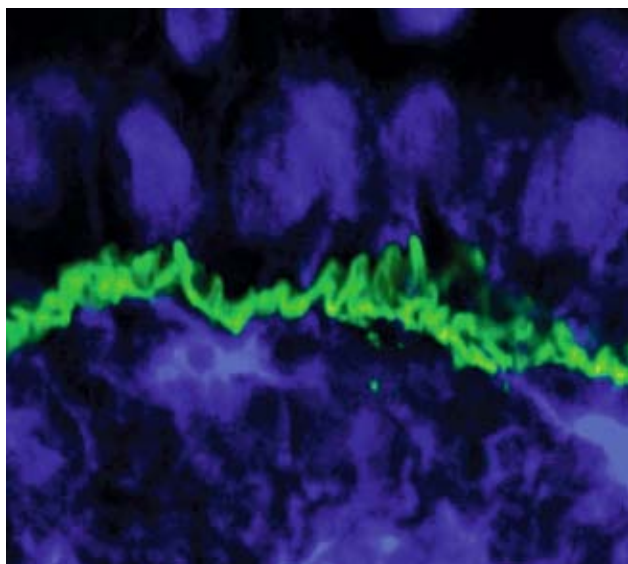


Рис. 5. Пемфигоид беременных: *а* — гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ ). Отмечается формирование большого количества субэпидермальных щелей и пузырей, в подлежащей дерме — умеренно выраженный воспалительный инфильтрат с примесью большого количества эозинофильных гранулоцитов. Гистологическая картина неотличима от БП; *б* — НРИФ ( $\times 200$ ). Депозиты IgG выявляются в виде линии зеленого свечения вдоль дермо-эпидермальной границы, что соответствует ИФ-картине при БП

(через несколько недель) возникают напряженные пузырьки и пузыри на фоне уже имеющих высыпаний [43, 45]. Локализация высыпаний — почти исключительно на животе. На лице и слизистых оболочках высыпаний обычно не бывает. Симптомы ослабевают за несколько недель до родов, новое обострение наблюдается ближе ко времени родов. Высыпания обычно разрешаются через 12—16 нед. после родов, но имеют тенденцию возобновляться при последующих беременностях и протекать тяжелее [8]. Изредка



а



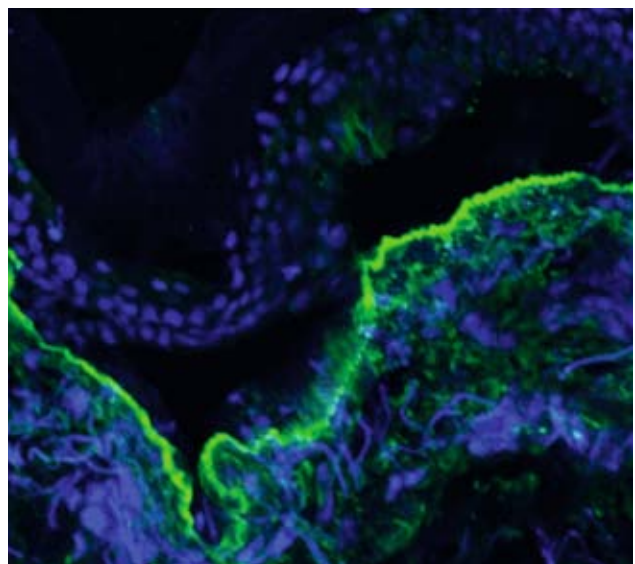
б

сходные высыпания вновь возникают при менструациях и гормональной контрацепции. Заболевание неблагоприятно влияет на плод — может быть остановка роста, преждевременные роды, у новорожденных — проходящие пузыри [43, 45].

Гистологическая и ИФ-картины идентичны таковым при БП (рис. 5) [15, 17]. Мишенями для аутоантител класса IgG (реже IgA), как и при БП, являются BP180 и BP230 [46].

Диагностика основана на клинической картине, результатах ИФ-исследования (со взятием материала из неповрежденного участка кожи вблизи высыпаний), обнаружении в сыворотке крови антител к BP180 [43, 45]. Клиническая диагностика может быть затруднена до появления пузырей, когда высыпания могут быть приняты за аллергический дерматит, экзему, крапивницу, многоформную экссудативную эритему.

**Приобретенный буллезный эпидермолиз (ПБЭ)** — редкое хроническое аутоиммунное пузырьное заболевание кожи и слизистых оболочек, при котором происходит выработка аутоантител к коллагену VII типа (COL7), составляющему основную часть крепящих фибрилл — соединительнотканых структур, связывающих БМ эпидермиса с подлежащей дермой [8]. В мире регистрируется с частотой 0,2—0,5 на 1 000 000 населения в год [47—49].



в

Рис. 6. Приобретенный буллезный эпидермолиз: а — гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ ). Отмечается формирование крупного субэпидермального пузыря с умеренно выраженным воспалением, ограниченным областью дермо-эпидермальной границы. Гистологическая картина не позволяет дифференцировать ПБЭ от БП или ВБЭ; б — ИРИФ ( $\times 600$ ). Депозиты IgG выявляются в виде линии зеленого свечения вдоль дермо-эпидермальной границы. На представленном фото можно различить  $\alpha$ -паттерны в структуре линии свечения; в — ИРИФ ( $\times 600$ ), метод SSS. Депозиты IgG в виде линии зеленого свечения выявляются в дне (в дермальной части) искусственно сформированного расщепления

Клиническая картина близка к врожденному нетяжелому рецессивному дистрофическому буллезному эпидермолизу (подтип не-Аллопо — Сименса) — наследственному заболеванию, при котором имеется дефект образования коллагена VII типа [47—49].

Основной клинический признак ПБЭ — хрупкость кожи, ранимость ее при незначительном механическом травмировании с образованием пузырей или сразу эрозий в результате нарушения связи эпидермиса и дермы. Различают два фенотипа ПБЭ — невоспалительный механобуллезный (33% пациентов) и более часто встречающийся воспалительный (66% пациентов) [48, 50]. Первый («классический») близок по клинической характеристике к врожденному буллезному эпидермолизу (ВБЭ) — пузыри и эрозии возникают на коже и слизистых оболочках рта и верхней части пищевода (местах наиболее частого травмирования слизистой оболочки твердыми кусочками пищи) [49]. Заживление происходит с формированием рубцовой атрофии кожи, стеноза пищевода, диффузной алопеции, дистрофии или отсутствия ногтевых пластин, сгибательных контрактур кистей. Второй фенотип («воспалительный») не имеет отчетливых клинических черт и может имитировать другие буллезные заболевания [51, 52].

В связи с близостью по клинической картине к другим дерматозам различают четыре клинических формы, протекающих по типу:

- 1) БП (распространенные зудящие буллезные высыпания, в основании которых эритема или волдыри);
- 2) рубцующего БП (преимущественное поражение слизистых оболочек полости рта, верхнего отдела пищевода, глаз, аногенитальной области с рубцеванием);
- 3) линейного IgA дерматоза (пузыри с плотной крышкой, группирующиеся в кольца, и поражение слизистых оболочек);
- 4) пемфигоида Бранстинга — Перри (оставляющие рубцы высыпания расположены на лице и шее, при этом слизистые не поражены) [49].

Гистологическая картина может быть различной [14, 15]. При первом (невоспалительном) фенотипе она не отличается от таковой при ВБЭ. При воспалительных фенотипах помимо субэпидермальных щелей и пузырей в сосочковом слое дермы выявляется различной степени выраженности воспалительный инфильтрат, возможно с примесью нейтрофильных и/или эозинофильных гранулоцитов, что соответствует изменениям при иных пемфигоидных дерматозах (БП, ГД, линейном IgA дерматозе) (рис. 6а) [15]. Постановка диагноза ПБЭ невозможна без применения ИФ-исследования, результаты которого не зависят от наличия и выраженности воспалительных изме-

нений, т. е. от фенотипа, и заключаются в выявлении линейных отложений IgG вдоль БМ [17]. Для дифференциальной диагностики ПБЭ и БП, как указывалось выше, используются методы паттерного анализа и SSS. Антигенами при ПБЭ выступают молекулы коллагена VII типа, образующие якорные фибриллы в дермальной части дермо-эпидермального соединения [48]. В узких сосочках дермы якорные фибриллы расположены скученно, с формированием направленной в сторону эпидермиса «шпильки», одновременно с этим очерчивая контур каждого эпидермального выроста, вдающегося в дерму, таким образом, формируются u-образные паттерны в структуре линии свечения, характерные для ПБЭ (рис. 6б) [27, 28]. При использовании метода SSS антигены при ПБЭ будут выявляться согласно их локализации в дермальной части сформированного расщепления (рис. 6в) [29, 30].

В диагностике также помогает поиск сывороточных аутоантител, точнее, отсутствие антител к BP180 и BP230 [48].

### Заключение

Пемфигоидная группа аутоиммунных буллезных дерматозов состоит из шести заболеваний — ГД Дюринга, БП, рубцующий пемфигоид, пемфигоид беременных (герпес беременных), линейный IgA дерматоз и ПБЭ. При всех перечисленных заболеваниях происходит потеря адгезии между эпидермисом и дермой, что влечет за собой образование субэпидермальных пузырей. В группе выделяются четыре аутоиммунных заболевания, сходных не только клинической картиной и местом образования пузырей, но и выработкой аутоантител к одним и тем же антигенам, — БП, линейный IgA дерматоз, рубцующий пемфигоид и пемфигоид беременных. Их следует считать разновидностями или «атипичными вариантами» БП [1]. Другие заболевания этой группы (ГД, ПБЭ), хотя и имеют клиническое сходство и аутоиммунную природу, патогенетически отличаются от БП, поскольку антитела вырабатываются к другим белкам и структурным компонентам дермо-эпидермального соединения. Для проведения дифференциальной диагностики в пемфигоидной группе необходимо применение ИФ-исследования биоптата кожи. В случае ГД выявляются гранулярные отложения IgA на вершинах сосочков дермы, реже — вдоль БМ; при БП, рубцующем пемфигоиде и пемфигоиде беременных — линейные депозиты IgG и C3 вдоль БМ; линейном IgA дерматозе — линейные отложения IgA вдоль БМ; ПБЭ — линейные отложения IgG вдоль БМ. Для дифференциальной диагностики ПБЭ и БП используются методы паттерного анализа и SSS. В дифференциальной диагностике помогает также выявление аутоантител в сыворотке крови. ■

## Литература

- Mihalyi L., Kiss M., Dobozy A. et al. Clinical relevance of autoantibodies in patients with autoimmune bullous dermatosis. *Clinical and Developmental Immunology* 2012; 2012: 369546.
- Arbache S.T., Nogueira T.G., Delgado L. et al. Immunofluorescence testing in the diagnosis of autoimmune blistering diseases: overview of 10-year experience. *Anais brasileiros de dermatologia* 2014; 89(6): 885—889.
- Schmidt E., Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet*. 2013; 381(9863): 320—332.
- Karpati S. An exception within the group of autoimmune blistering diseases: dermatitis herpetiformis, the gluten-sensitive dermopathy. *Dermatologic Clinics* 2011; 29(3): 463—468.
- Gawkrodger D.J., Blackwell J.N., Gilmour H.M. et al. Dermatitis herpetiformis diagnosis diet and demography. *Gut* 1984; 25(2):151—157.
- Mobacken H., Kastrup W., Nilsson L.A. Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Sweden. *Acta Dermato-venereologica* 1984; 64(5): 400—404.
- Salmi T.T., Hervonen K., Kautiainen H. et al. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol* 2011; 165(2): 354—359.
- Federal clinical recommendations. *Dermato-venereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections*. 5th ed. M.: Delovoy Express, 2016, 768 pp. [Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд. М.: Деловой экспресс 2016; 768.]
- Jakes A.D., Bradley S., Donlevy L. Dermatitis herpetiformis. *Br Med J* 2014; 348: 2557.
- Mendes F.B., Hissa-Elián A., Abreu M.A. et al. Review: dermatitis herpetiformis. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2013; 88(4): 594—599.
- Byrne G., Feighery C.F. Celiac Disease: Diagnosis. *Methods in Molecular Biology* 2015; 1326: 15—22.
- Antiga E., Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2015; 13(8): 257—265.
- Rose C., Bröcker E.B., Zillikens D. Clinical, histological and immunopathological findings in 32 patients with dermatitis herpetiformis Dühring. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2010; 8(4): 265—270.
- Tsvetkova G.M., Mordovtsev V.V. et al. Pathomorphology of skin diseases: guidance for physicians. M.: 2003, 496. [Цветкова Г.М., Мордовцев В.В. и др. Патоморфология болезней кожи: руководство для врачей. М.: 2003; 496.]
- Lever's *Histopathology of the Skin*, 10th edition. David E. Elder, Editor-in-Chief, Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Williams, 2008; 1408.
- Warren S.J., Cockerell C.J. Characterization of a subgroup of patients with dermatitis herpetiformis with nonclassical histologic features. *Am J Dermatopathol* 2002; 24(4): 305—308.
- Kalaaji A.N., Nicolas M.E.O. Mayo clinic atlas of immunofluorescence in dermatology: patterns and target antigens. CRC Press 2006.
- Dieterich W., Laag E., Bruckner-Tuderman L. et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999; 113(1): 133—136.
- Kumar V., Jarzabek-Chorzelska M., Sulej J. et al. Tissue transglutaminase and endomysial antibodies—diagnostic markers of gluten-sensitive enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol* 2001; 98(3): 378—382.
- Jordon R.E., Beutner E.H., Witebsky E. et al. Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. *JAMA* 1967; 200: 751—756.
- Bagci I.S., Horvath O.N., Ruzicka T. et al. Bullous pemphigoid. *Autoimmunity Reviews*. 2017 (in print).
- Bernard P., Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017 (in print).
- Schneider I., Husz S. Seborrhic pemphigoid. *Hautarzt*. 1986; 37(3): 149—151.
- Balestri R., Magnano M., La Placa M. et al. Malignancies in bullous pemphigoid: a controversial association. *The Journal of dermatology*. 2016; 43(2): 125—133.
- Liu Z. Immunopathology of bullous pemphigoid, an autoimmune and inflammatory skin blistering disease. *The Keio journal of medicine*. 2003; 52(2): 128—133.
- Yamase A., Kono T., Ishii N. et al. An autoimmune bullous dermatosis with clinical, histopathological and immunological features of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita in an adult. *Br J Dermatol* 2016; 175(4): 790—793.
- Terra J.B., Meijer J.M., Jonkman M.F. et al. The n- versus u-serration is a learnable criterion to differentiate pemphigoid from epidermolysis bullosa acquisita in direct immunofluorescence serration pattern analysis. *Br J Dermatol* 2013; 169(1): 100—105.
- Edwards S., Wakelin S.H., Wojnarowska F. et al. Bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: Presentation, prognosis, and immunopathology in 11 children. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 184—190.
- Yang B., Wang C., Chen S. et al. Accuracy of indirect immunofluorescence on sodium chloride-split skin in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *Ind J Dermatol Venereol Leprol*. 2011; 77(6): 677—682.
- Feliciani C., Di Muzio M., Mohammad Pour S. et al. "Suction split" as a routine method to differentiate epidermolysis bullosa acquisita from bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 10(3): 243—247.
- Ruhrberg C., Watt F.M. The plakin family: versatile organizers of cytoskeletal architecture. *Current Opinion in Genetics and Development* 1997; 7(3): 392—397.
- Fortuna G., Marinkovich M.P. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *Clin Dermatol* 2012; 30(1): 38—50.
- Guide S.V., Marinkovich M.P. Linear IgA bullous dermatosis. *Clin Dermatol* 2001; 19(6): 719—727.
- Zone J.J. Clinical spectrum, pathogenesis and treatment of linear IgA bullous dermatosis. *J Dermatol* 2001; 28(11): 651—653.
- Eguia del Valle A., Aguirre Urizar J.M., Martínez Sahuquillo A. Oral manifestations caused by the linear IgA disease. *Medicina oral: organo oficial de la Sociedad Espanola de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal*. 2003; 9(1): 39—44.
- Venning V.A. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2012; 32(2): 245—253.
- Collier P.M., Kelly S.E., Wojnarowska F. Linear IgA disease and pregnancy. *J Amer Acad Dermatol* 1994; 30(3): 407—411.
- Onodera H., Mihm M.C. Jr., Yoshida A. et al. Drug-Induced Linear IgA Bullous Dermatitis. *J Dermatol* 2005; 32(9): 759—764.
- Allen J., Phan T.T., Hughes M.A. et al. The cellular origins of the linear IgA disease target antigens: an indirect immunofluorescence study using cultured human keratinocytes and fibroblasts. *Br J Dermatol* 2003; 148(5): 945—953.
- Wozniak K., Hashimoto T., Ishii N. et al. Fluorescence overlay antigen mapping using laser scanning confocal microscopy differentiates linear IgA bullous dermatosis from epidermolysis bullosa acquisita mediated by IgA. *Br J Dermatol* 2013; 168(3): 634—638.
- Roh J.Y., Yee C., Lazarova Z. et al. The 120-kDa soluble ectodomain of type XVII collagen is recognized by autoantibodies in patients with pemphigoid and linear IgA dermatosis. *Br J Dermatol* 2000; 143(1): 104—111.

42. Kirzhner M., Jakobiec F. A. Ocular cicatricial pemphigoid: a review of clinical features, immunopathology, differential diagnosis, and current management. *Seminars in ophthalmology*. Taylor & Francis, 2011; 26 (4—5): 270—277.
43. Lin L., Zeng X., Chen Q. Pemphigus and pregnancy: Analysis and summary of case reports over 49 years. *Saudi medical journal*. 2015; 36(9): 1033—1038.
44. Jenkins R. E., Hern S., Black M. M. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Experiment Dermatol* 1999; 24(4): 255—259.
45. Semkova K., Black M. Pemphigoid gestationis: current insights into pathogenesis and treatment. *Eur J Obstetrics Gynecol Reprod Biol* 2009; 145(2): 138—144.
46. Al-Saif F., Elisa A., Al-Homidy A. et al. Retrospective analysis of pemphigoid gestationis in 32 Saudi patients — clinicopathological features and a literature review. *J Reprod Immunol* 2016; 116: 42—45.
47. Baum S., Sakka N., Artsi O. et al. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13: 482—489.
48. Ludwig R. J. Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, and treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *ISRN Dermatol* 2013; 2013: 812029.
49. Gupta R., Woodley D. T., Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Dermatol* 2012; 30: 60—69.
50. Ishii N., Hamada T., Dainichi T. et al. Epidermolysis bullosa acquisita: What's new? *J Dermatol* 2010; 37: 220—230.
51. Chikin V. V., Znamenskaya L. F., Nefedova M. A. et al. Epidermolysis bullosa acquisita. *Vestn Dermatol Venerol* 2015; 3: 109—118. [Чикин В. В., Знаменская Л. Ф., Нефедова М. А. и соавт. Приобретенный буллезный эпидермолиз: описание клинического случая. *Вестн дерматол венерол* 2015; (3): 109—118.]
52. Albanova V. I., Nefedova M. A. Epidermolysis bullosa acquisita: diagnostic complexity. *Vestn Dermatol Venerol* 2017 (in print). [Альбанова В. И., Нефедова М. А. Приобретенный буллезный эпидермолиз: сложность диагностики. *Вестн дерматол венерол* 2017 (в печати).]

---



---

об авторах: ▶

В. И. Альбанова — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

М. А. Нефедова — младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

# Эпидемиология оппортунистических микозов

В. В. Шкарин, Н. В. Саперкин

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России  
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

В обзоре обсуждается возможность сочетанности некоторых микозов (аспергиллез, кандидозы, пневмоцистоз, криптококкоз) с возбудителями инфекционных и паразитарных болезней. Особое внимание уделено эпидемиологическим характеристикам указанных форм инфекционного процесса. Проблема сочетанности микозов в целом в настоящее время изучена недостаточно. Подобные клинические формы могут встречаться в практике врача-дерматовенеролога и эпидемиолога и требуют подробной характеристики.

Ключевые слова: **аспергиллез, кандидоз, криптококкоз, пневмоцистоз, сочетанность, коинфекция.**

Контактная информация: saperkinnv@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (3): 21—31.

# Epidemiology opportunistic mycoses

V. V. Shkarin, N. V. Saperkin

Nizhny Novgorod state medical academy  
10/1 Minin & Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russia

The review touches upon a problem of coinfection caused by several important fungal infections (aspergillus, candida, pneumocystis, cryptococcus) and infectious or parasitic diseases. The authors also investigate epidemiologic determinants of such clinical forms of pathologic process. There are a lot of scientific gaps in the studying coinfections concerning mycosis and other infections. Physicians and infection control practitioners sometimes reveal such cases therefore complex characteristics of the coinfections is required.

Key words: **aspergillosis, candidosis, cryptococcosis, pneumocystosis, coinfection.**

Corresponding author: saperkinnv@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 3: 21—31.

■ Оппортунистические микозы за последнее десятилетие стали важной проблемой здравоохранения как в нашей стране, так и во многих странах мира. Рост числа случаев ВИЧ-инфекции, широкое применение иммуносупрессантов, цитостатиков, кортикостероидов, антибиотиков широкого спектра действия, инвазивных диагностических и лечебных процедур — только часть причин, вследствие которых число грибковых инфекций значительно увеличивается [1].

При этом следует отметить увеличение числа публикаций, в которых отмечается рост сочетанности микозов с различными инфекциями, а также увеличение в их структуре числа инвазивных микозов, характеризующихся тяжестью клинических проявлений и неблагоприятным прогнозом [1—4]. В настоящей работе на примере четырех микозов (кандидоз, аспергиллез, криптококкоз и пневмоцистоз) представлена коморбидность данной патологии.

**Кандидоз** — антропонозный микоз с контактным механизмом передачи возбудителя, характеризующийся поражением кожи, слизистых оболочек и внутренних органов. Из числа условно-патогенных дрожжевых аспорогенных грибов *Candida* spp. преобладающее значение в патологии человека имеют *Candida albicans*, реже *C. tropicalis* и др. Кандидоз часто является вторичной суперинфекцией при ряде инфекций (чаще всего ВИЧ), а также сочетанной патологией с многочисленными представителями условно-патогенной микрофлоры (рис. 1).

Инвазивные грибковые поражения (микозы) относятся к числу наиболее часто регистрируемых заболеваний как на ранних, так и на поздних стадиях

у людей, страдающих ВИЧ-инфекцией. В начале эпидемии ВИЧ-инфекции они обуславливали даже летальные исходы. В 64% случаев грибковые заболевания у ВИЧ-инфицированных представлены монокультурой *C. albicans* с другими видами грибов — 33% [5].

Следует отметить, что при кандидозе у ВИЧ-инфицированных в зависимости от путей передачи и временного периода развития эпидемического процесса меняется структура вторичных заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией. Так, по данным И. М. Фазулзяновой (2010), в Татарстане в третий период эпидемического процесса по сравнению со вторым первое место по частоте встречаемости как при внутривенном, так и при половом пути инфицирования ВИЧ занимают кандидозы (61,3 и 64,7% соответственно).

Описан случай сочетанной инфекции в форме туберкулеза и легочного кандидоза, обусловленной *M. tuberculosis* и *C. albicans*, у иммунокомпетентного пациента, женщины 22 лет. Из клинических проявлений отмечались лихорадка и кровохарканье. Подобные микст-формы, как известно, встречаются достаточно редко [6]. Редкий случай множественного глубокого поражения, вызванного *C. albicans*, в сочетании с туберкулезным спондилитом описан у ранее здорового молодого человека 19 лет. Основными клиническими симптомами являлись лихорадка в течение 1 мес. и боль в пояснице, из сопутствующих состояний — синдром жжения в полости рта [7].

Интересные данные получены в крупном когортном эпидемиологическом исследовании (80 219 пациентов), основанном на результатах эндо-



Рис. 1. Варианты сочетанности кандидозов с инфекционными и паразитарными болезнями



скопий, которые проводились с 2002 по 2014 г. Установлено, что за 13 лет распространенность кандидозного эзофагита возросла у неВИЧ-инфицированных больных (с 0,6 до 2,5%;  $p < 0,01$ ), но снизилась у ВИЧ-инфицированных пациентов (с 13,6 до 9,0%;  $p = 0,097$ ). Повышение возраста, наличие ВИЧ, прием кортикостероидов в высоких дозах были независимо связанными с кандидозом пищевода факторами риска. Напротив, прием алкоголя, наличие других инфекций, диабет, противоопухолевые средства, ингибиторы протонной помпы не относились к таковым факторам риска [8]. Необычный случай сочетанной инфекции в виде кандидоза пищевода описан у ВИЧ-инфицированного пациента с репликацией вируса ниже детектируемого уровня без приема антиретровирусных средств. У этого пациента также имелись гепатит С и компенсированный цирроз, что в целом может объяснять многофакторную природу дезорганизации иммунной системы [9].

Имеются данные о распространенности кандид на низком уровне у больных с эндоцервицитом хламидийного генеза. При этом сочетанная инфекция с *C. albicans* обнаружена в 9,2% случаев, а с *C. tropicalis* — в 0,2% случаев [10]. Имеются данные о сочетанном характере инфекционного процесса при рефрактерном периодонтите и некрозе пульпы, когда в колонизации полости рта одновременно принимают участие два оппортунистических патогена — *C. albicans* и *Fusobacterium nucleatum* [11].

Повышение частоты сочетанных инфекций *H. pylori* + *C. albicans*, по данным некоторых авторов, может зависеть от возраста (пожилые люди), пола, а также приема пациентами ингибиторов протонной помпы, что рассматривается как факторы риска грибковой колонизации желудка и приводит к диспепсическим состояниям. При этом грибы, вероятно, видоизменяют компоненты своей клеточной стенки, что и ведет к колонизационной активности [12]. Сочетанные формы инфекций кровотока, когда одним из компонентов был *C. albicans*, а другими — коагулазонегативные стафилококки, энтерококки и клебсиеллы, наблюдались в 14% случаев ( $n = 280$ ), зарегистрированных в течение 16-летнего периода наблюдения. Подобные микст-формы инфекции отличались увеличением длительности заболевания и трехкратным повышением летальности [13].

Исследования среди детей, больных паразитами [14], привели к выявлению у подавляющего числа пациентов энтеробиоза (70%), а также лямблиоза (12%), тениаринхоза (8%), бабезиоза (4%). У данных пациентов при дисбактериозе третьей степени обнаружено сочетание двух микроорганизмов в 32,2% случаев от общего числа больных, а сочетание трех возбудителей — у 25% пациентов (*Proteus* spp. + *S. aureus* + *Candida* spp., а также *Candida* spp. + *S. aureus* + *P. aeruginosa*).

В одном из исследований [15] было изучено взаимодействие кандид и энтерококков на уровне биотопа у женщин репродуктивного возраста. Полученные результаты свидетельствуют о выраженных антагонистических взаимоотношениях между энтерококками и кандидами, что проявляется подавлением кандид на фоне нормальной или повышенной концентрации *Enterococcus* spp. в данном биотопе.

Для выяснения механизмов антагонистических взаимоотношений между энтерококками и кандидами авторами проведены эксперименты *in vitro*. Выявлено достоверное снижение адгезии *C. albicans* на вагинальных эпителиоцитах под действием метаболитов энтерококков *E. faecalis* и *E. faecium* в 1,34 ( $p = 0,036$ ) и 1,29 раза соответственно ( $p = 0,041$ ). Таким образом, антифунгальный эффект энтерококков в отношении кандид в большей степени обусловлен подавлением адгезии кандид на вагинальном эпителии, что может приводить к ускоренной элиминации *Candida* spp. из вагинальной полости.

В литературе описан случай у мужчины 22 лет сочетанной инфекции с летальным исходом, а именно грибкового сепсиса кандидозной этиологии, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ) на фоне ВИЧ-инфекции [1]. Судебно-медицинский диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний (стадия IVB), фаза прогрессирования (СПИД). Диссеминированная микотическая инфекция (грибковый сепсис) с поражением сердца, оболочек головного мозга и легких (грибковый панкардит, грибковый лептоменингит, грибковое поражение легких). ЦМВ.

Установлено, что совместное существование *C. albicans* и *S. aureus* наблюдается в условиях полимикробных биопленок. Стафилококки прочно прикрепляются к гифам гриба, что оказывает существенное влияние на вирулентность. Ассоциация *S. aureus* с гифами делает бактерии менее чувствительными к антибиотикам, утяжеляет клиническое течение, а также способствует распространению инфекции [16]. В другой работе, по инфекциям кровотока, было установлено 110 (5,3%) случаев сочетанных форм, при этом связь MRSA (метициллинрезистентного золотистого стафилококка) с кандидемией (предшествующей или обнаруженной одновременно) отмечена в 60,9 и 20% случаев соответственно. В динамике наблюдалось снижение частоты сочетанных инфекций с 1,12 до 0,53 на 100 000 населения [17].

**Аспергиллез** определяется как болезнь, вызванная различными видами плесневых грибов рода *Aspergillus* spp., и чаще протекает с преимущественным поражением легких, у лиц с иммунодефицитами принимает тяжелое септическое (генерализованное) течение. Несмотря на повсеместное присутствие во внешней среде *Aspergillus* spp., у иммунокомпетентных

людей инвазивный аспергиллез обычно не возникает, поскольку макроорганизм защищен от возбудителей оппортунистических микозов. Тем не менее в последние годы отмечено увеличение частоты инвазивного аспергиллеза у больных без типичных факторов риска, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, респираторным дистресс-синдромом взрослых, острой почечной недостаточностью, ожогами, тяжелой бактериальной инфекцией на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия, у пациентов, страдающих хроническими синуситами и отитами [18—20].

Особый клинико-эпидемиологический интерес представляет сочетание *Aspergillus* spp. с вирусами, отличными от ВИЧ. В систематическом обзоре проанализированы варианты развития инвазивного легочного аспергиллеза на фоне гриппа у 68 пациентов. При этом отмечена значительная летальность, обусловленная сочетанной инфекцией (47%) [21]. Тяжелое течение геморрагической лихорадки у пациента 40 лет, госпитализированного в отделение реанимации в Китае, осложнилось сочетанной инфекцией, обусловленной MRSA, *Acinetobacter baumannii*, грибами аспергиллами и представителями семейства мукоровых [22]. Описан случай пневмонии в Турции после трансплантации сердца на фоне иммуносупрессивной терапии. Поражение легких у этого пациента было обусловлено сочетанной инфекцией аспергилла с ЦМВ [23].

ЦМВ-инфекция, нередко возникающая у людей после пересадки почки, как известно, является предрасполагающим фактором присоединения грибковой или бактериальной инфекции. В редких случаях также на-

блюдается сочетанность этого вируса и аспергилла. Известен случай инвазивного легочного аспергиллеза и цитомегаловирусного пневмонита у реципиента почки, мужчины 68 лет, в Китае. Подобная сочетанная инфекция с поражением легких встречается, как отмечают авторы, достаточно редко [24].

Сочетанность аспергиллеза с другими инфекциями и паразитозами, по данным литературы, представлена на рис. 2. Довольно скромный уровень таких форм инфекции, скорее всего, связан с небольшим числом исследований по данной проблеме. Способность аспергилла колонизировать эхинококковую цисту с образованием аспергилломы неоднократно отмечена в литературе, прежде всего у иммунокомпрометированных пациентов. В то же время выявлен редкий случай такой сочетанной инфекции (легочный эхинококкоз и аспергиллез) в Гане у женщины 60 лет с нормальной функцией иммунной системы [25]. Сочетанная инфекция, обусловленная присутствием *Aspergillus niger* и *E. granulosis*, в виде гидатиды и аспергилломы была идентифицирована у женщины 34 лет. Аспергиллома представляла собой конгломерат грибковых гиф, воспалительных клеток, фибрина, слизи и тканевых элементов. Пациентка страдала легкой формой талассемии и в течение длительного времени предъявляла жалобы на боли в груди, диспноэ, непродуктивный кашель, а также кровохарканье. В систематическом обзоре, проведенном теми же авторами, установлено 22 подтвержденных случая аналогичной микст-инфекции, выявленной с 1995 по 2014 г. [26]. В Китае описан случай сочетанной инфекции *Aspergillus* spp + *S. stercoralis* (аспергиллезная пневмония и легочный стронгилоидоз как диссеминированная форма паразитоза), об-



Рис. 2. Сочетанность аспергиллеза с инфекционными и паразитарными болезнями

наруженный у 74-летнего пациента с аутоиммунным панкреатитом в анамнезе [27].

По данным ряда авторов, аспергиллез легких был диагностирован у 19,2% больных туберкулезом легких [28]. При этом зараженность больных туберкулезом легких в сочетании с аспергиллезом легких и аскаридозом достоверно отличалась от аналогичного показателя населения, и прослеживалась тенденция к его повышению по сравнению с показателями, полученными при обследовании больных туберкулезом легких. С учетом этого авторы предполагают роль аскаридоза как фактора риска в развитии аспергиллеза легких у больных туберкулезом. Случай сочетанной инфекции ЦНС, вызванной двумя оппортунистическими микроорганизмами — аспергиллом и *M. tuberculosis*, был установлен у женщины 33 лет, которая перенесла пересадку почки, в Турции. Это заболевание закончилось летальным исходом [29].

Аспергиллы нередко становятся компонентом сочетанной инфекции в случае тяжелой иммуносупрессии, которая может наступить после трансплантации пуповинной крови, в частности, по поводу острой миелогенной лейкемии. У пациентки 28 лет было выявлено тяжелое массивное поражение легких, обусловленное аспергиллами в сочетании с ЦМВ и комплексом *M. avium* [30].

Достоверно более высокую зараженность *A. lumbricoides* больных туберкулезом легких можно рассматривать как фактор, провоцирующий манифестацию/обострение туберкулезного процесса, поскольку он сопровождается снижением соотношения интерферон- $\gamma$ /интерлейкин-4. Существенную роль должен играть миграционный период личинок паразита в легких, продолжающийся 2 нед., когда происходят непосредственное повреждение ткани легкого и, возможно, активация и распространение туберкулезной инфекции.

В литературе описан случай сочетанной бактериально-грибковой инфекции *Nocardia* spp. + *Aspergillus* spp. у пациента 53 лет со стероид-зависимым язвенным колитом на фоне лечения иммуносупрессивным препаратом *golimumab*. Из сопутствующих состояний имелась лимфома Ходжкина в стадии ремиссии, в анамнезе — хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктазы [31]. В Индии у пациента с ювенильным ревматоидным артритом в форме болезни Стилла, который получал высокие дозы пероральных кортикостероидов, развившаяся пневмония была обусловлена сочетанной инфекцией *A. flavus* + *Nocardia* spp. Этот процесс, очевидно, развился на фоне имевшейся у пациента иммуносупрессии [32]. Необычный случай микст-инфекции — *L. pneumophila*, серогруппа 8 и *A. fumigatus* — был выявлен у пациента 60 лет, госпитализированного в реанимацию, в связи с острой дыхательной недостаточностью,

во Франции. Было установлено одновременное развитие легионеллезной пневмонии и аспергиллезного абсцесса легких. Заболевание закончилось летальным исходом [33].

Несомненный интерес представляет описанный в литературе случай инвазивного аспергиллеза как проявление суперинфекции на фоне тяжелой стафилококковой пневмонии [19]. Авторы отмечают относительную редкость грибковых поражений легких, неспецифичность их клинических проявлений, многообразие рентгенологических признаков, что создает трудности в своевременной диагностике инвазивного аспергиллеза. По их мнению, аспергиллез легких является достаточно редким проявлением суперинфекции на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия и возникает как результат последовательно развивающихся событий: подавление антибиотиками чувствительной к ним микрофлоры, нарушение микробного баланса, размножение микроорганизма, устойчивого к антибиотику, накопление биомассы микроба, достаточной для возникновения и развития инфекционного процесса. С учетом конкретности описанного случая предполагается, что условия труда пациентки способствовали попаданию избыточного количества спор грибов в дыхательные пути. Развившаяся тяжелая стафилококковая инфекция привела к снижению иммунитета, длительная терапия антибиотиками широкого спектра действия подавила чувствительную к ним микрофлору, чей ареал заняли грибы. В результате у больной имело место повторное заражение новым инфекционным агентом в условиях незавершенного инфекционного процесса, вызванного другим микроорганизмом. Фактически можно утверждать о феномене суперинфекции.

Редкий случай, когда два филаментозных гриба выступают в виде сочетанной инфекции *Mucor* spp. + *Aspergillus fumigatus*, описан у пациента 78 лет в Перу. Авторы указывают на значение иммуносупрессии как необходимой почвы для возникновения подобного состояния. Данный пациент прошел лечение с диагнозом риноцеребральный мукормикоз, аспергиллез пазух, сахарный диабет 2-го типа [34]. Известен случай сочетанной формы инвазивного аспергиллеза на фоне сахарного диабета у женщины 53 лет в Индии. Патологический процесс был обусловлен аспергиллом и мукором, при этом наблюдались лишь минимальные изменения со стороны легких (Gupta). Описан случай двустороннего паралича голосовых связок, обусловленный сочетанной инфекцией *A. fumigatus* + мукор, что встречается, по мнению некоторых авторов, не так часто. Пациент — молодая женщина, 27 лет, с внебольничной пневмонией и сахарным диабетом — был выявлен в Индии. Несмотря на предпринятое лечение, больная погибла вследствие дыхательной недостаточности [36].

Еще один случай сочетанной инфекции, вызванной аспергиллами + мукорами, был описан у женщины 58 лет, проходившей курс химиотерапии по поводу острого миелолейкоза. Авторы подчеркивают важность своевременной диагностики подобных состояний у пациентов гематологического профиля [37].

Мукормикоз считается редким заболеванием среди иммунокомпетентных людей, в том числе негематологических больных. В то же время был описан случай инвазивной сочетанной грибковой инфекции у 17-летнего юноши с легочным аспергиллезом (*A. niger*) и диссеминированным мукормикозом (*Rhizomucor pusillus*). Пациент ранее не имел факторов риска подобной патологии, иммунокомпетентен, в анамнезе эпизод припадка через несколько дней после падения с мотоцикла [38]. Сочетанность *A. flavus* и *Rhizopus arrhizus* также может приводить к патологии лор-органов. Подобный случай острого риносинусита тяжелого течения с поражением глазницы и явлениями очагового менингита был, в частности, описан у мужчины 68 лет [39].

В литературе описана сочетанная грибковая форма склероцератита у женщины 78 лет, вызванная двумя грибами из разных семейств — *Scedosporium apiospermum* и *Aspergillus cibarius*, что указывает на этиологическое значение последнего возбудителя в патологии человека [40].

Таким образом, в настоящее время накапливается все больше данных, что патогенетический потенциал грибов *Aspergillus* spp. проявляется не только у пациентов с иммунодефицитами, но и у людей с нормальной функцией иммунной системы. Несмотря на недостаточную изученность феномена сочетанности этого гриба с другими возбудителями, описано много ситуаций ассоциации *Aspergillus* spp. с бактериями, вирусами (ВИЧ, ЦМВ), а также грибами, относящимися к различным родам и семействам (в частности, аскомикоты, зигомикоты). Кроме того, необходимо обратить внимание на возможность микст-форм, образованных *Aspergillus* spp. и гельминтами (круглые и ленточные черви).

**Криптококкоз** представляет собой сапронозный микоз с аспирационным механизмом передачи возбудителя и характеризуется поражением кожи, слизистых оболочек полости рта и носа, ЦНС и крови. Возбудителем выступает условно-патогенный одноклеточный дрожжеподобный гриб *Cryptococcus neoformans*. Он выделен из помета голубей, почвы (в частности, почвы скотных дворов), а также с кожи, слизистых оболочек, из мочи и испражнений людей. Криптококк также выявлен у кошек, собак, лошадей, коров и других животных. Механизм передачи возбудителя преимущественно аспирационный, хотя возможны также алиментарный и контактно-бытовой пути передачи. Кроме того, все большее внимание ученых привлекает *C. gattii*, который может вызывать

инфекционный процесс и у иммунокомпетентных людей [41].

Заболевания встречаются повсеместно, носят спорадический характер, хотя описаны и групповые случаи, связанные с вдыханием контаминированной пыли при работе в старых строениях, загрязненных пометом голубей. В экономически развитых странах частота криптококкоза составляет 30—66 случаев на 1 000 000 населения в год. Важнейшим фактором риска является ВИЧ-инфекция. Начиная с 80-х годов XX века в мире наблюдается значительный рост числа заболеваний криптококкозом у лиц, зараженных ВИЧ. На их долю приходится 3—6% пациентов в европейских странах и 7—8% в США [42]. В настоящее время криптококкоз входит в число трех наиболее опасных для жизни оппортунистических инфекций у больных СПИД [43, 44]. Данные о заболеваемости в России отсутствуют [20, 45].

У ВИЧ-инфицированных пациентов в отсутствие антиретровирусной терапии частота заболевания криптококкозом составляет от 4 до 30% [46]. Особенностью заболевания является тяжесть клинических проявлений и очень высокая летальность. При криптококковом менингоэнцефалите у ВИЧ-инфицированных нелеченных пациентов она достигает 100%. Летальность при криптококкозе в США составляет 12%, а в странах Африки — 75—90%. По оценке международной благотворительной ассоциации AVERT, ежегодно от криптококковой инфекции умирают около 500 тыс. человек [46].

В одной из немногочисленных публикаций, связанных с исследованием сочетанности криптококкоза и ВИЧ-инфекции, показано, что диссеминированный криптококкоз у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается при резко выраженном иммунодефиците (CD-4 лимфоциты < 100 в 1 мкл) в виде генерализованной формы с поражением ЦНС и других внутренних органов, характеризуется тяжелым прогрессирующим течением. По мнению авторов, особенностью течения диссеминированного криптококкоза при ВИЧ-инфекции является развитие манифестного поражения ЦНС при отсутствии каких-либо клинических признаков нарушения со стороны внутренних органов. Патоморфологическая картина при такой форме криптококкоза у ВИЧ-инфицированных пациентов представлена множественными фокусами некроза со скоплениями криптококков в различных органах со слабовыраженной воспалительной реакцией. Безусловно, важна своевременная диагностика криптококкоза у ВИЧ-инфицированных больных, которая должна быть комплексной с включением обязательного микологического исследования ликвора и другого патологического материала, в зависимости от локализации очага поражения [47]. Наличие легочной сочетанной инфекции подтверждено у больного СПИД в Китае путем выделения из бронхоаль-

веолярного лаважа *C. neoformans* и *Pneumocystis jiroveci* [48].

Имеются сведения о восьми случаях криптококкоза, сочетающегося с *Penicillium marneffeii*, у людей, зараженных ВИЧ, зарегистрированных во Вьетнаме. Возраст указанных больных составлял от 23 до 29 лет. Необходимо отметить, что указанные патогены считаются одними из ведущих возбудителей оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц в Юго-Восточной Азии, занимая после туберкулеза второе и третье ранговые места соответственно [49].

Важно отметить, что криптококки способны вызывать сочетанные инфекции не только при ВИЧ-инфекции. У коренного жителя Австралии с ожоговым сепсисом при лабораторном исследовании был выявлен легочный криптококкоз в сочетании с инфицированием *M. eprae* [50]. Эндемичные по лепре территории находились в северной части страны, где проживало коренное население Австралии. В настоящее время эта инфекция регистрируется с частотой 5—13 на 100 000 населения в год. Авторы обращают внимание на необходимость настороженности в отношении лепры в странах с низкой ее распространенностью, особенно в группах риска, а также среди людей, родившихся на эндемичных территориях [50]. В литературе имеются описания еще трех аналогичных случаев сочетанности криптококкоза с *M. leprae*: в Бразилии у мужчины 65 лет и в Японии [51, 52]. Больные системной красной волчанкой, как известно, в силу наблюдаемой иммуносупрессии проявляют восприимчивость к инфекции, в том числе полимикробной этиологии. Подобная ситуация была описана в Таиланде у пациента (женщина, 34 года) с развившимся осложнением в виде сочетанной инфекции, вызванной *C. neoformans* и *B. mallei* [53].

Необходимо отметить наличие сравнительно немногочисленных данных о сочетанности *C. neoformans* и *M. tuberculosis* у иммунокомпromитированных больных. В частности, подобный случай был описан у взрослого в работе [54]. При обследовании ребенка 9 лет с системной красной волчанкой с подозрением на воспалительный процесс была установлена микст-инфекция: из ликвора культуральным методом изолирована культура криптококка, а полимеразная цепная реакция подтвердила наличие *M. tuberculosis*. Поражение ЦНС у больных системной красной волчанкой в целом отмечено у 3% больных с инфекционными осложнениями [55]. Аналогичные случаи были ранее выявлены у женщины 45 лет с системной красной волчанкой в Турции, у ребенка 10 лет, у женщины 46 лет с ретикулярно-клеточной саркомой, у мужчины 31 года с ВИЧ-инфекцией, у мужчины 51 года с хроническим эпидимитом, у мужчины 61 года с макроглобулинемией Вальденстрема, у женщины 25 лет, а также у мужчины 43 лет с ВИЧ-инфекцией [56—63].

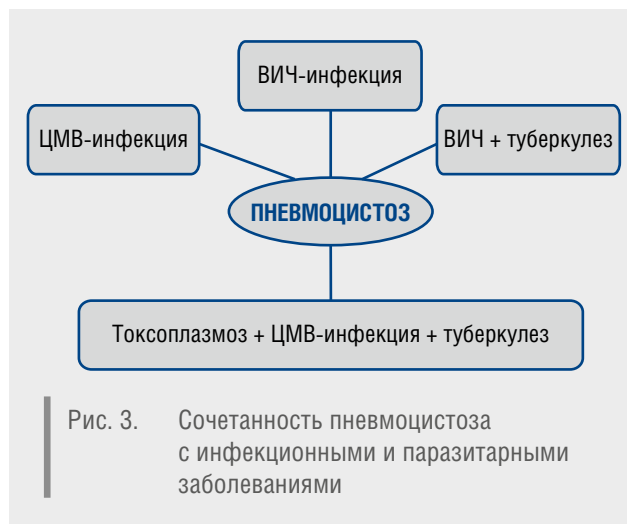
Любопытный случай сочетанной инфекции у ранее здоровой женщины 18 лет был выявлен в Канаде. Возбудителями выступали *C. gattii*, обусловивший поражение легких и ЦНС, и *M. tuberculosis*, вызвавший легочную форму инфекции. Указанные патогены были выделены при бронхоскопии и из ликвора. В анамнезе — прием кларитромицина за несколько дней, две поездки в Индию за предшествующие три года, а также отсутствие посещения эндемичных по *C. gattii* регионов. Авторы предполагают, что одновременное попадание в организм здорового человека указанных возбудителей ведет к снижению функции иммунитета и создает почву для развития сочетанной инфекции [64].

Таким образом, немногочисленные данные, полученные в разных странах, позволяют говорить о возможности сочетанности криптококков с некоторыми бактериями, вирусами (прежде всего ВИЧ) и грибами. Сочетание *C. neoformans* и *M. tuberculosis* отмечается в редких случаях, причем все их объединяет наличие иммуносупрессивных состояний, создающих реальный риск возникновения подобной сочетанной инфекции. Микст-инфекция, при которой оба компонента представлены грибами, может представлять особую важность в клинико-эпидемиологическом отношении для ВИЧ-инфицированных лиц. В то же время не всегда фактором риска развития криптококковой микст-инфекции является наличие у человека явных признаков иммунодефицита, что требует дополнительного изучения.

**Пневмоцистоз** является респираторной инфекцией, вызываемой паразитом, чье таксономическое положение вызывает споры. Заболевание протекает у лиц с иммунодефицитами и явлениями тяжелой дыхательной недостаточности. Оно относится к наиболее важным СПИД-индикаторным инфекциям. Возбудитель — *Pneumocystis carini* — условно-патогенный внеклеточный паразит, которого первоначально относили к простейшим, а затем, с 1988 г. — к примитивным грибам. Жизненный цикл пневмоцисты проходит в альвеолах легкого [18].

Пневмоцистоз характеризуется повсеместным распространением и относится к зооантропонозам. Источником возбудителя выступает не только человек, но и домашние и сельскохозяйственные животные, а также грызуны. Механизмы передачи инфекции — аэрозольный и вертикальный. Постинфекционный иммунитет, как известно, является преимущественно гуморальным, но определенную роль играет и Т-клеточное звено, местный секреторный иммунитет. Характерна спорадическая заболеваемость, однако в группах риска могут возникать вспышки, наиболее часто — в детских учреждениях и стационарах при наличии больных с клинически выраженной пневмоцистной пневмонией.

По данным литературы, сочетанность пневмоцистоза с другими инфекциями и паразитозами



относительно невелика (рис. 3). Скорее всего, это связано с недостаточной изученностью проблемы.

Инфицированность медицинских работников может достигать 30—50%, что свидетельствует о наличии внутрибольничного резервуара возбудителя, и особенно в отделениях для пациентов с иммунодефицитным состоянием. Количество больных с пневмоцистной пневмонией составляет 5,6—8,5% от всех госпитализированных больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [65]. Пневмоцистная пневмония на фоне иммунодефицитных состояний у больных СПИД является одной из основных причин летальных исходов.

Развитие заболевания в основном связано с активацией латентной инфекции на фоне иммунодефицита в результате нарушения клеточного и гуморального иммунитета. Весь жизненный цикл развития возбудителя происходит в альвеолах. Развивается механическое повреждение интерстиция, ослабляется растяжимость альвеол при дыхательной экскурсии, увеличивается толщина альвеолярной стенки в 5—20 раз, возникает снижение жизненной емкости легких, что приводит к тяжелой дыхательной недостаточности. Особенностью пневмоцистной пневмонии у больных СПИД является ее медленное развитие. Время от начала продромальных явлений до появления выраженных симптомов поражения легких составляет до 4 нед. и более. Вместе с тем у этих больных может возникать внелегочный пневмоцистоз с поражением различных органов.

Сочетание *P. jirovecii* с грибами *A. fumigatus* было диагностировано в Турции у женщины 49 лет при лабораторном исследовании бронхоальвеолярного лаважа. Из сопутствующей патологии у пациентки необходимо отметить сахарный диабет, что повлияло на восприимчивость к инфекции [66]. Многие авторы отмечают существенные последствия и неблагоприятный прогноз для пациентов, имеющих подобную со-

четанную инфекцию. В частности, указанный вариант заболевания был выявлен у женщины 59 лет, страдавшей астроцитомой и проходившей курс терапии высокими дозами кортикостероидов [67].

В последние годы ВИЧ-инфекция у детей становится одной из самых актуальных проблем в мире. В большинстве своем инфицирование происходит вертикальным механизмом. Частота передачи ВИЧ от матери ребенку в России составляет 11% [69]. ВИЧ-инфекция у детей, зараженных перинатально, как правило, развивается стремительно и протекает более тяжело, чем у детей, инфицированных в постнатальный период [68].

В литературе приводится неординарный случай внутриутробного заражения ВИЧ-инфекцией, когда в стационар был госпитализирован ребенок 4 мес. жизни, родившийся от пятой беременности, которая протекала на фоне наркотической и алкогольной зависимости, ВИЧ-инфекции, хронических вирусных гепатитов В и С и сифилиса. С присоединением оппортунистической инфекции (пневмоцистной инфекции) ребенок умер [69].

Клиническая и лабораторная диагностика вторичных поражений у ВИЧ-инфицированных трудна из-за отсутствия патогномичных симптомов и надежных лабораторных критериев. Рутинные серологические методы малопригодны из-за выраженного иммунодефицита. Кроме того, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции на фоне глубокого поражения иммунной системы часто развивается несколько оппортунистических заболеваний одновременно, что существенно влияет на эффективность диагностики и лечения. Так, в последнее время часто регистрируется сочетание пневмоцистной пневмонии с туберкулезом и ЦМВ-инфекцией [65].

Установлено, что активация латентной ЦМВ-инфекции и развитие манифестных форм инфекции происходят, как правило, на фоне выраженных иммунодефицитных состояний (Каражас Н. А., 2002). Этим же автором обосновано значение пневмоцистоза и ЦМВ-инфекции на основании выявления маркеров данных инфекций у ВИЧ-инфицированных и больных СПИД лиц: у 61,7% обследованных была верифицирована пневмоцистозная этиология пневмоний, у 20% этих больных обнаружены признаки манифестных, а у 77,3% — латентных форм ЦМВ-инфекции.

### Заключение

Комплексное изучение сочетанных инфекций, в этиологии которых одним из компонентов выступают грибы, безусловно, представляет большой научно-практический интерес. Накопленные к настоящему времени клиничко-эпидемиологические данные позволяют говорить о способности грибов, занимающих разное таксономическое положение,

образовывать сочетанные формы инфекции с возбудителями многих инфекционных и паразитарных болезней. Особое значение феномен сочетанности имеет в случаях с ВИЧ-инфекцией и СПИД. В целом обращает на себя внимание недостаточная изучен-

ность различных грибковых сочетанных инфекций, дополнительной проработки требуют вопросы дифференциального диагноза таких клинических форм, а также эпидемиологические детерминанты распространения инфекций. ■

## Литература

1. Yurasov V. V., Filatov A. I., Filippenkova E. I. Revealing fungal sepsis and CMV-infection associated with HIV in the forensic practice. *Problemy ekspertizy v medicine* 2012; 124: 53—54. [Юрасов В. В., Филатов А. И., Филиппенкова Е. И. Случай диагностики грибкового сепсиса и цитомегаловирусной инфекции на фоне ВИЧ-инфекции в судебно-медицинской практике. *Проблемы экспертизы в медицине* 2012; 124: 53—54.]
2. Arvanitis M., Mylonakis E. Characteristics, clinical relevance, and the role of Echinocandins in fungal-bacterial interactions. *Clin Infect Dis* 2015; (61): S630—634.
3. Barbedo L. S., Vaz C., Pais C. et al. Different scenarios for *Candida parapsilosis* fungaemia reveal high numbers of mixed *C. parapsilosis* and *Candida orthopsilosis* infections. *J Med Microbiology* 2015; (64): 7—17.
4. Tati S., Davidow P., McCall et al. *Candida glabrata* binding to *Candida albicans* hyphae enables its development in oropharyngeal candidiasis. *PLoS Pathogens* 2016; 12(3): e1005522.
5. Makarova N. Ju., Kravchenko A. V., Jurin O. G. et al. Etiology of fungal infections in people living with HIV and drug resistance of fungi to fluconazole. *Epidemiologija i infekcionne bolezni* 2003; (2): 33—35 [Макарова Н. Ю., Кравченко А. В., Юрин О. Г. и др. Особенности этиологии грибковых инфекций у больных ВИЧ-инфекцией и лекарственная устойчивость выявленных грибковых патогенов к флюконазолу. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2003; (2): 33—35.]
6. Fontalvo D. M., Jimenez Borre G., Gomez Camargo D. et al. Tuberculosis and pulmonary candidiasis co-infection present in a previously healthy patient. *Colombia Medica (Cali, Colombia)* 2016; (47): 105—108.
7. Chen X.-H., Gao Y., Zhang Y. et al. Tuberculosis infection might increase the risk of invasive candidiasis in an immunocompetent patient *Revista do Instituto de medicina tropical de Sao Paulo* 2015; (57): 273—275.
8. Takahashi Y., Nagata N., Shimbo T. et al. Long-term trends in esophageal candidiasis prevalence and associated risk factors with or without HIV infection: lessons from an endoscopic study of 80,219 patients. *PLoS One* 2015; (10): e0133589.
9. Chen A., Shieh E., Brinkley S. et al. *Candida* esophagitis in a human immunodeficiency virus-1-positive elite controller with hepatitis C virus cirrhosis. *Open Forum Infectious Diseases* 2014; (1): ofu111.
10. Grueva E., Kovachev E. Characteristics of vaginal ecosystem in endocervicitis chlamydialis. *Akush Ginekol Sofia* 2016; (55): 3—13.
11. Wu T., Cen L., Kaplan C. et al. Cellular Components Mediating Coadherence of *Candida albicans* and *Fusobacterium nucleatum*. *J Dent Res* 2015; (94): 1432—1438.
12. Massarrat S., Saniee P., Siavoshi F. et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection, aging, and consumption of proton pump inhibitor on fungal colonization in the stomach of dyspeptic patients. *Frontiers in Microbiology* 2016; (7): 801.
13. Pammi M., Zhong D., Johnson Y. et al. Polymicrobial bloodstream infections in the neonatal intensive care unit are associated with increased mortality: a case-control study. *BMC Infectious Diseases* 2014; (14): 390.
14. Gurbanova E. V. The intestinal microbiocenosis and features of immune response in children infested with parasitoses. *Detskie infekcii* 2010; (9): 34—37. [Гурбанова Э. В. Микробиоценоз кишечника и особенности иммунного ответа у детей, больных паразитозами. *Детские инфекции* 2010; (9): 34—37.]
15. Aleksandrova N. A., Zaslavskaja M. I., Vahromova M. V. Antibiosis of enterococci and candida in the vaginal biotope and in vitro. *Medicinskij al'manah* 2016; (5): 91—94. [Александрова Н. А., Заславская М. И., Вахромова М. В. Антагонистические взаимоотношения энтерококков с кандидами на уровне вагинального биотопа и в эксперименте in vitro. *Медицинский альманах* 2016; (5): 91—94.]
16. Scheres N., Krom B. P. *Staphylococcus-Candida* interaction models: antibiotic resistance testing and host interactions. *Methods in Mol Biol* 2016; (1356): 153—161.
17. Reno J., Doshi S., Tunali A. K. et al. Epidemiology of methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream coinfection among adults with candidemia in Atlanta, GA, 2008—2012. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36(11): 1298—1304.
18. Stoytschakova V. B. *Medical mycology: guideline for doctors*. M: GEOTAR-Media 2008. [Стойчакова В. Б. *Медицинская микология: руководство для врачей*. М: ГЭОТАР-Медиа 2008.]
19. Ezhov A. V., Shutova N. Ju., Husainova L. F. et al. Invasive aspergillosis as a sign of superinfection associated with severe staphylococcal pneumonia. *Klinitsist* 2012; (2): 59—63. [Ежов А. В., Шутова Н. Ю., Хусайнова Л. Ф. и др. Инвазивный аспергиллез как проявление суперинфекции на фоне тяжелой стафилококковой пневмонии. *Клиницист* 2012; (2): 59—63.]
20. Enoki E., Maenishi O., Chikugo T. et al. Coinfection of *Aspergillus* and *Cryptococcus* in post-tuberculosis pulmonary cavity. *Pathol Int* 2012; 62(8): 574—576.
21. Alshabani K., Haq A., Miyakawa R. et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with influenza infection: report of two cases and systematic review of the literature. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2015; 9(1): 89—96.
22. Zhang D., Wang X., Lv J. et al. Treatment of a patient with severe hemorrhagic fever accompanied by infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *aspergillus* and *mucor*: a case report. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015; 53(12): 1028—1034.
23. Tigen E., Tigen K., Karaahmet T. et al. Concomitant *Aspergillus* and *Cytomegalovirus* infection in heart transplant: early diagnosis is the key to successful treatment. *Exp Clin Transplantation* 2009; 7(3): 168—172.
24. Siu Y.-P., Leung K.-T., Tong M. et al. Fatal case of *Aspergillus* coinfection in a renal transplant recipient suffering from cytomegalovirus pneumonitis (Case Report). *Nephrology* 2005; 10(6): 619—622.
25. Pandey P., Dixit A. K., Tanwar A. Pulmonary echinococcal cyst with a filamentous fungus co-infection. *Ghana Medical J* 2013; (47): 148—152.
26. Aliyali M., Badali H., Shokohi T. et al. Coinfection of pulmonary hydatid cyst and aspergilloma: case report and systematic review. *Mycopathologia* 2016; 181(3—4): 255—265.

27. Guo J., Sun Y., Man Y. et al. Coinfection of *Strongyloides stercoralis* and *Aspergillus* found in bronchoalveolar lavage fluid from a patient with stubborn pulmonary symptoms. *J Thorac Disease* 2015; 7(3): E43-6.
28. Davis N. A., Islamova Zh. I., Parpieva N. N. et al. Enteric parasites in patients with tuberculosis: influence on the cytokine status and pulmonary aspergillosis. *Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni* 2016; (3): 29—33. [Давис Н. А., Исламова Ж. И., Парпиева Н. Н. и др. Кишечные паразиты у больных туберкулезом: влияние на интерлейкиновый статус и развитие аспергиллеза легких. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни* 2016; (3): 29—33.]
29. Petramfar P., Yousefian M., Ashraf M. H. et al. Meningoencephalitis with *Aspergillus* and *Mycobacterium tuberculosis* in a renal transplant recipient. *Exp Clin Transplantation* 2011; 9(1): 68—71.
30. Kaneko T., Milner D. A., Marty F. M. et al. Triple opportunistic pulmonary cavity disease after cord blood transplantation. *Transplant Infectious Disease* 2014; 16(5): 818—821.
31. Alonso-Sierra M., Calvo M., González-Lama Y. *Nocardia* and *Aspergillus* Coinfection in a Patient with Ulcerative Colitis during Golimumab Therapy. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016; 10(9): 1127—1128.
32. Misra D. P., Parida J. R., Chowdhury A. C. et al. Pulmonary co-infection with *Nocardia* and *Aspergillus* in a patient with adult-onset Still's disease receiving steroids and tacrolimus. *Case Reports*, 2014; (nov14 1), bcr2014207335-bcr2014207335.
33. Guillouzoic A., Bemer P., Gay-Andrieu F. et al. Fatal coinfection with *Legionella pneumophila* serogroup 8 and *Aspergillus fumigatus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60(2): 193—195.
34. Torres-Damas W., Yumpo-Cárdenas D., Mota-Anaya [Coinfection of rhinocerebral mucormycosis and sinus aspergillosis]. *Revista peruana de medicina experimental y salud publica* 2015; 32(4): 813—817.
35. Gupta V., Rajagopalan N., Patil M. et al. *Aspergillus* and mucormycosis presenting with normal chest X-ray in an immunocompromised host. *BMJ Case Reports*; 2014(apr09 1): bcr2014204022-bcr2014204022.
36. Mahadevaiah A. H., Rajagopalan N., Patil M. Coinfection of pulmonary mucormycosis and aspergillosis presenting as bilateral vocal cord palsy. *BMJ Case Reports* 2013(aug20 1): bcr2013009615-bcr2013009615.
37. Bergantim R., Rios E., Trigo F. et al. Invasive coinfection with *Aspergillus* and *Mucor* in a patient with acute myeloid leukemia. *Clinical Drug Investigation* 2013; (33): S51—5.
38. Pozo-Laderas J. C., Pontes-Moreno A., Robles-Arista J. C. et al. Infección fúngica invasiva mixta por *Rhizomucor pusillus* y *Aspergillus niger* en un paciente inmunocompetente. *Revista Iberoamericana de Micología* 2015; 32(1): 46—50.
39. Vaidya D., Shah P. Coinfection by *Aspergillus* and *Zygomycetes* species in a case of acute rhinosinusitis. *Case Reports in Otolaryngology* 2011; (2): 1—5.
40. Hayashi Y., Eguchi H., Toibana T. et al. Polymicrobial sclerokeratitis caused by *Scedosporium apiospermum* and *Aspergillus cibarius*. *Cornea* 2013; 33(8): 875—877.
41. Hagen F. Autochthonous and Dormant *Cryptococcus gattii* Infections in Europe. *Emerg Infect Dis* 2012; (18): 1618—1624.
42. Elinov N. P., Bosak I. A. Present and past of *C. neoformans* as an object for studying a potentially harmful human pathogen. *Probl med. mikologii* 2006; 8: 47—51. [Елинов Н. П., Босак И. А. Прошлое и настоящее *Cryptococcus neoformans* как объекта изучения потенциально грозного патогена для человека. *Пробл мед. микологии* 2006; 8: 47—51.]
43. Fillipova L. V., Frolova E. V. *Cryptococcus neoformans* and innate immunity. *Zh. probl. med. mikol* 2011; 13: 10—12. [Филлипова Л. В., Фролова Е. В. *Cryptococcus neoformans* и врожденный иммунитет. *Ж. пробл. мед. микол* 2011; 13: 10—12.]
44. Viviani M. A., Cogliati M., Esposto M. C. et al. Molecular analysis of 311 *Cryptococcus neoformans* isolates from a 30-month ECMM survey of cryptococcosis in Europe. *FEMS Yeast Res* 2006; 6(4): 614—619.
45. Nielsen K., Cox G. M., Litvintseva A. P. et al. *Cryptococcus neoformans* {alpha} strains preferentially disseminate to the central nervous system during coinfection. *Infect Immun* 2005; (73): 4922—4933.
46. Senior K. Do we need to pay more attention to cryptococci? *The Lancet Infectious Diseases*. Russian edition 2010; 1: 286—288.
47. Charushina I. P., Zotova N. V. Clinical and morphologic characteristic of cryptococcosis in HIV-infection. *Zhurn infektol* 2012; 4: 65—70. [Чарушина И. П., Зотова Н. В. Клинико-морфологическая характеристика криптококкоза при ВИЧ-инфекции. *Журн инфектол* 2012; 4: 65—70.]
48. Javier B., Susana L., Santiago G. et al. Pulmonary coinfection by *Pneumocystis jiroveci* and *Cryptococcus neoformans*. *Asia Pac J Tropical Biomed* 2012; (2): 80—82.
49. Le T., Hong Chau T. T., Kim Cuc N. T. et al. AIDS-associated *Cryptococcus neoformans* and *Penicillium marneffeii* coinfection: A Therapeutic Dilemma in Resource-Limited Settings. *Clin Infect Dis* 2010; (51): e65—e68.
50. Edwards L. J., Price R. N., Krause V. L. et al. Detection of *Mycobacterium leprae* by PCR testing of sputa from a patient with pulmonary cryptococcus coinfection in Northern Australia. *J Clin Microbiol* 2014; (52): 3811—3812.
51. Azulay R. D., Mendonça I. R., Santos C. M. et al. Cutaneous cryptococcosis associated with lepromatous leprosy. *Int. J. Dermatol* 2001; (40): 412—414.
52. Furuta M., Obara A., Harada N. et al. *Cryptococcus neoformans* can be misidentified as a microsporidian: studies of lung lesions in leprosy patients. *J. Protozool* 1991; (38): 95S—96S.
53. Samad I., Wang M. C. L., Chong V. H. Intracerebral coinfection with *Burkholderia pseudomallei* and *Cryptococcus neoformans* in a patient with systemic lupus erythematosus. *Southeast Asia J Trop Med Public Health* 2014; (45): 352—356.
54. Huang C.-L., Chen C.-T., Wu S.-W. et al. Simultaneous coinfection with *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium tuberculosis* in an adult. *QJM* 2014; (107): 223—224.
55. Martínez-Longoria C. A., Rubio-Pérez J.-E., Rodríguez F. Severe meningoencephalitis coinfection due to *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium tuberculosis* in a child with systemic lupus erythematosus. *Int J Infect Diseases* 2015; (33): 106—108.
56. Mete B., Saltoglu N., Vanli E. et al. Simultaneous cryptococcal and tuberculous meningitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Microbiol Immun Inf* 2016; 49: 289—294.
57. Nanda S. P., Kass I., Cohn M. et al. Coexistence of tuberculous and cryptococcal meningitis. *Pediatrics* 1957; 20: 45—52.
58. Burrows B., Barclay W. R. Combined cryptococcal and tuberculous meningitis complicating reticulum cell sarcoma. *Am Rev Tuberc* 1958; 78: 760—768.
59. Niyongabo T., Aubry P. Simultaneous association of tubercular meningitis and cryptococcal meningitis in an African with human immunodeficiency virus HIV positive serology. *Med Trop* 1992; 52: 179—181.
60. Gómez-Aranda F., López-Domínguez J. M., Muñoz Málaga A. et al. Meningitis simultaneously due to. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 588—589.
61. Costa P., Luzzati R., Nicolato A. et al. Cryptococcal meningitis and intracranial tuberculoma in a patient with Waldenström's macroglobulinemia treated with fludarabine. *Leuk Lymphoma* 2001; 28: 617—620.
62. Manfredi R., Calza L. Severe brain co-infection with. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 438—441.
63. Grados C. D., Balo Araújo S., Benítez Díaz R. et al. Meningitis simultaneously due to *Cryptococcus*. *Med Clin* 2009; 133: 361—362.
64. Van Tongeren L., Shaipanich T., Fleetham J. A. Coinfection with *Cryptococcus gattii* and *Mycobacterium tuberculosis* in an otherwise healthy 18-year-old woman. *Canadian Respiratory Journal* 2011; 18(4): e62—3.
65. Ermak T. N. Pneumocyst pneumonia, pulmonary tuberculosis and its combination in patients infected with HIV. *Epidemiologija i infekcionnye bolezni* 2008; (3): 34—38. [Ермак Т. Н. Пневмоцистная пневмония, туберкулез легких и их сочетание у больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2008; (3): 34—38.]



66. Özkoç S., Alpaydın A. Ö., Delibaş S. B. İnterstisyel akciğer hastalığı zemininde gelişen pneumocystis jirovecii pnömonisi. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2015; (39): 66—69.
67. Baumann S., Reinwald M., Haghi D. et al. Coinfection of *Pneumocystis jirovecii* and invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompromised patient: a diagnostic challenge. *Onkologie* 2013; (36): 582—584.
68. Samitova Je.R., Savenkova M. S., Ermak T. N. et al. Clinical and morphologic observation of child with congenital pneumocystosis. *Detskie infekcii* 2016; (2): 57—61. [Самитова Э. Р., Савенкова М. С., Ермак Т. Н. и др. Клинико-морфологическое наблюдение ребенка с врожденным пневмоцистозом. *Детские инфекции* 2016; (2): 57—61.]
69. Karev V. E., Skripchenko N. V., Vahmina A. V. A death of the child with HIV associated with pneumocyst pneumonia. *Zhurn infektol* 2013; 5: 103—108. [Карев В. Е., Скрипченко Н. В., Вахмина А. В. Случай летального исхода у ребенка с ВИЧ-инфекцией и пневмоцистной пневмонией. *Журн инфектол* 2013; 5: 103—108.]

---

---

об авторах: ▶

В. В. Шкарин — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России

Н. В. Саперкин — к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, зав. НИИ профилактической медицины ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

# Дерматоскопия как способ оценки эффективности 5% крема имиквимод у пациентов с базально-клеточной карциномой кожи

М. В. Жучков<sup>1,2</sup>, Д. Б. Сонин<sup>1</sup>, М. А. Тарасова<sup>1,2</sup>, С. А. Косорукова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер»  
390046, г. Рязань, ул. Спортивная, д. 9

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»  
Минздрава России  
390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

**Цель.** Изучение возможностей дерматоскопии как метода оценки эффективности терапии топическим имиквимодом у пациентов с поверхностной базально-клеточной карциномой (БКК).

**Материал и методы.** В исследование были включены 24 пациента с поверхностной формой БКК, которым по различным причинам не было осуществлено эксцизионное хирургическое вмешательство, согласившиеся на альтернативную медикаментозную терапию (официальный оригинальный топический имиквимод). Пациенты были разделены на две группы, в которых эффективность терапии оценивалась либо по клиническим, либо по дерматоскопическим признакам.

**Основные результаты.** В исследовании была продемонстрирована значимость дерматоскопии как метода оценки эффективности терапии топическим имиквимодом; большая прогностическая значимость дерматоскопии в сравнении с простым клиническим осмотром образования при оценке момента прекращения медикаментозной терапии имиквимодом.

**Ключевые слова:** **базально-клеточная карцинома кожи, имиквимод, дерматоскопия.**

Контактная информация: misha.juchkov@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (3): 32—41.

# Dermatoscopy as a method of evaluating the efficiency of 5% cream imykvimod in patients with basal cell carcinoma of skin

M. V. Zhuchkov<sup>1,2</sup>, D. B. Sonin<sup>1</sup>, M. A. Tarasova<sup>1,2</sup>, S. A. Kosorukova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ryazan Regional Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary  
Sport str., 9, Ryazan, 390046, Russia

<sup>2</sup> Ryazan State Medical University  
Vysokovoltnaya str., 9, Ryazan, 390026, Russia

**The aim.** Investigation of the possibilities of dermatoscopy as a method for evaluating the effectiveness of therapy with topical imiquimod in patients with superficial basal cell carcinoma (CCB).

**Materials and methods.** The study included 24 patients with a superficial form of CCB, who for various reasons did not undergo excisional surgical intervention and who agreed to alternative drug therapy (official original topical imiquimod). Patients were divided into two groups, in which the efficacy of therapy was assessed either by clinical or by dermatoscopic signs.

**General results.** The study demonstrated the importance of dermatoscopy as a method for assessing the effectiveness of therapy with topical imiquimod; Greater prognostic significance of dermatoscopy in comparison with a simple clinical examination of mass when assessing the moment of interruption of drug therapy with imiquimod.

**Key words:** **basal cell carcinoma of skin, imiquimod, dermatoscopy.**

■ Базально-клеточная карцинома (БКК) является в настоящее время наиболее распространенной эпителиальной злокачественной опухолью кожи [1]. Первое клиническое описание этого новообразования было сделано в 1872 г. известным дерматологом Jacob, обратившим внимание на быстро прогрессирующие язвенные дефекты области лица [2]. За более чем вековую историю изучения этой злокачественной опухоли кожи современная дерматоонкология достигла значительных успехов не только в понимании основных путей канцерогенеза при базалиоме (мутация p53, сигнальный путь Hedgehog и пр.), но и в применении различных способов лечения данного вида новообразования кожи [3]. В лечении БКК кожи применяется большое количество хирургических и терапевтических методов. Стандартная хирургическая эксцизия опухоли, к сожалению, на всей территории Российской Федерации продолжает оставаться наиболее популярным способом лечения базалиомы кожи вне зависимости от ее клинической разновидности, локализации и наличия периневральной инвазии. Между тем при многих положительных моментах данного способа терапии (низкая стоимость, возможность гистологической верификации клинической формы заболевания и пр.) он не лишен недостатков, таких как высокая частота рецидивов при склеродермоподобной и рецидивирующей базалиоме, а также невозможность обеспечения принципа абластики при некоторых локализациях опухоли (область угла глаза и т. д.) [4].

Микрографическая эксцизия по методике Мохса как метод хирургической коррекции базалиомы кожи уже много лет претендует на звание золотого стандарта лечебной тактики у данной категории пациентов [5]. Единственный фактор, сдерживающий широкое внедрение данного метода, — чрезвычайная техническая сложность его выполнения. Кюретаж, электрокоагуляция и криодеструкция очагов базалиомы в большом количестве клинических исследований продемонстрировали относительно высокую частоту рецидивов при их применении. Причем частота рецидивов БКК находилась в прямой корреляционной зависимости от размеров опухоли. Применение фотодинамической терапии ограничено толщиной базалиомы [6], а применение лучевой терапии сулит пациенту косметически неприемлемые результаты лечения и риск формирования острого и/или хронического лучевого дерматита [7]. Отсутствие на территории нашей страны официального топического 5-фторурацила делает имиквимод едва ли не единственным терапевтическим методом, разрешенным к применению на территории Российской Федерации, в отношении которого существуют доказательства клинической эффективности у пациентов с базально-клеточным раком кожи [8].

Механизм действия имиквимода при БКК выражается в активации как врожденного, так и приобретенного звена иммунитета [9]. Посредством сигнального каскада toll-подобных рецепторов (TLR-7 и TLR-8) топический имиквимод приводит к секреции провоспалительных цитокинов — интерлейкинов -1, -6, -10, -12, фактора некроза опухоли и пр., чем в определенной степени опосредует свое действие [10]. Эффективность топического имиквимода была подтверждена у пациентов с поверхностными базалиомами кожи.

**Целью** исследования явилось изучение возможностей дерматоскопии как метода оценки эффективности топического имиквимода у пациентов с БКК.

### Материал и методы

Обследованы 24 пациента (10 мужчин и 14 женщин), страдающих поверхностной формой базально-клеточного рака кожи. Средний возраст пациентов составлял  $58,1 \pm 4,2$  года. Критериями включения пациентов в исследование были: цитологически и/или гистологически верифицированный диагноз БКК; поверхностная форма БКК (по Lever W., 1958); отсутствие нодулярных элементов опухоли в пределах поверхностного очага, элевирующих более чем на 1 мм от верхнего края поверхностной части БКК; наличие информированного добровольного отказа от иного (альтернативного) медицинского вмешательства (хирургическая эксцизия, электрокоагуляция с (без) кюретажем, лучевая терапия и пр.) или наличие противопоказаний для такого альтернативного вмешательства (анамнестическое указание на различного рода аллергические реакции на местные анестетики и пр.); наличие информированного добровольного согласия на данное медицинское вмешательство (применение топического имиквимода). Критериями исключения пациентов из исследования были: наличие иной клинико-гистологической формы БКК (по Lever W., 1958: склеродермоподобной, нодулярной и др.); анамнестическое указание на наличие у пациента экземы, аллергического контактного дерматита или раздражающего дерматита; синдром Горлина — Гольца; пигментная ксеродерма; витилиго или иные заболевания кожи, ассоциированные с де- или гиперпигментацией; особые локализации БКК, не позволяющие применять топический имиквимод (отдельные локализации в области лица, шеи, аногенитальной области); наличие у пациента клинически и/или иммунологически значимой иммуносупрессии (ВИЧ-инфекция и пр.); наличие в процессе лечения выраженной мокнущей экзематизации области применения имиквимода, требующей применения топических глюкокортикостероидов большее число дней в неделю.

Юридические аспекты исследования: основным правоустанавливающим документом, определяющим право врача-дерматовенеролога устанавливать диагноз и оказывать медицинскую помощь пациентам, страдающим БКК, является приказ Министерства здравоохранения СССР от 21 июля 1988 г. № 579 «Об утверждении квалификационных характеристик врачей-специалистов». Данный приказ органа исполнительной власти в сфере здравоохранения действует на территории Российской Федерации без изменений, так как Россия является законной правопреемницей СССР. В соответствии с этими квалификационными характеристиками «...специалист-дерматовенеролог должен уметь установить диагноз и провести все необходимые лечебно-профилактические мероприятия при следующих болезнях: ...опухоли кожи: кератома, базалиома, эпителиома, меланома». Так как приказ Минздрава России от 08.10.2015 № 707н не устанавливает иных положений относительно данного раздела гражданского оборота, то при возникновении соответствующих отношений между субъектами (пациентом и медицинской организацией) могут применяться положения приказа Министерства здравоохранения СССР от 21 июля 1988 г. № 579.

На первом этапе, предусмотренном дизайном данного исследования, проводился отбор пациентов с БКК, удовлетворяющих критериям включения. Далее отобраным пациентам с БКК проводилось дерматоскопическое исследование с помощью дерматоскопа Heine delta 20+ (Германия). Фиксация и оценка дерматоскопического изображения осуществлялись с использованием стандартного фотоадаптера Heine и фотоаппарата Canon. Анализ дерматоскопического изображения осуществлялся с помощью описательного языка дерматоскопии (без применения метафорических терминов), установление (подтверждение) дерматоскопического диагноза — с помощью модифицированного анализа паттерна Киттлера. При наличии противопоказаний (аллергия к местным анестезирующим веществам и пр.) и иных ограничений в применении различных хирургических модальностей при БКК пациентам, давшим информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство, назначался официальный оригинальный имиквимод. Топический имиквимод в исследовании назначался пациентам в режиме пять дней в неделю, один раз в сутки. На протяжении всего периода наблюдения пациенты посещали врача-исследователя один раз в месяц. Все пациенты в исследовании случайным образом (методом «конвертов») были разделены на две группы. В 1-й группе ( $n = 12$ ) в качестве критерия эффективности проводимой терапии использовалась дерматоскопия. В этой группе паци-

ентов прекращение терапии топическим имиквимодом производилось только после визуально определяемого двумя исследователями исчезновения всех дерматоскопических критериев БКК в очагах и по прошествии с этого момента еще одного месяца. Во 2-й группе ( $n = 12$ ) критерием прекращения медикаментозной терапии имиквимодом являлись клинически определяемые критерии излечения (отсутствие перламутрового блеска поверхности опухоли, выравнивание рельефа дерматоглифики новообразования и пр.) и по прошествии с этого момента еще одного месяца. Чувствительность и специфичность таких суррогатных клинических критериев ответа на терапию имиквимодом, вероятно, были низкими, так как вызываемый имиквимодом ирритантный дерматит способен нивелировать клинические проявления базалиомы в отсутствие факта регресса опухоли. Именно поэтому для потребностей нашего исследования была также установлена минимальная длительность терапии имиквимодом для пациентов 2-й группы, составляющая 5 мес. Такой срок был выбран авторами не случайно, так как является средним по результатам клинических исследований, имевших цель изучить терапевтические возможности имиквимода при различных новообразованиях кожи [11].

После завершения медикаментозной терапии проводилось двукратное патогистологическое исследование очагов базалиомы (первое — через месяц после завершения терапии имиквимодом и топическими глюкокортикостероидами, получаемыми по потребности при наличии выраженного ирритантного дерматита от имиквимода; второе — спустя год после завершения наблюдения для исключения краткосрочных рецидивов опухоли). Для статистической обработки данных использован пакет программ Statistica 8.0. Учитывая отсутствие нормальности распределения полученных результатов, были применены непараметрические методы статистической обработки (в частности, T-критерий Манна — Уитни и  $\chi^2$ -критерий Пирсона).

## Результаты

Наиболее важным результатом данного исследования явилось получение статистически значимых различий средней длительности терапии топическим имиквимодом в исследуемых группах пациентов ( $p = 0,05$ ). Так, средняя длительность терапии в 1-й группе (дерматоскопический контроль эффективности терапии имиквимодом) составила  $12,3 \pm 1,0$  мес. против  $7,4 \pm 0,5$  мес. в группе клинической оценки эффективности лечения. В 1-й группе у всех пациентов без исключения к моменту исчезновения всех дерматоскопических критериев БКК последующее патогистологическое

исследование инцизионных биоптатов новообразования подтверждало факт отсутствия опухолевых клеток, т. е. устранение новообразования. Во 2-й группе у 4 пациентов, несмотря на наличие клинических критериев эффективности имиквимода (оцененных двумя независимыми исследователями), при последующем гистологическом исследовании микропрепаратов, полученных из инцизионных биоптатов опухолей, обнаруживались скопления опухолевых базалоидных клеток. Этот факт указывает на недостаточную продолжительность лечения в том случае, если врач при оценке длительности терапии имиквимодом опирается исключительно на клинические, т. е. определяемые невооруженным глазом критерии эффективности лечения БКК. У упомянутых четырех пациентов ретроспективно были оценены результаты проведенной одновременно с инцизионной биопсией дерматоскопии. При этом у всех четырех пациентов были выявлены дерматоскопические признаки БКК (серо-синие комки и пр.).

В результате исследования показано, что у пациентов 1-й группы под воздействием имиквимода различные дерматоскопические структуры поверхностной БКК регрессировали неравномерно. Так, первыми дерматоскопическими структурами, которые регрессировали раньше других, были разветвленные сосуды, их средний период полного регресса составлял  $2,1 \pm 0,2$  месяца, затем регрессировали тонкие серпантинные сосуды —  $2,5 \pm 0,6$  мес. Средний период регресса бесструктурных областей телесного, белого, светло-коричневого цвета составлял  $4,7 \pm 1,1$  мес., радиальных коричневых линий, расположенных центрально или по периферии, соединенных общим основанием (точкой или комком), —  $6,8 \pm 0,9$  мес. Дерматоскопическими структурами, которые регрессировали последними, были серо-голубые комки, их период окончательного регресса соответствовал сроку констатации выздоровления и составлял  $11,3 \pm 1,2$  месяца. Значение  $p > 0,05$  (для указанных средних величин) определялось малым объемом клинических групп.

После года наблюдения всем пациентам была произведена контрольная инцизионная биопсия из мест, выбранных под контролем дерматоскопии. Для оценки полученных результатов был применен  $\chi^2$ -критерий Пирсона для таблиц сопряженности. Выявлены статистически значимые различия с высоким уровнем достоверности ( $\chi^2$ -критерий равен 4,6,  $p < 0,05$ ). Среди пациентов 1-й группы ( $n = 12$ ) не было зарегистрировано ни одного рецидива БКК. Среди пациентов 2-й группы ( $n = 8$ , так как четырем пациентам эксцизия была произведена при констатации рецидива ранее) рецидив БКК был зарегистрирован спустя год наблюдения

у всех пациентов. Причем этот рецидив не проявлялся клинически, а характеризовался только дерматоскопическими признаками: появлением бесструктурной зоны телесного цвета (светло-коричневой), тонких серпантинных и разветвленных кровеносных сосудов, одиночных серо-синих точек, редко комков ( $n = 2$ ).

### Обсуждение

Несмотря на относительно небольшой объем выборки пациентов, в исследовании было продемонстрировано, что клинические характеристики очага, вероятно, являются плохим критерием эффективности терапии топическим имиквимодом. Для окончательного подтверждения данного предположения необходимы более крупные клинические проспективные исследования. Тем не менее наше исследование продемонстрировало возможности дерматоскопии как способа оценки эффективности терапии имиквимодом у пациентов с БКК. Перспективы использования дерматоскопии с этой целью позволят значительно уменьшить частоту рецидивов БКК после терапии имиквимодом. Наиболее важным результатом настоящего исследования явилось понимание того, что различные дерматоскопические структуры в поверхностных БКК на фоне терапии имиквимодом регрессируют последовательно в различные сроки. Наиболее ранними структурами, регрессирующими в опухоли, являются разветвленные и серпантинные кровеносные сосуды. Степень опухолевого неоангиогенеза, как правило, зависит от профиля цитокинов, выделяемых опухолевыми клетками. Кровеносные сосуды, по понятным причинам, являются статичными структурами любого новообразования, в том числе БКК, поэтому такая «эфемерность» на дерматоскопическом изображении в динамике лечения имиквимодом вызывает большие вопросы. По нашему мнению, их «исчезновение» на первых этапах терапии может являться лишь оптическим феноменом, возникающим из-за формирования ирритантного дерматита, сопровождающегося значительным акантозом, спонгиозом и периваскулярной полиморфно-клеточной инфильтрацией, что может скрывать за собой иные дерматоскопические феномены. Аналогичная ситуация, вероятно, имеет место и в отношении бесструктурных областей белого и телесного цвета. Патоморфологическим субстратом последних является фиброз межклеточного вещества стромы опухоли. Таким образом, исчезновение данных дерматоскопических структур, во-первых, не является важным элементом оценки эффективности терапии имиквимодом, а, во-вторых, вероятно, является таким же оптическим феноменом, связанным с формированием ирритантного дерматита в месте нанесения

препарата. Что же касается остальных дерматоскопических структур (серые, синие и коричневые точки и комки, коричневые радиальные линии, соединенные общим основанием), то скорость их регресса зависела от размера структуры (вначале точки, затем радиальные линии, исходящие из общего основания, затем комки) и цвета пигмента (вначале коричневые, затем серые, затем синие). Нетрудно догадаться, что синие крупные комки регрессировали на дерматоскопических изображениях в последнюю очередь. Таким образом, именно их исчезновение на дерматоскопическом изображении знаменует полный регресс поверхностно распространенной БКК.

Обсуждая результаты настоящего исследования, нельзя не остановиться на одном очень важном нюансе. Наличие на дерматоскопическом изображении отдельно взятой поверхностной БКК, одной или нескольких пигментных структур, таких как, например, синие комки или серые точки, не делает эту базалиому пигментной (по Lever W., 1958), так как данные структуры чаще всего не определяются клинически и располагаются в большинстве поверхностных БКК. В нашей выборке пациентов у всех 24 больных выявлялись те или иные пигментные дерматоскопические структуры. Но при их отсутствии в поверхностной БКК оценить эффективность топического имиквимода с помощью дерматоскопии, по понятным причинам, практически не представляется возможным. В таких ситуациях врач вынужден опираться либо на суррогатные клинические характеристики регресса, либо на данные, полученные в результате иных крупных рандомизированных исследований.

В заключение приведем наиболее яркое клиническое наблюдение из нашей серии. Пациент 79 лет, страдает очагом поверхностной БКК на протяжении нескольких лет. Включен в исследование по причине категорического нежелания проводить радикальное оперативное лечение клинически и дерматоскопически очевидной БКК. Пациенту был назначен топический имиквимод (рис. 1). Спустя 6 мес. терапии наступило клиническое выздоровление и дерматоскопическое улучшение (рис. 2). Спустя 11 мес. терапии отмечен полный регресс дерматоскопических признаков БКК (клинически в центральной зоне очага определяется короста, образовавшаяся после проведенной инцизионной биопсии очага) (рис. 3). На рис. 4, 8, 12 представлена последовательная динамика дерматоскопической картины зоны 1, отмеченной на рис. 1, на рис. 5, 9, 13 — динамика зоны 2, на рис. 6, 10, 14 — зоны 3, на рис. 7, 11, 15 — зоны 4.



Рис. 1. Клиническое изображение (до начала терапии имиквимодом) с распределением по дерматоскопическим зонам



Рис. 2. Клиническое изображение (6 месяцев от начала терапии имиквимодом)



Рис. 3. Клиническое изображение (11 месяцев от начала терапии имиквимодом)



Рис. 4. Дерматоскопическое изображение, зона №1 (до начала терапии имиквимодом)

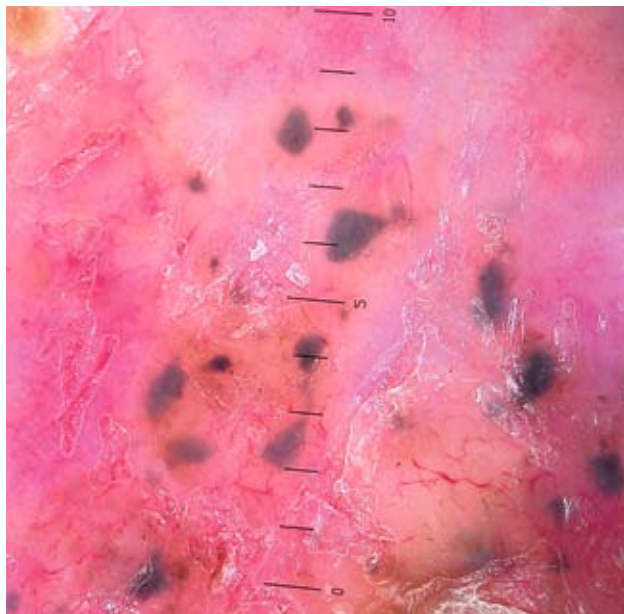


Рис. 6. Дерматоскопическое изображение, зона №3 (до начала терапии имиквимодом)



Рис. 5. Дерматоскопическое изображение, зона №2 (до начала терапии имиквимодом)

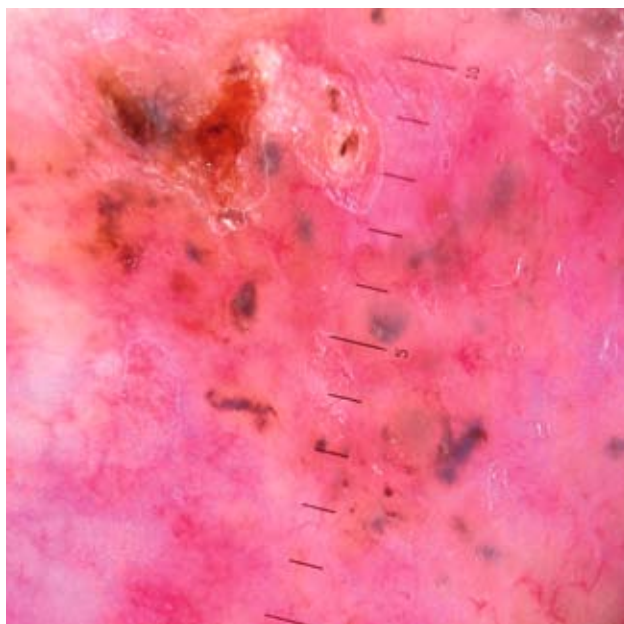


Рис. 7. Дерматоскопическое изображение, зона №4 (до начала терапии имиквимодом)





Рис. 8. Дерматоскопическое изображение, зона №1 (6 месяцев от начала терапии имиквимодом)

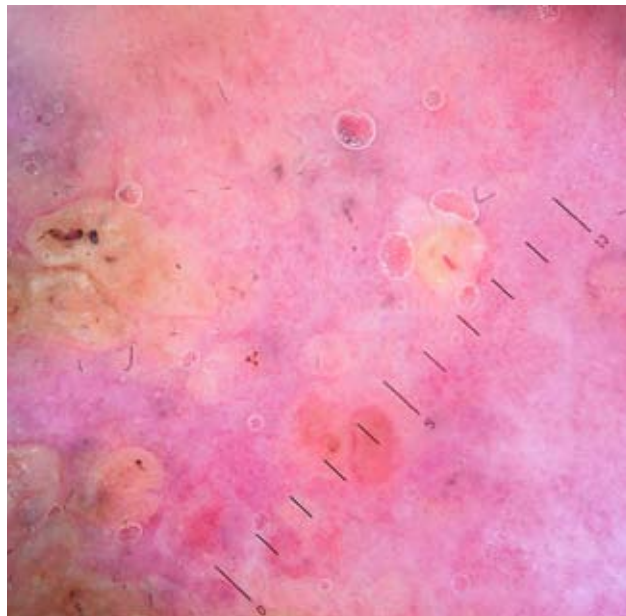


Рис. 10. Дерматоскопическое изображение, зона №3 (6 месяцев от начала терапии имиквимодом)

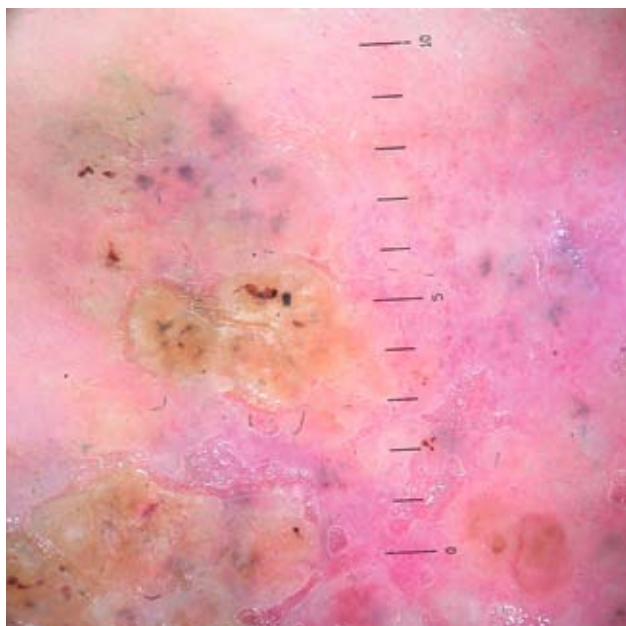


Рис. 9. Дерматоскопическое изображение, зона №2 (6 месяцев от начала терапии имиквимодом)

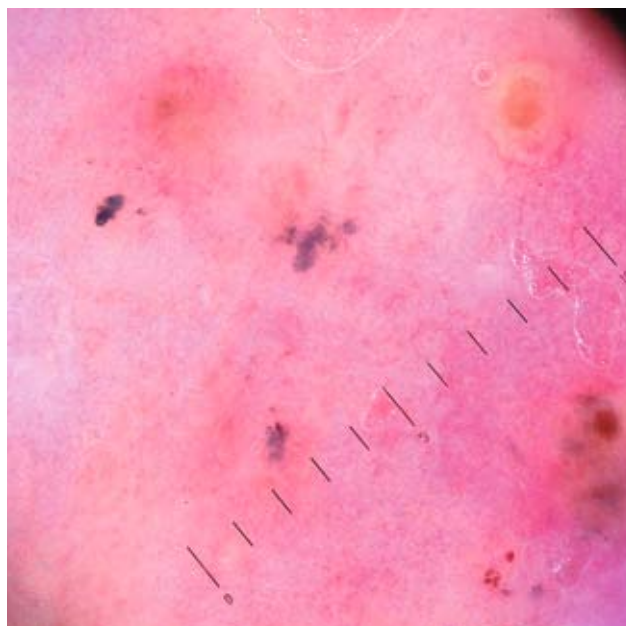


Рис. 11. Дерматоскопическое изображение, зона №4 (6 месяцев от начала терапии имиквимодом)

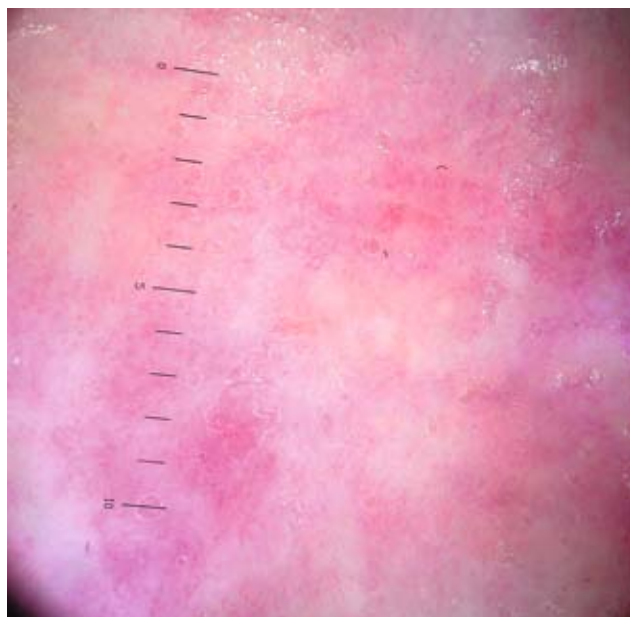


Рис. 12. Дерматоскопическое изображение, зона №1 (11 месяцев от начала терапии имиквимодом)

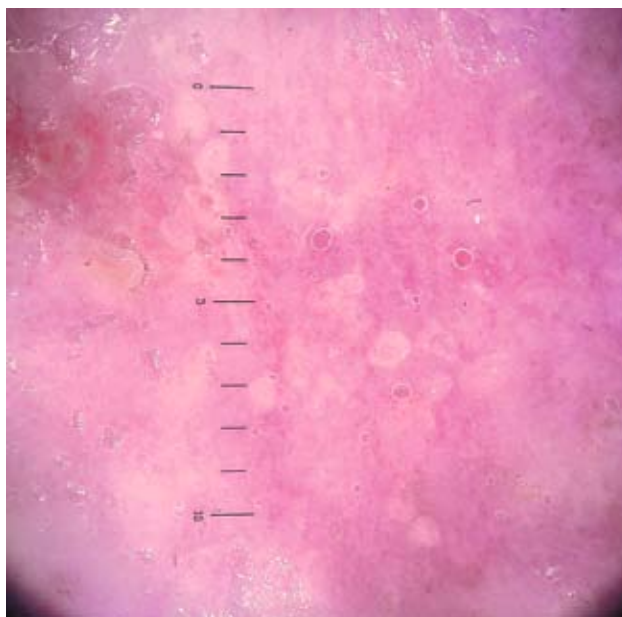


Рис. 14. Дерматоскопическое изображение, зона №3 (11 месяцев от начала терапии имиквимодом)

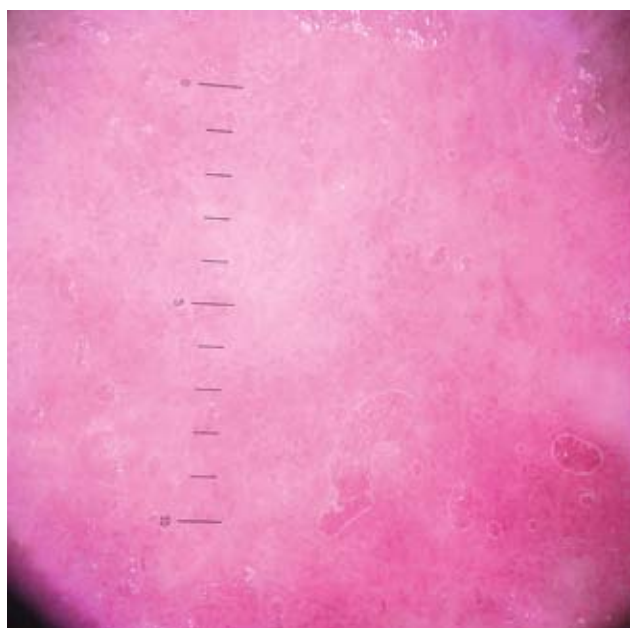


Рис. 13. Дерматоскопическое изображение, зона №2 (11 месяцев от начала терапии имиквимодом)

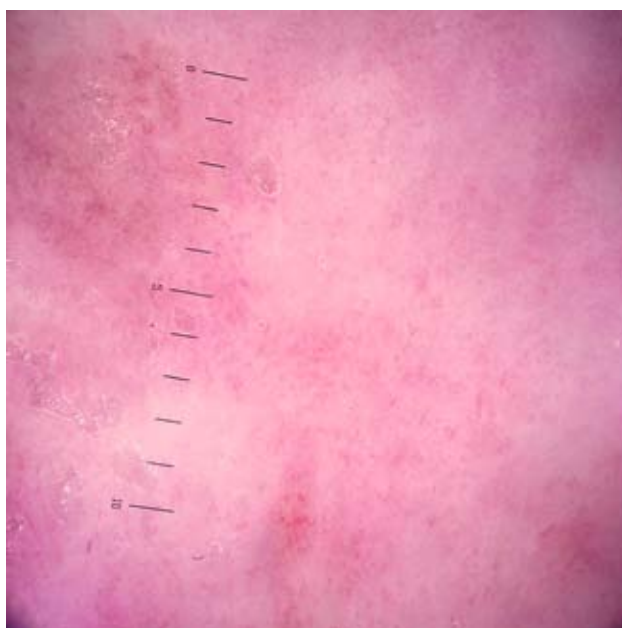


Рис. 15. Дерматоскопическое изображение, зона №4 (11 месяцев от начала терапии имиквимодом)

**Выводы**

В настоящем исследовании продемонстрирована эффективность дерматоскопии как метода оценки результативности терапии топическим имиквимодом при поверхностных БКК. Продемонстрирована большая прогностическая значимость дерматоскопии по срав-

нению с простым клиническим осмотром образования при оценке момента прекращения медикаментозной терапии в данной клинической ситуации. Показаны средние сроки регресса различных дерматоскопических признаков базалиомы на фоне терапии имиквимодом. ■■

**Литература**

1. Lubeek S.F. et al. The Epidemiology and Clinicopathological Features of Basal Cell Carcinoma in Patients 80 Years and Older: A Systematic Review. *JAMA Dermatol.* 2017 Jan 1; 153 (1): 71—78.
2. Hogan D.J., To T., Gran L., Wong D., Lane P. R. Risk factors for basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1989 Nov; 28 (9): 591—594.
3. Silapunt S., Chen L., Migden M. R. Hedgehog pathway inhibition in advanced basal cell carcinoma: latest evidence and clinical usefulness. *Ther Adv Med Oncol* 2016 Sep; 8 (5): 375—82.
4. Ceilley R. I., Del Rosso J. Q. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2006 May; 45 (5): 489—98.
5. Gniadecki R. et al. Favourable results of Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma. *Dan Med J* 2015 Dec; 62 (12): A5171.
6. Zou Y. et al. Photodynamic therapy versus surgical excision to basal cell carcinoma: meta-analysis. *J Cosmet Dermatol* 2016 Dec; 15 (4): 374—382.
7. Piccinno R. et al. Dermatologic radiotherapy in the treatment of extensive basal cell carcinomas: a retrospective study. *J Dermatolog Treat* 2017 Jan 29: 1—5.
8. Graells J., Ojeda R. M., García-Cruz A. Effect of imiquimod as compared with surgery on the cancerization field in basal cell carcinoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 Jan-Feb; 105 (1): 53—9.
9. Soong R.S. et al. Toll-like receptor agonist imiquimod facilitates antigen-specific CD8+ T-cell accumulation in the genital tract leading to tumor control through IFN $\gamma$ . *Clin Cancer Res* 2014 Nov 1; 20 (21): 5456—5467.
10. Telò I. et al. Mechanisms of imiquimod skin penetration. *Int J Pharm* 2016 Sep 10; 511 (1): 516—523.
11. Kaçar S. D., Özüguz P., Erkan F., Karaca Ş. Treatment of various types of basal cell carcinoma with topical 5% imiquimod in the elderly who refused surgical intervention: a case series. *J Dermatolog Treat* 2015 Apr; 26 (2): 165—167.

**об авторах:**

М. В. Жучков — врач-дерматовенеролог, зам. главного врача ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер», ассистент кафедры сестринского дела ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России  
 Д. Б. Сонин — к.м.н., зам. главного врача ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер», Рязань  
 М. А. Тарасова — к.м.н., главный врач ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер», ассистент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России  
 С. А. Косорукова — врач-дерматовенеролог, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

# Узелки доильщиц. Сложности в идентификации инфекций домашних животных и угроза пациентам с ослабленным иммунитетом

Андрис Рубинс<sup>1</sup>, Сильвестрс Рубинс<sup>1</sup>, Марцис Шепте<sup>1</sup>, Нэнси С. Хэндлер<sup>2</sup>, Камилла К. Джаннигер<sup>3</sup>, Роберт А. Швартц<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Латвийский университет  
бульвар Райниса, д. 19, г. Рига, LV-1586, Латвия

<sup>2</sup> Медицинский центр Университета Небраска, Медицинский колледж  
Омаха, Небраска, 68198-5520, США

<sup>3</sup> Медицинская школа Нью-Джерси, Ратгерс  
Проспект Саус Ориндж, д. 185, Ньюарк, Нью-Джерси, 07103, США

Узелки доильщиц, также известные как паравакциния, являются заболеванием, вызываемым ДНК-содержащим вирусом, который передается от зараженных коров к человеку. Передача происходит при контакте с крупным рогатым скотом, его субпродуктами или выделениями животных. Рассматриваемые узелки классифицируются как профессиональное заболевание, риску которого подвержены фермеры, мясники и агротуристы. Вирусное заражение начинается через 5—15 дней после инокуляции в виде фиолетового эритематозного круглого узелка с четким вдавлением в центре и окружающим его эритематозным кольцом. Кроме того, в фермерских сообществах появление узелков может затронуть и людей с ослабленным иммунитетом. Узелки самостоятельно разрешаются у лиц без ослабленного иммунитета и заживают без образования рубцов в течение 8 недель. Другой представитель рода Парапоксвирусы — контактная эктима, также передается от животных к человеку при непосредственном контакте. Осложнения встречаются достаточно редко, однако при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток реципиент подвергается риску возникновения реакции «трансплантат против хозяина», а парапоксвирус может вызывать осложнения у лиц с ослабленным иммунитетом. Кроме того, паравакциния может стать источником антигена для развития многоформной эритемы. Уникальная структура и процесс репликации вирусов семейства Поксвирус, также включающего род Парапоксвирусы, активно исследуется при лечении различных инфекций и рака. Работа с данными вирусами открыла перспективные терапевтические возможности для направленных вакцин и лечения онкологических заболеваний.

**Ключевые слова:** узелки доильщиц, паравакциния, ложная коровья оспа, контактная эктима, парапоксвирус, поксвирус, профессиональное заражение, оспа домашних животных, ослабленный иммунитет, от животного к человеку, зоонозные заболевания, многоформная эритема, реакция «трансплантат против хозяина», трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Контактная информация: arubins@apollo.lv. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (3): 42—47.

## ■ Краткий обзор:

- Паравакцина — это ДНК-содержащий вирус, который представляет профессиональный риск заражения для фермеров и мясников.
- Высокая вероятность неверной его идентификации для лиц, которые ранее не встречались с ним, может привести к нежелательному использованию излишне интенсивных методов лечения.
- Может возникнуть повышенная опасность серьезных осложнений у лиц с ослабленным иммунитетом.

**Введение**

Узелки доильщиц, известные также как ложная коровья оспа, являются результатом заражения паравакцинией. Паравакциния является представителем рода Парапоксвирусы и семейства Поксвирусы.

Заражение передается путем контакта с крупным рогатым скотом, в частности при соприкосновении с зараженным коровьим выменем или носом. Инфекция также передается лицам, занимающимся обработкой сырой говядины [1]. Вирус паравакцинии устойчив к нагреву, холоду, сушке и может передаваться при непосредственном контакте с живым или мертвым крупным рогатым скотом, а также с зараженными предметами. Устойчивость вируса позволяет ему выживать в фекалиях крупного рогатого скота и кормушках [2, 3]. Папилломатозные узелки могут также возникнуть у лиц, принимающих участие в акушерских процедурах крупного рогатого скота [4]. Именно по этой причине такие узелки считаются профессиональным вирусным заболеванием кожи. Обычно заразившиеся сообщали, что неоднократно игнорировали использование персональных средств защиты при работе с говядиной или бараниной [1]. Видимые признаки заболевания у животного могут

отсутствовать, но это никак не снижает вероятности заражения [4].

В то время как большинство поксвирусов по форме напоминают параллелепипед, парапоксвирус имеет яйцевидную форму. Размер вириона составляет 250—300 нм в длину с выраженной структурой нуклеокапсида [4, 5]. Негативная методика окрашивания парапоксвируса при электронной микроскопии позволяет обнаружить удлинённую спикуну, оборачивающуюся вокруг частиц, создавая при этом перекрестный эффект, называемый М-формой. Геном парапоксвируса представляет собой линейную двухспиральную ДНК из 135 тысяч пар нуклеотидов, состоящих в основном из G и C. Иммунный ответ на инфекцию не формирует иммунитет, и поэтому существует риск развития болезни при повторном заражении [5].

**Клинические проявления заболевания**

После заражения вирусом наступает инкубационный период 5—15 дней. Узелки наиболее часто развиваются на местах контакта кожи с зараженным животным — чаще всего это руки и предплечья. После заражения обычно развиваются от 1 до 5 узелков. У пациентов с устойчивым иммунитетом, как правило, симптомы заболевания не проявляются, однако у пациентов с ослабленным иммунитетом обнаруживается большинство симптомов [1].

Кожный узелок развивается поэтапно через 6 стадий, причем каждая стадия длится 6 дней (табл. 1) [1, 4]. Изначально узелок может оставаться незаметным или не вызывать беспокойства (рис. 1), но как только узелок начинает расти и становится выраженным (рис. 2, 3), часто требуется медицинское вмешательство. В большинстве случаев после одного-двух месяцев узелок проходит самостоятельно (рис. 4).

Таблица 1 Клинические стадии развития узелков доильщиц [1, 4]

Клиническая стадия	Описание
Стадия 1. Пятнисто-папулезная	Одиночный эритематозный узелок
Стадия 2. Стадия мишени	Центральный узелок окружается внешним эритематозным кольцом с бледным внутренним кольцом
Стадия 3. Острая	Узелок начинает изъязвляться, появляются корки
Стадия 4. Регенеративная	Узелок уплотняется, формируется струп
Стадия 5. Папилломатозная	На поверхности узелка могут появляться папилломатозные изменения
Стадия 6. Регрессия	Узелок начинает регрессировать до полного исчезновения, обычно рубца не остается



Рис. 1. Узелок доильщиц во время пятнисто-папулезной стадии



Рис. 2. Узелок доильщиц во время стадии мишени

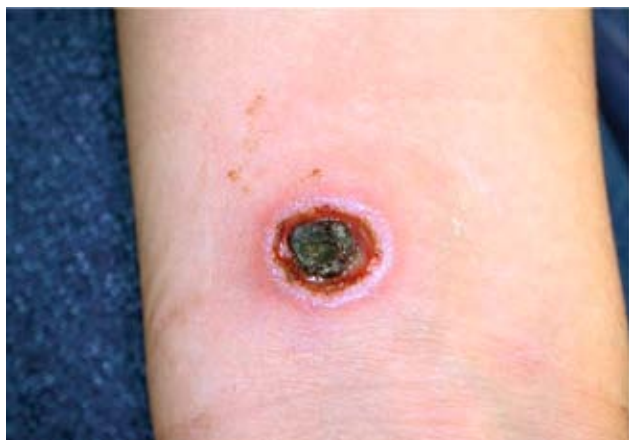


Рис. 3. Узелок доильщиц во время регенеративной стадии



Рис. 4. Узелок доильщиц во время фазы регрессии

### Гистология

Узелки доильщиц первоначально диагностируются клинически, но диагноз может быть подтвержден и гистопатологией. В гистологии поражения проявляются гиперкератотическими изменениями с акантозом эпидермиса. В верхней трети эпидермиса имеются признаки баллонной и ретикулярной дегенерации, кроме того, присутствуют многокамерные пузырьки. В дерме обнаруживаются мононуклеарные клетки и эозинофилы, что свидетельствует о формировании воспалительного инфильтрата. В зависимости от стадии развития узелков эозинофилы и внутрицитоплазматические включения могут быть и не обнаружены [1]. Окрашивание биопсийного материала гематоксилином-эозином показывает эпидермальный некроз, спонгиоз, воспалительные клетки и внутрицитоплазматические эозинофильные включения [4].

### Дифференциальная диагностика

Разнообразные инфекционные состояния могут клинически проявляться узелками доильщиц, что затрудняет диагностику (табл. 2). При этом диагнозы могут быть клинически различными, а лечение — существенно различаться в зависимости от состояний. Семейство Поксвирусы — это группа вирусов, содержащих двухспиральную ДНК, которая включает оспу коров, осповакцину, натуральную оспу, оспу обезьян, контагиозный моллюск, контагиозную эктиму и узелки доильщиц [6]. Некоторые из этих вирусов вызывают кожные высыпания, которые проявляются в виде узелков доильщиц. В первую очередь при дифференциальной диагностике пациентов с узелковыми высыпаниями, которые возникли после контакта с домашними животными, необходим дифференциальный диагноз с контагиозной эктимой (орф) [2]. Контагиозная эктима обычно передается человеку в результате прямого контакта с зараженной овцой или козой. В группу риска входят фермеры, ветеринары и мясники. Так же как и в случае узелков доильщиц, заражение проходит 6 стадий, затем внезапно регрессирует в течение 6—8 недель [6]. В данном случае возбудитель очень трудно отличить от организма, вызывающего узелки доильщиц [2]. При описании обоих вирусов клиническое и гистологическое сходство между контагиозной эктимой и узелками доильщиц привело к использованию общего термина «фермерская оспа» [6]. Имеются четыре зарегистрированных случая передачи вируса контагиозной эктимы от человека к человеку. Передача к человеку осуществляется обычно от животного или его выделений [7, 8]. В то время как контагиозная эктима самостоятельно проходит приблизительно через 6 недель, у лиц с ослабленным иммунитетом выздоровление может потребовать более длительного курса лечения и специального медицинского вмешательства, например местного применения имиквимода,

Таблица 2 Дифференциальная диагностика узелков доильщиц, отличительные признаки, первоочередное лечение [17—20]

Состояние	Отличительный признак	Первоочередное лечение
Контагиозный пустулезный дерматит, контагиозная пустулезная эктима (орф)	Неотличим от узелков доильщиц. В анамнезе имеется контакт с зараженными овцами и козами	Лечение не требуется. Допускается наружное применение цидофовира 4% или использование имиквимода
Контагиозный моллюск	Выпуклой формы, воскообразный, уплотненный участок кожи с центральным углублением. Чаще всего локализуется на голове, шее, туловище, местах сгиба. Часто встречается у детей в возрасте 2—5 лет и у молодых людей при телесном контакте и через контакт с отделяемым	Криотерапия, механическое выскабливание, Подофиллин/подофилокс, кантаридин, иодин, третиноин
Пиогенная гранулема	Образование на ножке. Выпуклые, полушаровидные узелки, темно-красного цвета. По внешним признакам может быть схожей с меланомой или со сквамозно-клеточной карциномой, требуется биопсия. Может появиться после травмы	Хирургическое удаление, нитрат серебра, двуокись углерода или импульсный сосудистый лазер
Аквариумная гранулема, гранулема купальщиков. Возбудитель <i>Mycobacterium marinum</i>	Язвенное очаговое поражение, в анамнезе — контакт с рыбой или аквариумом. Повышенный риск развития тендосиновиита и септического (инфекционного) артрита	Миноциклин, доксициклин, кларитромицин, рифампицин, ко-тримоксазол
Язва Бурули. Возбудитель — <i>Mycobacterium ulcerans</i>	Обычно встречается в Австралии и Африке у детей до 15 лет. На ранней стадии характеризуется как твердые и безболезненные узелки, уплотнения или сыпь, но может развиться в язву с некротическим основанием за период 1—2 месяца	Рифампицин + стрептомицин, широкая эксцизия (+/- рифампицин), рифампицин + моксифлоксацин или кларитромицин, или ципрофлоксацин, ципрофлоксацин + кларитромицин
Быстропрогрессирующая микобактериальная инфекция. Возбудитель — <i>Mycobacterium fortuitous</i> , <i>Mycobacterium chelonae</i> , <i>Mycobacterium abscessus</i>	Может возникнуть после операции из-за постановки подкожного катетера или из-за заражения. Темно-красные узелки прогрессируют в абсцессы с прозрачным содержимым в виде жидкости. Культивирование материала из очага поражения дает заметный невооруженным взглядом рост микобактерий уже на седьмой день после посева	<i>M. fortuitous</i> : кларитромицин + левифлоксацин или амикацин, ципрофлоксацин, левифлоксацин, триметоприм <i>M. chelonae</i> : кларитромицин, азитромицин <i>M. abscessus</i> : кларитромицин, кларитромицин +/- моксифлоксацин или амикацин
Сибирская язва. Возбудитель — <i>Bacillus anthracis</i>	Передается при подкожном внедрении спор, находящихся на шкуре и в экскрементах зараженных животных. После семидневного инкубационного периода быстро развивается некротическая язва с черным струпом. Дополнительные симптомы: местный отек, регионарная лимфаденопатия и лимфангит	Амоксициклин, левифлоксацин, ципрофлоксацин
Туляремия. Возбудитель — <i>Francisella tularensis</i>	Передается при контакте с кроликами или грызунами, через членистоногих переносчиков. Быстро растущее болезненное красное уплотнение с развивающимся некрозом в центре. Часто наблюдаются лихорадка и лимфаденопатия	Ципрофлоксацин, доксициклин, стрептомицин или гентамицин

выскабливания и хирургического удаления [9, 10]. Была выдвинута гипотеза, что пациенты с атопическим дерматитом в анамнезе имеют высокий риск заражения контагиозной эктимой, так как у них нарушен иммунитет [8].

Другие представители рода Парапоксвирусы могут передаваться человеку путем контакта с дикими животными. В то время как контагиозная эктима

и узелки доильщиц широко распространились по всему миру, дикие животные также могут переносить парапоксвирус. Например, парапокс верблюдов может вызвать Ауздук (вирус контагиозной эктимы верблюдов), кожа тюленей может переносить вирус тюленей, а олени в Новой Зеландии и США оказались связаны с заражением охотников парапоксвирусом. Как и в случае с псевдопоксвирусом, вызывающим

узелки доильщиц, крупный рогатый скот также является переносчиком подтипа поксвируса — коровьей оспы. Возможно одновременное заражение коровьей оспой и псевдопоксвирусом [11].

### **Парапоксвирусы у пациентов с ослабленным иммунитетом**

Узелки доильщиц довольно безболезненно протекают у здоровых людей, но в то же время данное заболевание у людей с ослабленным иммунитетом имеет большое количество характерных различий. В соответствии с технологией трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов, зараженных парапоксвирусом, который вызывает узелки доильщиц, могут развиваться многоформная эритема и реакция «трансплантат против хозяина». У одного из таких пациентов были обнаружены болезненные узелки на тыльной стороне руки и болезненные язвы во рту. Он сообщил, что контактировал со ртом теленка, у которого были видимые язвенные поражения. Симптомы эритемы и реакции «трансплантат против хозяина» отступили только после агрессивного подавления иммунитета с помощью преднизолона и такролимуса. Вирусные инфекции, такие как цитомегаловирус, обычно являются причастными к возникновению реакции «трансплантат против хозяина» и многоформной эритемы после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. У пациентов с ослабленным иммунитетом узелки доильщиц могут также вызывать реакцию по типу многоформной эритемы [12].

### **Парапоксвирус в лечении заболеваний**

В настоящее время исследуются возможности использования семейства поксвирусов в лечении других вирусных и бактериальных инфекций. Парапоксвирус и контагиозная эктима проходили предклинические испытания для использования в качестве вакцины против различных вирусных и бактериальных возбудителей, в том числе гриппа А, бешенства, болезни Ауески, болезни Борна, вирусной геморрагической болезни кроликов, классического вируса чумы свиней [13].

Поксвирусы также изучаются для использования в лечении рака. Поксвирусы представляют собой крупные вирусы в оболочке, что позволяет легко манипулировать генами вируса, а именно удалять определенные гены и встраивать соответствующие гены с чувствительными и онколитическими свойствами. Совсем недавно было показано, что вирус коровьей оспы, представитель семейства Поксвирусы, способен реплицироваться в раковых клетках и разрушать их [14].

Контагиозная эктима обладает особыми свойствами, которые делают данный вирус идеальным выбором для лечения рака. Вирус стимулирует врожден-

ный и адаптивный противоопухолевый иммунный ответ, но даже после формирования антител к вирусу он может стать причиной повторных инфекций. Кроме того, изолированная заживающая рана с обширной сосудистой сетью, находящаяся в узелке контагиозной эктимы, практически идентична опухоли [15].

### **Лечение**

В большинстве случаев рассасывание папилломатозных узелков происходит спонтанно, однако сначала требуется особое наблюдение в целях избежания нежелательного использования лекарственных средств. Идоксуридин и наружный крем имиквимод, стимулирующие иммунную систему и обеспечивающие местную противовирусную реакцию, могут использоваться в качестве первичного средства лечения перед применением криохирургии или удалением хирургическим путем. Для лиц, у которых одновременно наблюдается большое поражение и ослабление иммунной системы, может быть эффективным применение на пораженном участке альфа-интерферона или крема цидофовир. Пациенты должны быть осведомлены о важности гигиены рук и использования средств защиты [16].

### **Заключение**

Постановка правильного диагноза папилломатозных узелков является крайне важным моментом при выборе соответствующего лечения. Подобные проявления заболевания лечатся с помощью антибиотиков или хирургического вмешательства, и неверный диагноз может привести к излишнему лечению и травмированию при операции.

Лица, работающие с животными в сельском хозяйстве, часто встречаются с кожными проявлениями по типу контагиозной эктимы и узелков доильщиц, в то время как не связанные с данной областью люди после контакта с зараженными животными могут быть обеспокоены появлением узелковых высыпаний [2]. В то время как в большинстве случаев заражение парапоксвирусом является самоограничивающимся процессом, у лиц с ослабленным иммунитетом могут развиваться реакция «трансплантат против хозяина» или многоформная эритема. С увеличением числа лиц, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, проявление реакции «трансплантат против хозяина» при контакте с вирусным возбудителем наводит врачей на мысль о том, что именно такие нетипичные случаи, как контагиозная эктима и узелки доильщиц, создают условия для развития реакции «трансплантат против хозяина» [12]. Семейство поксвирусы и род парапоксвирусы, к которым принадлежит вирус паравакцины, привлекли внимание в плане перспективы создания направленных вакцин и потенциального лекарства от рака. ■



## Литература

1. Adriano A.R., Quiroz C.D., Acosta M.L., Jeunon T., Bonini F. Milker's nodule-Case report. *An Bras Dermatol* 2015; 90: 407-10.
2. Groves R.W., Wilson-Jones E., MacDonald D.M. Human orf and milkers' nodule: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 706-11.
3. Yaegashi G., Fukunari K., Oyama T., Murakami R.K., Inoshima Y. Detection and quantification of parapoxvirus DNA by use of a quantitative real-time polymerase chain reaction assay in calves without clinical signs of parapoxvirus infection. *Am J Vet Res* 2016; 77: 383-7.
4. Werchniak A.E., Herfort O.P., Farrell T.J., Connolly K.S., Baughman R.D. Milker's nodule in a healthy young woman. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 910-1.
5. Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J. Other poxviruses that infect humans: Parapoxviruses (including orf virus), molluscum contagiosum, and yatapoxviruses. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. p. 1703-6.
6. Adisen E., Onder M. Acral Manifestations of Viral Infections. *Clinics in Dermatology*. Forthcoming 2016.
7. Turk B.G., Senturk B., Dereli T., Yaman B. A rare human-to-human transmission of orf. *Int J Dermatol* 2014; 53: e63-5.
8. Rajkomar V., Hannah M., Coulson I.H., Owen C.M. A case of human to human transmission of orf between mother and child. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41: 60-3.
9. Erbagci Z., Erbagci I., Almila Tuncel A. Rapid improvement of human orf (ecthyma contagiosum) with topical imiquimod cream: report of four complicated cases. *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 353-6.
10. Shelley W.B., Shelley E.D. Surgical treatment of farmyard pox. Orf, milker's nodules, bovine papular stomatitis pox. *Cutis* 1983; 31: 191-2.
11. Abrahao J.S., Silva-Fernandes A.T., Assis F.L., Guedes M.I., Drumond B.P., Leite J.A. et al. Human Vaccinia virus and Pseudocowpox virus co-infection: clinical description and phylogenetic characterization. *J Clin Virol* 2010; 48: 69-72.
12. Slatery W.R., Juckett M., Agger W.A., Radi C.A., Mitchell T., Striker R. Milkerc's nodules complicated by erythema multiforme and graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Clin Infect Dis* 2005; 40: e63-6.
13. Sanchez-Sampedro L., Perdiguero B., Mejias-Perez E., Garcia-Arriaza J., Di Pilato M., Esteban M. The evolution of poxvirus vaccines. *Viruses* 2015; 7: 1726-803.
14. Downs-Canner S., Guo Z.S., Ravindranathan R., Breitbart C.J., O'Malley M.E., Jones H.L. et al. Phase 1 Study of Intravenous Oncolytic Poxvirus (vVDD) in Patients With Advanced Solid Cancers. *Mol Ther* 2016; 24: 1492-501.
15. Rintoul J.L., Lemay C.G., Tai L.H., et al. ORFV: a novel oncolytic and immune stimulating parapoxvirus therapeutic. *Mol Ther*. 2012; 20 (6): 1148—57.
16. Gul V.O., Destek S., Ozer S., Ahioğlu S., Erbil Y. Should all abscesses be drained? A viral infection of the hand. *Journal of Rare Disorders: Diagnosing & Therapy*. Forthcoming 2016.
17. Longhurst W.D., Khachemoune A. An unknown mass: the differential diagnosis of digit tumors. *Int J Dermatol* 2015; 54: 1214-25.
18. Lebowitz M. Mycobacterial (atypical) skin infections. *Treatment of skin disease: comprehensive therapeutic strategies*. Philadelphia, Pa.: Mosby/Elsevier; 2014. p. 477-82.
19. Moayeri M., Leppla S.H., Vrentas C., Pomerantsev A.P., Liu S. Anthrax Pathogenesis. *Annual review of microbiology* 2015; 69: 185-208.
20. Boisset S., Caspar Y., Sutura V., Maurin M. New therapeutic approaches for treatment of tularaemia: a review. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2014; 4: 40.

### об авторах:

Андрис Рубинс — д.м.н., зав. кафедрой дерматовенерологии, Медицинский факультет Латвийского университета

Сильвестрс Рубинс — д.м.н., Медицинский факультет Латвийского университета

Марцис Шепте — дерматовенеролог, Латвийский университет

Нэнси С. Хэндлер — доктор Медицинского центра Университета Небраска, Медицинский колледж, США

Камилла К. Джаннигер — профессор дерматологии, Медицинская школа Нью-Джерси, Ратгерс, США

Роберт А. Шварц — д.м.н., профессор, зав. дерматологии, Медицинская школа Нью-Джерси, Ратгерс

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

# Milker's nodule. A perplexing farmyard infection and threat to the immunocompromised

Andris Rubins<sup>1</sup>, Silvestrs Rubins<sup>1</sup>, Marcis Septe<sup>1</sup>, Nancy S. Handler<sup>2</sup>, Camilla K. Janniger<sup>3</sup>, Robert A. Schwartz<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine University of Latvia  
19 Raina Blvd. Riga, LV-1586, Latvia

<sup>2</sup> University of Nebraska Medical Center (UNMC), College of Medicine  
Omaha, NE 68198-5520, USA

<sup>3</sup> Rutgers, New Jersey Medical School  
185, South Orange, Avenue, Newark, NJ 07103 USA

Milker's nodules, also called paravaccinia, is a DNA virus transmitted from infected cows to humans. It results from contact with cattle, cattle byproducts, or fomites. Classified as an occupational disorder, those at risk of exposure include farmers, butchers, and agricultural tourists. The viral infection begins 5—15 days after inoculation as an erythematous-purple, round nodule with a clear depressed center, and a surrounding erythematous ring. While familiar to those in farming communities, the presence of the nodule may be concerning to others, particularly the immunosuppressed. Milker's nodules are self-limited in immunocompetent individuals and heal without scarring within 8 weeks.

Another member of the Parapoxvirus genus, the orf virus, is also transmitted from animals to humans by direct-contact. While complications are rare, hematopoietic stem cell transplant recipients are at risk of graft-versus-host disease, as the parapoxvirus may trigger these complications in immunocompromised individuals. In addition, paravaccinia may serve as the antigen source for the development of erythema multiforme.

The unique structure and replication process of viruses in the Poxvirus family, while includes the Parapoxvirus genus, have been a focus for treatment of infections and cancer. Manipulation of these viruses has demonstrated promising therapeutic possibilities as vectors for vaccines and oncologic therapy.

**Key words: milker's nodule, paravaccinia, psuedocowpoxvirus, orf, parapoxvirus, poxvirus, occupational infection, farmyard pox, immunosuppressed, animal to human, zoonotic disease, erythema multiforme, graft-versus-host disease, hematopoietic stem cell transplant.**

Corresponding author: arubins@apollo.lv. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 3: 48—52.

### ■ Capsule Summary:

- Paravaccinia is a DNA virus that represents an occupational hazard to farmer and butchers.
- It may be distressing to those unfamiliar with it and may lead to unnecessary extreme treatments.
- It can be a threat to immunosuppressed, producing serious complications.

### Introduction

The milker's nodule, also known as pseudocowpox, results from an infection with paravaccinia. Paravaccinia is a member of the *Parapoxvirus* genus and *Poxvirus* family. Those infected share a history of contact with cattle, most notably from touching an infected cow's udder or nose. Infection has also been reported in those who handle raw beef [1]. The paravaccinia virus is resistant to heat, cold, and drying, and may be transmitted by direct contact with both live or dead cattle, as well as contaminated objects. The virus' resilience allows persistence in cattle feces and feeding troughs [2, 3]. The milker's nodules may also appear in those involved in obstetrical procedures with cattle [4]. For this reason, it is considered an occupational viral skin disease. Those infected often report not wearing personal protective equipment when interacting with bovine and ovine [1]. Visible lesions on the cattle may be absent but transmission may still occur [4].

While most poxviruses are brick-shaped, the parapoxvirus is ovoid. This virion measures 250-300 nm in length with a prominent nucleocapsid [4, 5]. The negative-stain electron microscopy of the *Parapoxvirus* genus reveals a long spicule wrapping around the particles, creating a crisscross effect described as the M form. The parapoxvirus genome is a linear, double-stranded DNA of 135 kilobase pairs, composed mainly of G and C bases. The immune response to infection does not provide immunity and the individuals is at risk of recurrence if re-infected [5].

Table 1 Clinical stages of the milker's nodule [1, 4]

Clinical Stage	Description
Stage 1. Maculopapular	Single erythematous nodule
Stage 2. Targetoid	Central papule surrounded by an erythematous outer ring with a pale inner ring.
Stage 3. Acute	Nodule ulcerates and begins to drain
Stage 4. Regenerative	Nodule becomes firm, black papules develop within the nodule, crusts
Stage 5. Papillomatous	Papillomas appear in the nodule
Stage 6. Regression	Nodule begins to regress until it eventually fades away without leaving a scar

### Clinical Manifestations

Once infected, the virus has an incubation period ranging from 5—15 days. The nodules develop most commonly on areas where skin contact was made with the infected animal, such as the hands and forearms. Most develop between 1 to 5 milker's nodules after inoculation. Nonimmunocompromised patients are usually asymptomatic, while more commonly systemic symptoms are found in those who are immunosuppressed [1].

The cutaneous nodule evolves through six phases, with each phase lasting approximately 6 days (Table 1) [1, 4]. Initially the nodule may go unnoticed or raise little concern (Figure 1), but as the nodule becomes larger and more striking in appearance (Figure 2) (Figure 3), medical attention is often sought. In most cases, after one to two months, the nodule will resolve (Figure 4).

### Histology

Milker's nodules are primarily a clinical diagnosis but may be confirmed with histopathology. On histology, the lesions are hyperkeratotic with acanthosis of the epidermis. The upper third of the epidermis has a ballooning pattern and reticular degeneration and multilocular vesicles are present. The dermis has mononuclear cells and eosinophils, indicative of an inflammatory infiltrate. Depending on the phase of evolution of the nodule, eosinophils and intracytoplasmic inclusion bodies may not be seen [1]. Staining of the biopsy specimen with hematoxylin-and-eosin, will show epidermal necrosis with spongiosis, inflammatory cells, and intracytoplasmic eosinophilic inclusions [4].

### Differential Diagnosis

A variety of infectious conditions may present similar to milker's nodules (Table 2). Diagnoses may be distinguished clinically and treatment differs between conditions. The *Poxviridae* family is a group of double-stranded DNA



Figure 1 Milker's nodule in maculopapular phase



Figure 2 Milker's nodule during the targetoid phase

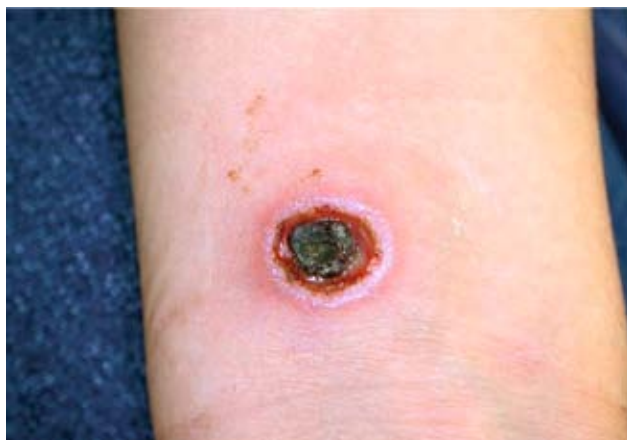


Figure 3 Milker's nodule during the regenerative phase



Figure 4 Milker's nodule during the regression phase

viruses that include cowpox, vaccinia, variola, monkeypox, molluscum contagiosum, orf and milker's nodule [6]. Some of these viruses create cutaneous eruptions that appear similar to milker's nodules. Most notably is orf, one of the leading differential diagnoses for patients with nodular eruptions following interaction with farm animals [2]. Orf is commonly transmitted to humans from direct contact with infected sheep and goats. Groups at risk include farmers, veterinarians and butchers. Like the milker's nodule, it progresses through six stages before spontaneously regressing in 6–8 weeks [6]. The causative organism is indistinguishable from the organism causing milker's nodules [2]. The similarities both clinically and histologically between orf and milker's nodules has led to the joint term “farm-yard-pox” when describing both viruses [6].

There have been four reported cases of human-to-human transmission of the orf virus. Transmission is classically from animal or fomites to humans [7, 8]. While orf resolves spontaneously in approximately 6 weeks, those who are immunocompromised may progress through a longer course and require medical intervention such as topical imiquimod or curettage and shave excision [9, 10]. It has been hypothesized that those with a history of atopic dermatitis have a higher risk of contracting orf as their barrier and immune function is impaired [8].

Other members of the *Parapoxvirus* genus may be transmitted to humans by contact with animals. While orf and milker's nodules are the most common worldwide, non-farm animals may also carry parapoxviruses. For example, parapox of camels can produce Ausdyk disease, seals may transmit sealpox, and deer of New Zealand and the United States have been found to carry an associated parapoxvirus that has been transmitted to hunters. Similar to the pseudopoxvirus causing milker's nodules, bovine also carry the poxvirus subtype, vaccinia. Co-infection with both vaccinia and pseudopoxvirus within a single lesion may occur [11].

### Parapoxviruses in immunocompromised patients

While milker's nodules are relatively benign in healthy individuals, expression in immunocompromised hosts varies. Following a hematopoietic stem cell transplant, patients who contract the parapoxvirus that causes milker's nodules may develop erythema multiforme and graft-versus-host disease. One such patient developed painless nodules on the dorsum of the hand, and painful ulcers in the mouth. He reported contact with the mouth of a calf which had visible ulcerating lesions. The symptoms of erythema multiforme and graft-versus-host disease improved only after aggressive immunosuppression with prednisone and tacrolimus. Viral infections, such as cytomegalovirus, have classically been implicated as the trigger to graft-versus-host disease and erythema multiforme after a hematopoietic stem cell transplant. Among immunosuppressed patients, the milker's nodule virus may also trigger an erythema multiforme reaction [12].

Table 2 Differential diagnoses for milker's nodule, distinguishing features, and first-line treatments [17—20]

Condition	Distinguishing Feature	First-line Treatment
Orf	Indistinguishable from milker's nodule. History of contact with infected sheep and goats	No treatment necessary. May use 4% cidofovir topical cream or imiquimod
Molluscum contagiosum	Dome-shaped, waxy, umbilicated papules. Most often located on head, neck, trunk, flexor surfaces. Often occurs in children age 2-5 but also adolescents and young adults through skin-to-skin contact and fomites	Cryotherapy, mechanical curettage, podophyllin/podofilox, cantharidin, iodine, tretinoin
Pyogenic granuloma	Pedunculated, dome-shaped, friable nodule, dark-red color. May resemble melanoma or squamous cell carcinoma so should be biopsied. Can occur with minimal trauma	Surgical excision, silver nitrate, carbon dioxide or pulsed dye laser
Fishtank granuloma due to <i>Mycobacterium marina</i>	Ulcerating lesion, history of contact with fish or aquariums. Risk is tenosynovitis and septic arthritis	Minocycline, doxycycline, clarithromycin, rifampin, co-trimoxazole
Buruli ulcers due to <i>Mycobacterium ulcerans</i>	Most commonly reported in Australia and Africa in children less than 15 year of age. Initially described as firm and painless nodules, papules or plaques but can progress to an ulcer with a necrotic base over a 1 to 2 month period	Rifampin + streptomycin, wide excision (+/- rifampin), rifampicin + moxifloxacin or clarithromycin or ciprofloxacin, ciprofloxacin + clarithromycin
Rapidly Growing Mycobacterium — <i>Mycobacterium fortuitous</i> , <i>Mycobacterium chelonae</i> , and <i>Mycobacterium abscessus</i>	May occur after surgery, percutaneous catheter insertion, or inoculation. Dark-red nodules that progress to abscesses that drain clear fluid. Culture of the lesion will show mycobacterium visible to the naked eye within 7 days of culture	<i>M. fortuitous</i> : clarithromycin + levofloxacin or amikacin ciprofloxacin levofloxacin trimethoprim <i>M. chelonae</i> : clarithromycin, azithromycin <i>M. abscessus</i> : clarithromycin, clarithromycin (+/- moxifloxacin or amikacin)
Anthrax by <i>Bacillus anthracis</i>	Transmitted by subcutaneous contact with spores from infected animal hides and soil. After a seven day incubation period, a rapidly growing necrotic ulcer with black eschar will form. Additional symptoms are of local edema, regional lymphadenopathy and lymphangitis	Amoxicillin, levofloxacin, ciprofloxacin
Tularemia caused by <i>Francisella tularensis</i>	Transmitted through contact with rabbits or rodents via an arthropod vector. A rapidly growing painful red papule with central necrosis develops. Fever and lymphadenopathy is often present	Ciprofloxacin, doxycycline, streptomycin or gentamicin

### Parapoxvirus in disease therapy

The *Poxvirus* family has been studied for use in therapies against other viral and bacterial infections. The parapoxvirus, orf, is in pre-clinical trials for use as a vector for vaccines against various viral and bacterial pathogens, including Influenza A, rabies, the pseudorabies virus, Borna disease, Rabbit Viral Hemorrhagic Disease, and Classical swine fever virus [13].

Poxviruses are also being studied for use in cancer therapy. Poxviruses are large enveloped viruses, allowing easy manipulation of the virus' genes, such as deleting specific viral genes and genetically installing tumor selective oncolytic properties. Recently the vaccinia virus, a member of the *Poxvirus* family, demonstrated the ability to replicate in, and destroy cancer cells [14].

The orf virus has properties that make the virus an ideal choice for cancer therapy. The virus stimulates the innate and adaptive anti-tumor immune response, yet even

after forming antibodies to the virus, can cause repeated infections. Further, the isolated regenerative wound with extensive vasculature found in the orf nodule, is similar to that of a tumor [15].

### Treatment

As the majority of cases of milker's nodules resolve spontaneously, watchful waiting should be initially employed to avoid over-treatment. Idoxuridine and imiquimod topical creams stimulate the immune system and provide a local anti-viral response and may serve as a treatment option before considering cryosurgical ablation or surgical excision. For those with either a large lesion or a weak immune system, alpha interferon injections into the lesion or cidofovir cream may be beneficial. Patients should be provided with education about the importance of hand hygiene and use of protective equipment [16].

## Conclusion

It is pivotal to make the correct diagnosis of milker's nodule when deciding on appropriate treatment. Similar appearing conditions are treated using antibiotics or surgeries and an incorrect diagnosis can lead to unnecessary treatment and disfigurement if surgery is performed. Those working with animals in the farming industry are familiar with the skin manifestations of orf and milker's nodules, while others in contact with infected animals may be perplexed by the nodular eruption [2]. While in most, inoculation with the parapoxvirus is self-limiting,

those who are immunocompromised may develop graft-versus-host disease or erythema multiforme. With an increased number of individuals undergoing a hematopoietic stem cell transplant, precipitation of graft-versus-host disease, as it relates to a viral trigger, mandates physicians be aware of atypical cases such as orf and milker's nodules as possible inducers of graft-versus-host disease [12]. The *Poxvirus* family and *Parapoxvirus* genus of which paravaccinia virus belongs, has been gaining attention in its role as a vaccine vector and role as a potential cure for cancer. ■

## References

- Adriano A.R., Quiroz C.D., Acosta M.L., Jeunon T., Bonini F. Milker's nodule—Case report. *An Bras Dermatol* 2015; 90: 407—10.
- Groves R.W., Wilson-Jones E., MacDonald D.M. Human orf and milker's nodule: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 706—11.
- Yaegashi G., Fukunari K., Oyama T., Murakami R.K., Inoshima Y. Detection and quantification of parapoxvirus DNA by use of a quantitative real-time polymerase chain reaction assay in calves without clinical signs of parapoxvirus infection. *Am J Vet Res* 2016; 77: 383—7.
- Werchaniak A.E., Herfort O.P., Farrell T.J., Connolly K.S., Baughman R.D. Milker's nodule in a healthy young woman. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 910—1.
- Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J. Other poxviruses that infect humans: Parapoxviruses (including orf virus), molluscum contagiosum, and yatapoxviruses. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. P. 1703—6.
- Adisen E., Onder M. Acral Manifestations of Viral Infections. *Clinics in Dermatology*. Forthcoming 2016.
- Turk B.G., Senturk B., Dereli T., Yaman B. A rare human-to-human transmission of orf. *Int J Dermatol* 2014; 53: e63—5.
- Rajkomar V., Hannah M., Coulson I.H., Owen C.M. A case of human to human transmission of orf between mother and child. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41: 60—3.
- Erbagci Z., Erbagci I., Almila Tuncel A. Rapid improvement of human orf (ecthyma contagiosum) with topical imiquimod cream: report of four complicated cases. *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 353—6.
- Shelley W.B., Shelley E.D. Surgical treatment of farmyard pox. Orf, milker's nodules, bovine papular stomatitis pox. *Cutis* 1983; 31: 191—2.
- Abraham J.S., Silva-Fernandes A.T., Assis F.L., Guedes M.I., Drumond B.P., Leite J.A. et al. Human Vaccinia virus and Pseudocowpox virus co-infection: clinical description and phylogenetic characterization. *J Clin Virol* 2010; 48: 69—72.
- Slattey W.R., Juckett M., Agger W.A., Radi C.A., Mitchell T., Striker R. Milker's nodules complicated by erythema multiforme and graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Clin Infect Dis* 2005; 40: e63—6.
- Sanchez-Sampedro L., Perdiguero B., Mejias-Perez E., Garcia-Arriaza J., Di Pilato M., Esteban M. The evolution of poxvirus vaccines. *Viruses* 2015; 7: 1726—803.
- Downs-Canner S., Guo Z.S., Ravindranaathan R., Breitbach C.J., O'Malley M.E., Jones H.L. et al. Phase 1 Study of Intravenous Oncolytic Poxvirus (vVDD) in Patients With Advanced Solid Cancers. *Mol Ther* 2016; 24: 1492—501.
- Rintoul J.L., Lemay C.G., Tai L.H. et al. ORFV: a novel oncolytic and immune stimulating parapoxvirus therapeutic. *Mol Ther*. 2012; 20 (6): 1148—57.
- Gul V.O., Destek S., Ozer S., Ahioğlu S., Erbil Y. Should all abscesses be drained? A viral infection of the hand. *Journal of Rare Disorders: Diagnosing & Therapy*. Forthcoming 2016.
- Longhurst W.D., Khachemoune A. An unknown mass: the differential diagnosis of digit tumors. *Int J Dermatol* 2015; 54: 1214—25.
- Lebwohl M. *Mycobacterial (atypical) skin infections. Treatment of skin disease: comprehensive therapeutic strategies*. Philadelphia, Pa.: Mosby/Elsevier; 2014. p. 477—82.
- Moayeri M., Leppla S.H., Vrentas C., Pomerantsev A.P., Liu S. Anthrax Pathogenesis. *Annual review of microbiology* 2015;69:185-208.
- Boisset S., Caspar Y., Sutura V., Maurin M. New therapeutic approaches for treatment of tularaemia: a review. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2014; 4: 40.

### about the author:

Andris Rubins MD, PhD  
 Silvestrs Rubins MD, PhD  
 Nancy S. Handler BA  
 Camila K. Janniger MD  
 Robert A. Schwartz MD, MPH  
 Marcis Septe, MD

### Conflicts of interest

The author does not have any potential conflicts of interest requiring disclosure in this article

# Линейный эпидермальный веррукозный воспалительный невус (ILVEN)

М. М. Тлиш, Н. Л. Сычева, П. С. Осмоловская, Ф. А. Псавок

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России  
350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4

Рассмотрены этиологические и патогенетические факторы возникновения ILVEN. Приведены клинико-морфологические критерии, на основании которых можно верифицировать эту патологию, такие как начало заболевания в раннем возрасте, преобладание женщин среди заболевших, наличие линейных высыпаний, напоминающих псориаз, кожный зуд, частая локализация высыпаний на левой нижней конечности, резистентность к проводимой терапии, а также гистологические особенности, сочетающие признаки веррукозного эпидермального невуса с явлениями экзематизации в эпидермисе или псориазиформными изменениями. Описан клинический случай появления унilaterальных линейных бородавчатых высыпаний у беременной женщины, который проиллюстрировал зависимость манифестации кожного патологического процесса и его дальнейшего течения в связи с беременностью.

Ключевые слова: **линейный эпидермальный веррукозный воспалительный невус, клинико-морфологические критерии, беременность.**

Контактная информация: nfaustova@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (3): 53—57.

# Inflammatory linear verrucous epidermal naevus (ILVEN)

M. M. Tlish, N. L. Sycheva, P. S. Osmolovskaya, F. A. Psavok

Kuban State Medical University Russian Ministry of Health  
Ul. Sedina, 4, Krasnodar, 350063, Russia

Etiopathogenic factors of ILVEN occurrence are considered in the article. There are clinical and morphological criteria to verify this pathology, such as: beginning of the disease at an early age, women predominance among the cases, the presence of linear rash resembling psoriasis, skin itching, frequent rash localization in the left lower limb, resistance to treatment, and histological features, which combine features of verrucous epidermal nevus with eczematization phenomena in the epidermis or psoriasisiformny changes.

The article describes clinical case of unilateral linear warty rash for pregnant women, which illustrated the relationship of cutaneous manifestations pathological process and its further course in connection with pregnancy.

Key words: **inflammatory linear verrucous epidermal naevus, clinical and morphological criteria, pregnancy.**

Corresponding author: nfaustova@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 3: 53—57.

■ Линейный эпидермальный веррукозный воспалительный невус (ILVEN) представляет собой редкий вариант эпидермальных бородавчатых невусов. Эти заболевания относят к порокам развития эпидермиса и, по классификации ВОЗ, причисляют к гамартомам, подчеркивая тем самым их дисэмбриональное происхождение [1—3]. Считают, что ILVEN возникает в результате соматических мутаций, приводящих к генетическому мозаицизму. Появление высыпаний может быть связано с увеличением выработки интерлейкинов-1-6, фактора некроза опухоли-альфа и молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) [4].

Большинство описанных наблюдений являются спорадическими, хотя встречаются и семейные случаи. Эпидермальные невусы часто появляются в течение первых 10 лет жизни, но могут возникать и в более зрелом возрасте. Чаще страдают женщины [3, 5—7].

Эпидермальные невусы могут быть врожденными или возникать в течение жизни. Манифестации врожденных невусов способствуют внутриутробные инфекции, ионизирующая радиация, лекарственные препараты, воздействие тяжелых металлов и алкоголь, употребляемый в период беременности. Также большое значение в возникновении кожных проявлений болезни имеют наличие у матери сахарного диабета, фенилкетонурии, а также дефицит цинка во время беременности [5]. После появления эпидермальные невусы обычно персистируют, практически не изменяясь, и редко подвергаются спонтанной инволюции [8].

Воспалительные линейные бородавчатые эпидермальные невусы характеризуются наличием линейных веррукозных разрастаний вдоль линий Блашко в сочетании с рецидивирующими воспалительными изменениями, которые имеют вид хронических псориазиформных или экзематозных высыпаний, с выраженным зудом и резистентностью к терапии. Заболевание, как правило, является односторонним и локализуется на одной конечности, чаще поражается левая нога. Также описаны случаи двустороннего поражения [3—6, 9].

Классическими критериями для диагностики этого заболевания являются: начало заболевания в раннем возрасте, преобладание лиц женского пола среди заболевших, частая локализация высыпаний на левой ноге, характерный внешний вид высыпаний, напоминающий псориаз, кожный зуд, а также резистентность к проводимой терапии [4].

Выделяют три клинико-морфологических варианта ILVEN: дермальный эпидермальный невус, лихеноидный эпидермальный невус, невоидный псориаз [5].

Дермальный эпидермальный невус (воспалительный линейный бородавчатый эпидермальный невус; экзематозный эпидермальный невус) клинически проявляется зудящими линейными элементами, состоящими из псориазиформных папул, чаще располагающихся в области нижних конечностей.

Гистологически наблюдается гиперкератоз с очагами паракератоза, умеренный псориазиформный акантоз, папилломатоз, иногда слабовыраженный спонгиоз с экзоцитозом лимфоцитов. Характерной гистологической особенностью является чередование столбиков ортокератоза и паракератоза в роговом слое. Под участками паракератоза наблюдается отсутствие зернистого слоя, а под участками ортокератоза определяется гипергранулез. В сосочковом слое дермы располагается умеренный периваскулярный воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и гистиоцитов.

Периодически наблюдается увеличение уровня меланина в базальном слое клеток, что коррелирует с периодами инсоляции. Кроме того, при микроскопическом исследовании пораженные участки резко отграничены от окружающего нормального эпидермиса [4, 5, 10]. Эти гистологические особенности придают высыпаниям веррукозный характер.

Лихеноидный эпидермальный невус отличается от предыдущей формы только морфологическими особенностями локализации дермального инфильтрата, который располагается в виде ленты в области дермо-эпидермального соединения.

Невоидный псориаз может иногда встречаться в «невоидной» форме, отражая мозаицизм в гене, ответственном за развитие псориаза. Кожные проявления типичны для псориаза, а локализация — для эпидермального невуса.

Воспалительный линейный бородавчатый невус нередко сочетается с другими пороками развития: пигментным невусом, невусом сальных желез, заболеваниями центральной нервной системы, эпилепсией, скелетными аномалиями, дефектами глаз [1]. Описаны случаи ассоциации ILVEN с псориазом, амилоидным лихеном и витилиго [2,6,10].

Дифференциальный диагноз ILVEN необходимо проводить с другими видами эпидермальных невусов, болезнью Дарье, линейным порокератозом, линейным красным плоским лишаем, псориазом, блестящим лишаем, линейным лихеном, синдромом Сульцберге-ра — Блоха [1, 3—7].

Для иллюстрации возможной причины манифестации ILVEN приводим клинический случай возникновения его у молодой женщины, находившейся на раннем сроке беременности.

**Больная Н.**, 23 года, обратилась в поликлинику ГБУЗ ККВД МЗ КК в сентябре 2015 г. с жалобами на высыпания, располагающиеся вдоль левой нижней конечности и на коже левой половины живота, сопровождающиеся периодически возникающим зудом.

Из анамнеза: росла и развивалась соответственно возрасту. В семье наследственные заболевания отрицают. Аллергологический анамнез неотягощен. Пациентка находится на 8-й неделе беременности.

Считает себя больной в течение 2 мес., когда впервые, без видимых причин, на левой голени появились





*а*



*б*



*в*



*г*

Рис. 1. Клинические проявления ILVEN. Больная Н.: *а, б* — S-образные и линейные веррукозные высыпания на коже левой голени и бедра; *в, г* — унilaterальные веррукозные высыпания на коже живота и лобка, не пересекающие среднюю линию туловища

мелкие папулезные высыпания, которые постепенно, в течение 1 мес., распространились линейно вверх на бедро. Больную беспокоили зуд и косметическое неудобство. Затем аналогичные высыпания появились на животе. Самостоятельно не лечилась.

Объективно: при осмотре патологический процесс на коже носил распространенный, асимметричный характер. Представлен линейно расположенными, множественными узелково-бляшечными веррукозными элементами, локализующимися на коже задней поверхности левой голени с переходом на заднюю и внутреннюю поверхность левого бедра (рис. 1 а, б). На коже левой половины нижней трети живота и коже лобка были расположены множественные сгруппированные папулезные элементы розовато-красного цвета с бугристой поверхностью, покрытые серебристо-белыми чешуйками (рис. 1 в, г). Местами располагались единичные эксфолиации, покрытые геморрагическими корками.

При обследовании: общий анализ крови: Нв 112 г/л, л.  $7,8 \cdot 10^9$ /л, п. 3%, с. 57%, э. 1%, лимф. 35%, мон. 2%; СОЭ — 12 мм/ч. Со стороны внутренних органов — патологии не выявлено.

Больной был поставлен предварительный диагноз: ILVEN.

С целью уточнения диагноза и дифференциальной диагностики с псориазом и красным плоским лишаем пациентке была выполнена диагностическая биопсия кожи.

Гистологическое исследование биоптата из патологического очага, располагающегося на коже левой голени (рис. 2). Гиперкератоз. Участки паракератоза. Слабовыраженный папилломатоз. Умеренный акантоз. Участки вакуольной дистрофии и спонгиоза клеток шиповатого слоя. Слабовыраженный экзоцитоз лимфоцитов. В верхних отделах дермы стенки сосудов утолщены, просветы расширены. Умеренно выраженные периваскулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты с примесью единичных нейтрофилов, тучных клеток и эозинофилов. В дерме коллагеновые волокна утолщены, переплетены в разных направлениях. Волосные фолликулы сохранены.

**Заключение:** морфологическая картина с учетом клинических данных может соответствовать воспалительному линейному эпидермальному невису.

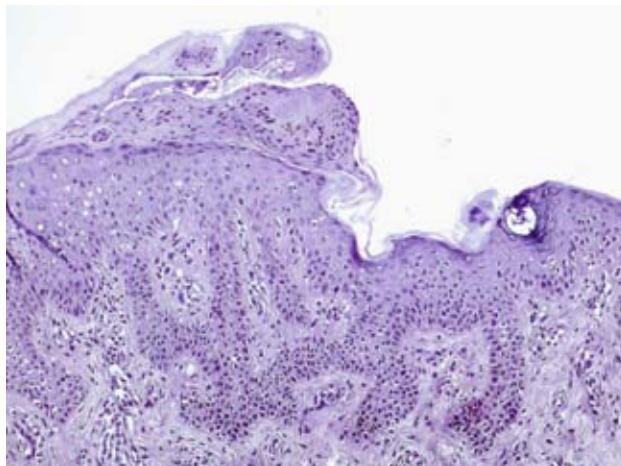


Рис. 2. Морфологические проявления ILVEN. Больная Н. Гиперкератоз, участки паракератоза, папилломатоз, акантоз, слабовыраженный спонгиоз, в сосочковом слое дермы умеренные периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

На основании клинической картины и данных гистологического исследования больной был поставлен диагноз: **унилатеральный линейный эпидермальный веррукозный воспалительный невис**.

Через 3 нед. по семейным обстоятельствам пациентке произведено прерывание беременности, после чего она отметила улучшение кожного процесса. Высыпания практически полностью регрессировали без лечения. На левой голени и животе остались отдельные папулезные элементы. Зуд беспокоил редко.

Таким образом, очевидна связь возникновения кожных проявлений болезни у нашей пациентки с наступлением беременности, а их регресс — с ее прерыванием. Приведенное наблюдение может служить одним из доказательств влияния изменения гормонального баланса организма на возникновение ILVEN и дальнейшее течение кожного патологического процесса. ■

## Литература

1. Degtjarev O. V., Dumchenko V. V., Shashkova A. A., Alieva Je.R., Hajrulin Ju.H. Congenital nevi in children. Ros zhurn kozhn venerich bol 2013; 4: 8—10 (in Russian). [Дегтярев О. В., Думченко В. В., Шашкова А. А., Алиева Э. Р., Хайрулин Ю. Х. Врожденные невусы у детей. Рос журн кожн и венерич бол 2013; (4): 8—10.]
2. Butov Ju.S., Vavilov A. M., Il'in L. A., Lange D. A. The combination of the inflammatory linear verrucous epidermal nevus with vitiligo. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej 2001; 1: 11—14 (in Russian). [Бутов Ю. С., Вавилов А. М., Ильин Л. А., Ланге Д. А. Сочетание линейного эпидермального веррукозного воспалительного невуса с витилиго. Рос журн кожн и венерич бол 2001; (1): 11—14.]
3. Clinical dermatovenerology: A Guide for Physicians: v 2-h t. Pod red. Ju.K. Skripkina, Ju.S. Butova. M.: GJeOTAR-Media 2009: I: 618—619 (in Russian) [Клиническая дерматовенерология: руководство для врачей: в 2 т. Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. М: ГЭОТАР-Медиа 2009: II: 618—619.]
4. Kumar C. A, Yeluri G., Raghav N. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus syndrome with its polymorphic presentation A rare case report. Contemp Clin Dent 2012; 3: 119—22.
5. Dermatooncology. Pod red. G. A. Galil-Ogly, V. A. Molochkova, Ju.V. Sergeeva. M.: Medicina dlja vseh 2005 (in Russian). [Дерматоонкология. Под ред. Г. А. Галил-Оглы, В. А. Молочкова, Ю. В. Сергеева. М.: Медицина для всех 2005]
6. Kathanova O. A., Kathanov A. M., Ryzhih O. V., Tlish M. M. The combination of the inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN) with psoriasis. Klin dermatol venerol 2008; 3: 4 (in Russian). [Катханова О. А., Катханов А. М., Рыжих О. В., Тлиш М. М. Сочетание линейного эпидермального веррукозного воспалительного невуса (ILVEN) с псориазом. Клин дерматол и венерол 2008; (3): 4.]
7. Tlish M. M., Sycheva N. L., Avdienko I. N., Faustov L. A. Generalized verrucous epidermal nevus: clinicopathologic diagnosis algorithm. Klinicheskaja dermatologija i venerologija 2014; 6: 97—101 (in Russian). [Тлиш М. М., Сычева Н. Л., Авдиенко И. Н., Фаустов Л. А. Распространенный эпидермальный веррукозный невус: клинико-морфологический алгоритм постановки диагноза. Клин дерматол и венерол 2014; (6): 97—101.]
8. Mordovcev V. N., Mordovceva V. V. Hereditary diseases and defects of the skin development. M: Nauka 2004. (in Russian). [Мордовцев В. Н., Мордовцева В. В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. М: Наука 2004.]
9. Gon A. S., Minelli L., Franzon P. G. A case for diagnosis. Ann Bras Dermatol 2010; 85: 729—731.
10. Kirkham N. Tumors and Cysts of the epidermis. In: Elder D. E., Johnson B. L. Jr., Elenitsas R., eds. Lever's Histopathology of the Skin. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 805—807.

### об авторах:

М. М. Тлиш — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар  
 Н. Л. Сычева — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар  
 П. С. Осмоловская — ассистент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар  
 Ф. А. Псавок — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

# Семейный случай склероатрофического лишена

И. А. Горланов, Д. В. Заславский, О. К. Минеева, Л. М. Леина, И. Р. Милявская, Р. А. Насыров, О. Л. Красногорская

ГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»  
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

В статье описывается клинический случай — девочка со склероатрофическим лихеном. Болезнь имеет семейный характер, отмечается наличие аналогичного заболевания у других членов семьи — матери и старшей сестры девочки. Болезнь имеет широко распространенные характеристики с поражением в аногенитальной области, области спины и конечностей.

Ключевые слова: **склероатрофический лишен, локализованная склеродермия.**

Контактная информация: venerology@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (3): 58—62.

## Familial lichen sclerosis

I. A. Gorlanov, D. V. Zaslavsky, O. K. Mineeva, L. M. Leina, I. R. Milavskaj, R. A. Nasyrov, O. L. Krasnogorskaj

St. Petersburg State Pediatric Medical University  
Litovskaya str., 2, St. Petersburg, 194100, Russia

The article describes the clinical case — girl with lichen sclerosis. The disease has a familial, presence of similar disease in mother, girl's elder sister. Disease has widespread characteristics with lesion in anogenital region, back and extremities.

Key words: **lichen sclerosis, localize scleroderma.**

Corresponding author: venerology@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 3: 58—62.

■ Склероатрофический лишай (*lichen sclerosus et atrophicus*, каплевидная склеродермия, болезнь белых пятен, белый лишай Цумбуша) — редкий хронически протекающий воспалительный дерматоз, встречающийся как у детей, так и у взрослых. Обычно поражение кожи локализуется в аногенитальной области, однако описаны и экстрагенитальные очаги поражения. В 20% случаев наблюдается изолированное экстрагенитальное поражение [1].

По данным эпидемиологических исследований, заболевание встречается с частотой 1 на 500—1000 [2]. Склероатрофическим лишаем чаще страдают женщины, соотношение больных женщин и мужчин составляет от 6:1 до 10:1. До 15% случаев заболевания отмечаются у детей, чаще у девочек. Пик заболеваемости у девочек приходится на препубертатный период между 8 и 13 годами [1].

Этиология заболевания окончательно не выяснена. Большая часть авторов считают склероатрофический лишай разновидностью склеродермии [3—5]. В исследовании, проведенном F. Succarà и соавт., у 9% пациентов очаговая склеродермия сочеталась со склероатрофическим лишаем [3]. По данным исследований, у 78% пациентов со склероатрофическим лишаем имеется достоверная связь с антигеном DQ7—DQ8 или DQ9 главного комплекса гистосовместимости класса II. В 17% случаев отмечается наличие аналогичного заболевания у других членов семьи [2]. При анализе данных литературы за 1948—2006 г. V. Sherman и соавт. было выявлено всего 37 семейных случаев склероатрофического лишая. Среди них было шесть пар близнецов, из них пять монозиготных и одна дизиготная. В остальных семьях заболевание отмечалось у матерей и дочек, реже у сестер, бабушек и внуков. Нет данных о семейных случаях склероатрофического лишая у мужчин [6]. Этой же группой авторов в 2010 г. было проведено ретроспективное исследование, в ходе которого было проанализировано 1052 случая склероатрофического лишая за 10 лет. Положительный семейный анамнез имелся у 121 (12%) человека. В большинстве случаев заболевание было обнаружено у матери и дочерей. По данным этого исследования, аутоиммунные заболевания (витилиго, тиреоидит, целиакия и др.) были выявлены у 5% больных. Среди семейных случаев склероатрофического лишая аутоиммунные заболевания встречались несколько чаще — 7% [6]. По данным других авторов, около 14% детей со склероатрофическим лишаем страдают аутоиммунными заболеваниями. Чаще всего это аутоиммунный тиреоидит, витилиго, алопеция [7—9].

Заболевание начинается обычно в возрасте 7—8 лет с изменений в аногенитальной области. В области промежности появляются склерозирующие блестящие бляшки белесоватого цвета, имеющие форму в виде восьмерки или песочных часов, затрагивающие вульву и перианальную область. Больных беспокоит сильный зуд в очагах поражения [10].

При склероатрофическом лихене у мужчин процесс в основном затрагивает кожу крайней плоти, которая становится плотной и с трудом сдвигается; кожа головки полового члена может быть бело-голубого цвета и блестящей. В отличие от женщин, у мужчин склероатрофический лишай почти никогда не затрагивает перианальную область [10].

При экстрагенитальной локализации на коже появляются мелкие, 3—6 мм в диаметре плоские папулы беловатого цвета. Папулы располагаются изолированно или группируются с образованием бляшек молочно-белого цвета. Устья волосяных фолликулов в пределах бляшек расширены, заполнены роговыми пробками. При экстрагенитальной локализации склероатрофического лишая субъективные ощущения отсутствуют. Высыпания склонны к спонтанному разрешению с образованием атрофических депигментированных пятен [10].

Вплоть до пубертатного возраста для заболевания характерно рецидивирующее течение. В пубертатный период может наблюдаться спонтанное разрешение процесса. Диагноз обычно устанавливается по клинической картине заболевания. В некоторых случаях может потребоваться биопсия кожи. При гистологическом исследовании обнаруживают атрофию эпидермиса с участками гиперкератоза, гиалинизацию дермы и разрушение эластических волокон.

Лечение заболевания проводится аналогично терапии очаговой склеродермии. Назначаются пенициллинотерапия, сосудистые препараты. Наружно используют топические кортикостероиды, аналоги витамина D<sub>3</sub> и ингибиторы кальциневрина (такролимус) [9].

Ниже приводим наше клиническое наблюдение.

Девочка А.У., 13 лет, первый раз находилась на лечении в кожной клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) с 12.02.2012 г. по 02.03.2012 г. Поступила с жалобами на высыпания на коже в верхней части спины. Из анамнеза заболевания известно, что впервые изменения на коже заметили в 2009 г. на верхней части спины. Родители обращались к дерматологу по месту жительства. Был установлен диагноз контактного моллюска и произведено многократное прижигание элементов жидким азотом, после чего процесс начал распространяться. Имевшиеся изменения на коже стали более выпуклыми. После повторного обращения к дерматологу был установлен диагноз витилиго. В 2011 г. в Махачкале диагностировали склероатрофический лишай. Наследственность отягощена, у матери с 2013 г. и старшей сестры с 2010 г. диагностирована очаговая склеродермия. У матери аутоиммунный тиреоидит.

Девочка проходила курс лечения в СПбГПМУ в отделении педиатрии. Была обследована, системность процесса была исключена. Проведен курс плаквенила в течение 2 мес. без эффекта. Для дальнейшего лечения была переведена в кожную клинику университета.

Обращала на себя внимание избыточная масса тела ребенка. Соматической патологии не выявлено.

Status localis: поражение кожи распространенное несимметричное с преимущественной локализацией на туловище (грудь, спина), конечностях — в области правого предплечья, нижней трети правой голени.



Рис. 1. Дискретные, сливающиеся в бляшки плотные, цвета слоновой кости плоские папулы, в центре которых в устье волосяного фолликула отмечалось западение. В элементах на спине в области волосяных фолликулов отмечаются роговые пробки

ни. Изменения на коже представлены сливающимися в бляшки плотными, цвета слоновой кости плоскими папулами, в центре которых в устье волосяного фолликула отмечалось западение. В элементах на спине в области волосяных фолликулов отмечались роговые пробки (рис. 1). Кроме того, на коже половых органов имелись участки атрофии и уплотнения кожи белесоватого цвета.

Лабораторно-диагностические исследования: в клиническом и биохимическом анализе крови без патологии; при иммунологическом исследовании крови (ИФА) органонеспецифические (dsДНК — нативная, ssДНК — денатурированная; фосфолипиды клеточных мембран; коллаген; эластин) и органоспецифические аутоантитела к тканям сердца, легких, почек, печени, тонкой и толстой кишки; антинуклеарный фактор в пределах нормы. Общий анализ мочи без патологических отклонений. Суточная экскреция белка в норме. Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек в пределах возрастной нормы. ЭКГ в пределах возрастной нормы. Рентгенограмма легких без патологических изменений. При спирометрии функция внешнего дыхания не нарушена. При проведении УЗИ щитовидной железы выявлено увеличение размеров щитовидной железы. После осмотра эндокринолога установлен диагноз: гиперплазия щитовидной железы, диффузный нетоксический зоб

**Гистологическое исследование:** в препарате участок кожи с умеренно выраженными атрофическими изменениями эпидермиса, сглаженными

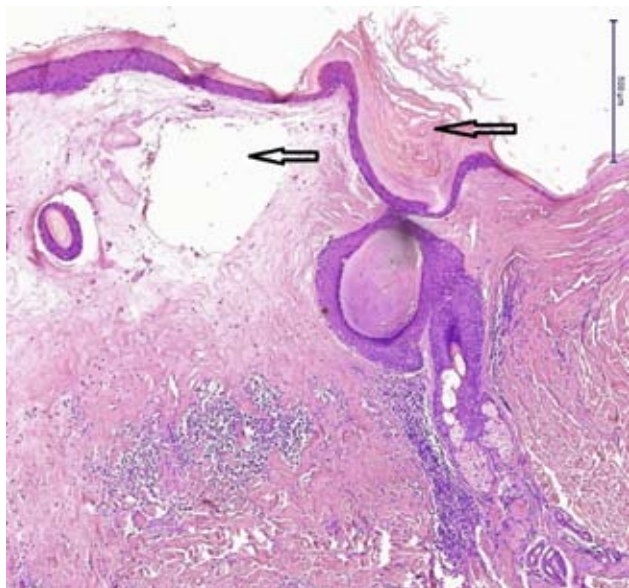


Рис. 2. Окр. гематоксилин-эозин (г-э), ув. ×50. На стрелке: гиперкератоз, отек, расширенные сосуды

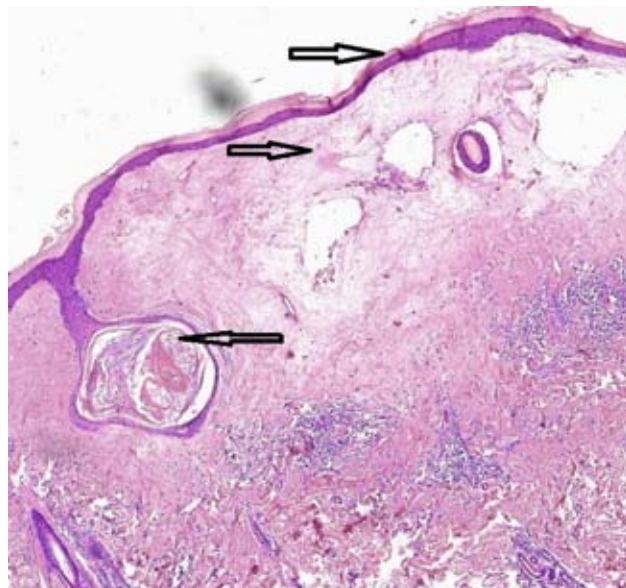


Рис. 3. Окр. г-э, ув. ×12. На стрелке: атрофия эпидермиса, субэпидермальный пузырь, роговая киста

эпидермальными выростами, вакуольной дистрофией клеток базального слоя. Отмечается резко выраженный гиперкератоз с образованием роговых пробок в устьях волосяных фолликулов и в углублениях эпидермиса. Под эпидермисом определяются субэпидермальные пузыри с резко расширенными кровеносными и лимфатическими сосудами. Коллагеновые волокна отечные, гомогенизированные, разволокнены. Ниже зоны отека определяются очаговые воспалительные инфильтраты, представленные в основном лимфоцитами и небольшим количеством гистиоцитов. Коллагеновые волокна в нижней части дермы также отечны, разволокнены, гомогенизированы.

Наблюдаемые в исследуемом материале морфологические изменения могут соответствовать изменениям, характерным для склерозирующего атрофического лишая (лихен Цумбуша) (рис. 2—4).

На основании анамнеза, клинической картины заболевания и результатов гистологического исследования кожного биоптата был поставлен диагноз: склероатрофический лишень.

В клинике получала лечение: пенициллин по 500 000 ЕД внутримышечно 4 раза в день 14 дней, глицин по 1 таблетке 3 раза в день, бифидумбактерин по 5,0 г 3 раза в день, мезим форте по 1 таблетке 3 раза в день, трентал по 100 мг 3 раза в день, свечи

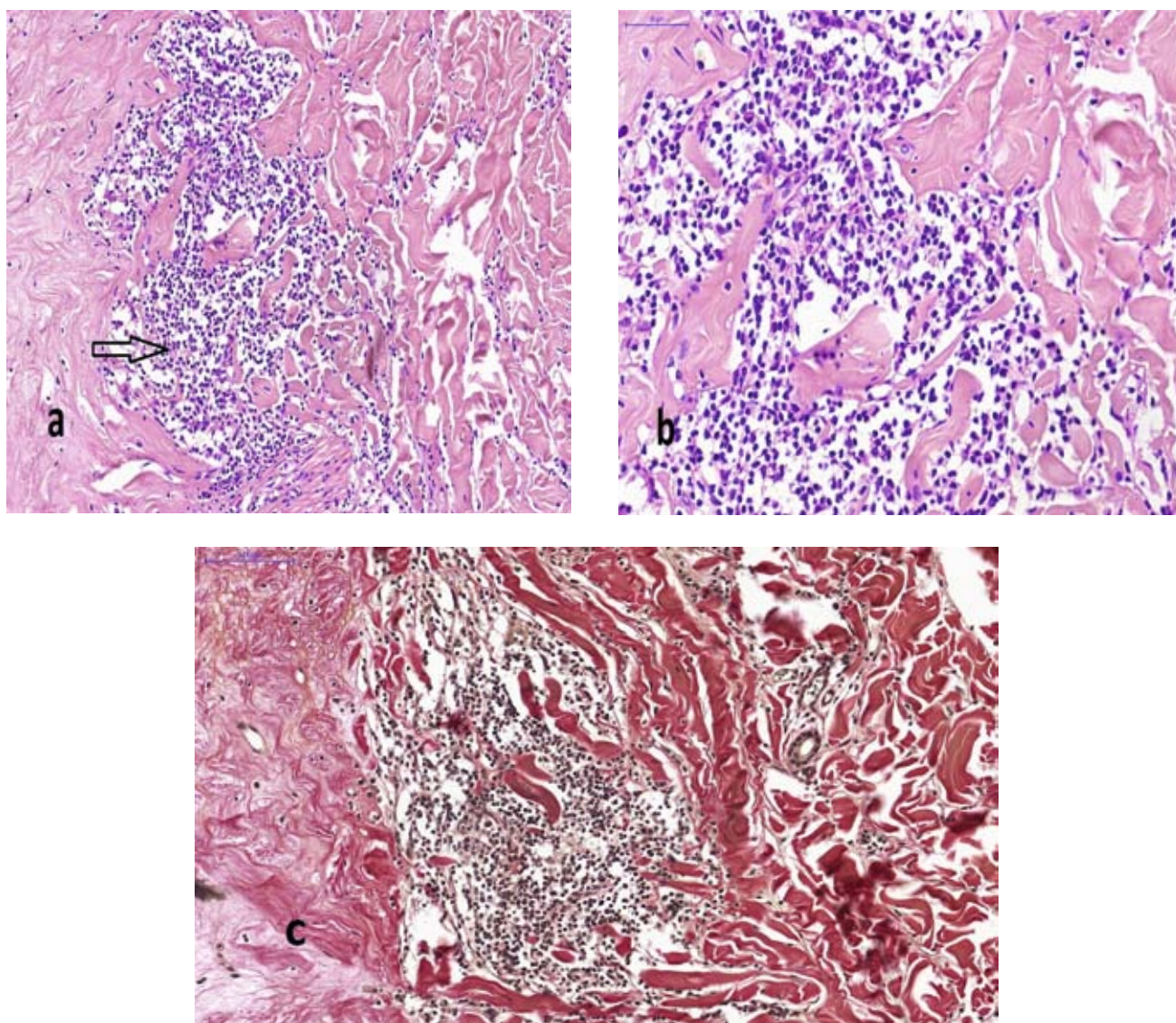


Рис. 4. Очаговый воспалительный инфильтрат, отечные коллагеновые волокна: а — окр. г-э., ув.  $\times 12$ ; б — окр. г-э., ув.  $\times 40$ ; с — окр. Ван-Гизон, ув.  $\times 40$



Рис. 5. На местах бывших высыпаний определяется незначительно выраженная атрофия кожи

с метилурацилом. Физиотерапевтическое лечение: с целью улучшения трофики проводили Дарсонваль на область промежности №9 контактно-лабильной методикой (разработана и применяется в клинике с 80-х годов прошлого века) [11]. С 2012 по 2015 г. регулярно получала лечение в кожной клинике — сосудистые препараты, наружно топические кортикостероиды, мадекассол, актовегин в форме мази, физиотерапию — фонофорез лидазы на очаги, фонофорез мадекассолола. За время наблюдения на фоне лечения наблюдается положительная клиническая динамика (рис. 5): частичный регресс перифолликулярных склеротических папул, уплощение бляшек.

Таким образом, данное клиническое наблюдение представляет интерес как случай редко встречающегося дерматоза, имеющего семейный характер с расположением склероатрофического лишена как в аногенитальной области, так и экстрагенитально. Данная патология характеризуется упорным течением, требующим комплексного подхода к терапии. ■

## Литература

- Gorlanov I. A., Zaslavsky D. V., Milyavskaya I. R., Leina L. M., Olovyaniishnikov O. V., Kulikova S. Yu. *Pediatric dermatovenereology: Textbook*. M: Academy 2012; 212. [Горланов И. А., Заславский Д. В., Милявская И. Р., Леина Л. М., Оловянишников О. В., Куликова С. Ю. *Детская дерматовенерология: Учебник*. М: Академия 2012; 212.]
- Povell J., Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 803—6.
- Succaria F., Kurban M., Kibbi A., Abbas O. Clinicopathological study of 81 cases of localized and systemic scleroderma. *J EADV* 2013; 27: 191—7.
- Kim D.H., Lee K.R., Kim T.Y., Yoon M.S. Coexistence of lichen sclerosus with morphea showing bilateral symmetry. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 416—418.
- Lutz V., France`s C., Bessis D. et al. High frequency of genital lichen sclerosus in a prospective series of 76 patients with morphea: toward a better understanding of the spectrum of morphea. *Arch Dermatol* 2012; 148: 24—28.
- Sherman V., McPherson T., Baldo M. et al. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 (9): 1031—1034.
- Povell J., Wojnarowska F., Marren SWP, Welsh K. Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *Brit J Dermatol* 2000; 481—4.
- Kreuter A., Kryvosheyeva Y., Terras S., Moritz R., Möllenhoff K., Altmeyer P. Association of Autoimmune Diseases with Lichen Sclerosus in 532 Male and Female Patients. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 238—241.
- Chung C., Zaenglein A.L., Dinh H., Purcell S.M. Pediatric Lichen Sclerosus: A Review of the Literature and Management Recommendations *J Clin Aesthet Dermatol* 2016; 9 (9): 49—54.
- McLelland J., Infirmary R.V., Tyne N. Lichen sclerosus in children. *J Obstetrics Gynaecol* 2004; 24 (7): 733—5.
- Dovzhansky S.I., Orzheshkovsky V.V. *Physiotherapy of skin diseases*. Saratov University Publishing House 1986; 199. [Довжанский С. И., Оржешковский В. В. *Физиотерапия кожных заболеваний*. Изд-во Саратовского ун-та 1986; 199.]

### об авторах:

И. А. Горланов — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии СПбГПМУ

Д. В. Заславский — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии СПбГПМУ

О. К. Минеева — врач кожной клиники СПбГПМУ

Л. М. Леина — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии СПбГПМУ

И. Р. Милявская — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии СПбГПМУ

Р. А. Насыров — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины СПбГПМУ

О. Л. Красногорская — к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины СПбГПМУ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье



# Стойкий гнойный акродерматит Аллопо в сочетании с ограниченным вульгарным псориазом

Е. В. Соколовский, Г. Н. Михеев, А. А. Гордеева

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Описан случай редкого варианта пустулезного псориаза с поражением дистальных фаланг кистей и стоп по типу стойкого гнойного акродерматита Аллопо в сочетании с ограниченным вульгарным псориазом. Особенности данного наблюдения являются наличие у пациентки двух форм одного заболевания, трудности подбора терапии ввиду отягощенного коморбидного фона. Приведены данные литературы, посвященные клинической картине и особенностям течения стойкого гнойного акродерматита. Предложен вариант лечения системными ретиноидами и наружными средствами, содержащими бетаметазона дипропионат в сочетании с кальципотриолом.

Ключевые слова: **стойкий гнойный акродерматит Аллопо, пустулезный псориаз, ацитретин, бетаметазона дипропионат, кальципотриол.**

Контактная информация: ka6as@yandex.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (3): 63—67.

# Acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau in combination with localized psoriasis vulgaris

E. V. Sokolovskiy, G. N. Mikheev, A. A. Gordeeva

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg  
L. Tolstogo str., 6/8, Saint Petersburg, 197022, Russia

A clinical case of a rare form of pustular psoriasis, known as “acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau” is described. The involvement of the distal phalanges of the fingers and toes in combination with localized psoriasis vulgaris is observed. Specific features of this case are the presence of two different forms of the disease and comorbidities, that limits treatment options. The article provides current data on the clinical features and management of acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau. An acceptable personalized treatment with systemic retinoids and topical substances containing betamethasone dipropionate and calcipotriol has been proposed.

Key words: **acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau, pustular psoriasis, acitretin, betamethasone dipropionate, calcipotriol.**

Corresponding author: ka6as@yandex.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 3: 63—67.

■ Стойкий гнойный акродерматит Аллопо — редкая форма пустулезного псориаза, при котором поражаются преимущественно концевые фаланги пальцев кистей и стоп [1, 2]. Характеризуется появлением плоских стерильных сливающихся гнойничковых высыпаний, приводящих со временем к дистрофическим изменениям дистальных фаланг. Течение заболевания хроническое, с частыми стойкими рецидивами [2, 3]. Первое сообщение о стойком акродерматите принадлежит Н. Crocker (1888). Позже F. Hallopeau (1890) [1] и R. Sutton (1911) подробно описали заболевание. F. Hallopeau рассматривал его как особый вариант герпетиформного импетиго Гебры [1]. F. Kogoj (1962), W. Lever (1975) подчеркивали отсутствие гистологических различий между пустулезным псориазом и акродерматитом Аллопо [6]. Некоторые авторы продолжают считать процесс самостоятельным заболеванием [4]. Большинство дерматологов обоснованно относят его к варианту пустулезного псориаза и отмечают упорное течение и рефрактерность к проводимой терапии [4—6]. Стойкий гнойный акродерматит может развиваться в любом возрасте, однако поражаются преимущественно женщины среднего возраста [7]. Дерматоз дебютирует после травмы или ограниченного воспалительного процесса в области ногтевой фаланги [7]. В развитии и течении заболевания имеют значение семейный анамнез, иммунологические нарушения, образ жизни. Клинически различают пустулезную, везикулезную и эритематосквамозную формы заболевания [2, 3]. Пациенты предъявляют жалобы на выраженные боли в пораженных зонах. Гистологическая картина имеет следующие особенности: наличие мелких подкожных пустул, деструкция верхних отделов шиповатого слоя с массивной инфильтрацией нейтрофильными гранулоцитами и образованием спонгиозных пустул Когоя, гиперкератоз, очаговый паракератоз, инфильтрирующий акантоз, хронический, преимущественно лимфогистиоцитарный инфильтрат в дерме [8]. Диагноз устанавливают на основании характерной клинической картины, данных гистологического исследования, результатов посева содержимого пустул. В качестве терапии применяют системные ретиноиды, циклоспорин, метотрексат, фотохимиотерапию, биологические генно-инженерные препараты [8—17]. При отсутствии вторичного инфицирования назначение антибактериальной терапии нецелесообразно, так как может привести к генерализации гнойного процесса. Наружное лечение включает прокалывание стерильной иглой, смазывание анилиновым красителем, в дальнейшем используют глюкокортикостероидные кремы сильного действия [13—17]. Описаны случаи эффективного применения средств, содержащих кальципотриол [16, 17], а также его комбинацию с глюкокортикостероидным гормоном

(бетаметазона дипропионатом) [13]. Прогноз данного заболевания при назначении адекватной терапии благоприятный. Отсутствие лечения, нерациональная терапия (частое применение антибактериальной терапии, препаратов с белковыми компонентами и др.) приводят к ониходистрофии и остеолиту концевых фаланг, генерализации процесса и трансформации в пустулезный псориаз (тип Цумбуша) [14].

Представляем наблюдение пациентки с пустулезным псориазом, протекающим по типу стойкого гнойного акродерматита Аллопо, в сочетании с ограниченным вульгарным псориазом, у которой удалось добиться положительного эффекта при лечении ацитретином. Пациентка, 63 года, находилась на обследовании и лечении в клинике кафедры дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова с 22 марта по 8 апреля 2016 г. В семейном анамнезе — псориаз (у отца и старшей сестры). Имеет длительный стаж курения. Считает себя больной с 2010 г., когда после травмы I пальца левой стопы появились гиперемия и отечность в околоногтевой зоне, беловатое отделяемое из-под заднего ногтевого валика, резкая приступообразная боль в области дистальной фаланги. В течение последующих полутора лет наблюдалась хирургом амбулаторно с диагнозом паронихия I пальца левой стопы. Проводимое лечение (местная хирургическая обработка, системная антибактериальная терапия) положительного эффекта не давало. В сентябре 2012 г. была направлена на консультацию в онкологический центр, где произвели биопсию кожи пораженной фаланги. Гистологическое заключение — плоскоклеточный рак кожи. В связи с этим в октябре 2012 г. была выполнена ампутация I пальца левой стопы. В марте 2013 г. впервые на коже разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей появились высыпания в виде эритематозных, слабо шелушащихся, незначительно инфильтрированных бляшек, не сопровождавшихся субъективными ощущениями. В марте, ноябре 2013 г. и феврале 2014 г. находилась на стационарном лечении в НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина с диагнозом распространенный экссудативный псориаз, прогрессирующая стадия. Дистальные фаланги пальцев кистей и стоп в этот период не были поражены. Получала узкополосную средневолновую УФ-терапию (2 курса: суммарно 8,2 Дж/см в 2013 г. и 19,5 Дж/см в 2014 г.), дезинтоксикационную, наружную терапию с положительным терапевтическим эффектом.

В октябре 2014 г. был выявлен инвазивный протоковый рак правой молочной железы, без метастазов. 31 октября 2014 г. выполнена радикальная мастэктомия. После выписки постоянно принимает рекомендованный онкологом препарат тамоксифен в дозе 20 мг/сут. В феврале 2015 г. возникли гнойничковые высыпания на коже концевой фаланги III пальца

правой кисти. Амбулаторное лечение у хирурга с диагнозом паронихия III пальца правой кисти не принесло положительного эффекта. В марте 2015 г. повторно госпитализирована в НИИ им. П. Н. Кашкина с диагнозом распространенный экссудативный псориаз, прогрессирующая стадия. Назначена детоксикационная и наружная терапия, а также преднизолон в суточной дозе 40 мг. По запросу лечащих врачей биоптат кожи ампутированного в 2012 г. I пальца левой стопы был направлен на кафедру патологической анатомии СЗГМУ им. И. И. Мечникова для экспертной оценки. Гистологическое заключение: картина в большей степени соответствует псориазу. В июне 2015 г. была поражена дистальная фаланга III пальца правой стопы. С июля 2015 г. пациентка лечилась амбулаторно в Ленинградском областном кожно-венерологическом диспансере (КВД) с диагнозом ограниченный псориаз кистей, экссудативная форма. Был отменен преднизолон, после чего пациентка отметила появление гнойничковых высыпаний в околоногтевой зоне I и II пальцев правой стопы. В течение 5 мес. (июль—ноябрь 2015 г.) получала инъекции препарата методжект в дозе 10 мг/нед., наружно — кремы с глюкокортикостероидами. Лечение не сопровождалось отчетливой положительной динамикой. В январе—феврале 2016 г. была консультирована дерматологом в городском КВД, где впервые был установлен диагноз распространенного вульгарного псориаза с поражением ногтевых фаланг (пустулезная форма) по типу акродерматита Аллопо. Инъекции методжекта были отменены, назначена наружная терапия (мазь Дайвобет, затем крем Дайвонекс). В феврале 2016 г. самостоятельно обратилась на прием к дерматологу ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова и была госпитализирована в клинику для обследования и лечения. В феврале 2016 г. находилась на стационарном лечении в клинике кафедры дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова с диагнозом пустулезный псориаз с поражением концевых фаланг I, II, III пальцев правой стопы, III пальца правой кисти по типу хронического акродерматита Аллопо. Ограниченный вульгарный псориаз с поражением кожи локтей, ладоней и подошв. Выполнены цитологическое и бактериологическое исследования отделяемого из-под заднего ногтевого валика I пальца правой стопы. Результат: «клеточный состав свидетельствует о затяжном воспалительном процессе без признаков злокачественности». При микроскопии мазка, окрашенного по Граму, обнаружены расположенные отдельно друг от друга грамположительные кокки 20—30 в поле зрения. По результатам пересмотра гистологических препаратов от 2012 г. получено следующее заключение: значительный гиперкератоз, очаговый паракератоз, инфильтрирующий акантоз, множество мелких подроговых пустул, деструкция верхних отде-

лов шиповатого слоя, инфильтрация нейтрофильными гранулоцитами с образованием спонгиозных пустул Когоя; встречаются лимфоциты и гистиоциты, под эпидермисом выраженный хронический инфильтрат, преимущественно лимфоцитарный, встречаются плазматические клетки и гистиоциты. Картина соответствует пустулезному псориазу.

При рентгенологическом исследовании I пальца правой стопы — признаки диффузного остеопороза с кистовидными просветлениями. В дистальном отделе ногтевой фаланги признаки остеолита (в латеральном отделе). В клинике больной проводили инфузионную терапию (раствор реополиглюкина, 30% раствор натрия тиосульфата), наружно — мазь Дермовеит. Была выписана через 3 нед. с умеренным положительным эффектом в виде уменьшения гиперемии околоногтевой зоны, уменьшения количества отделяемого из-под ногтевых валиков пораженных фаланг. Повторная госпитализация больной в марте 2016 г. При объективном обследовании: со стороны внутренних органов без патологических изменений. При осмотре: поражение кожи — ограниченное. На коже туловища, разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей, в области коленных и локтевых суставов единичные розово-красные милиарные папулы. В области локтевых суставов единичные эритематозно-сквамозные бляшки диаметром до 3 см, с незначительным шелушением и положительными симптомами «псориатической триады». Пораженные ногтевые фаланги булавоподобно утолщены, деформированы. Полностью поражены дистальные фаланги III пальца правой кисти и III пальца левой кисти, I пальца правой стопы, а также околоногтевая зона дистальных фаланг II и III пальцев правой стопы. Кожа в этих местах блестящая, умеренно гиперемирована, слабо инфильтрирована, отечна, имеются слоистые гнойные корки, эрозии на месте вскрывшихся пустул (рис. 1, 2). Ногтевые пластины пораженных фаланг правой кисти частично разрушены, полностью отсутствуют на I, II пальцах правой стопы. При надавливании на задние ногтевые валики I пальца правой стопы и III пальца правой кисти появляется небольшое количество густого отделяемого беловатого цвета. Показатели клинического, биохимического анализов крови и общего анализа мочи без патологических изменений. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек патологии не выявило. Пациентка длительно страдает аутоиммунным тиреоидитом, по заключению эндокринолога показаний для медикаментозной терапии нет. Ввиду незначительного эффекта от местного лечения, ограниченных возможностей подбора терапии, наличия онкологического заболевания в анамнезе начата терапия ацитретиним в дозе 20 мг/сут. Наружно на область пораженных фаланг — 1 раз в день обработка раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%



Рис. 1. Кожа дистальной фаланги гиперемирована, слабо инфильтрирована, ногтевая пластина отсутствует. По периферии ногтевого ложа капли густого отделяемого желтовато-белого цвета, гнойные корки; на верхушке фаланги — эрозия на месте вскрывшейся пустулы



Рис. 2. Кожа дистальных фаланг умеренно гиперемирована, слабо инфильтрирована, отечна; на месте вскрывшейся пустулы — эрозия; ногтевые пластинки отсутствуют, всю поверхность ногтевого ложа занимают слоистые гнойные корки.

и последующее нанесение геля Ксамиол. 29.03.2016 г. больная была представлена на заседании Санкт-Петербургского научного общества дерматовенерологов имени В. М. Тарновского. После выписки терапия продолжена под наблюдением врачей клиники. Через месяц в связи с недостаточным терапевтическим эффектом и хорошей переносимостью доза ацитретина была увеличена до 30 мг/сут. При следующем плановом осмотре через месяц отмечается положительная динамика: отчетливое уменьшение гиперемии и отека пораженных фаланг, отсутствие пустул, уменьшение количества отделяемого из-под ногтевых валиков, регресс болевого синдрома в области пораженных фаланг. Проявления вульгарного псориаза на коже туловища и конечностей регрессировали. Больной было рекомендовано продолжить наружную терапию и прием ацитретина в прежней дозе с регулярным контролем клинического и биохимического анализов крови.

### Заключение

Стойкий гнойный акродерматит Аллопо в настоящее время считают редким вариантом пустулезного псориаза. Заболевание характеризуется длительным упорным течением, трудностями в подборе терапии. На коже дистальных фаланг пальцев кистей и стоп на фоне блестящей гиперемированной кожи непрерывно рецидивируют плоские сливающиеся пустулы, которые в течение короткого времени подсыхают в слоистые корки. Выбор комбинированного препарата, содержащего бетаметазон дипропионат и кальципотриол, обусловлен неэффективностью предшествовавшей разнообразной наружной терапии, а также указанием на случай успешного применения данного средства при пустулезной форме псориаза в зарубежной публикации [13]. Назначение системного ретиноида ацитретина и наружной терапии комбинированным препаратом (кальципотриол и топический стероид) у больной привело к хорошему терапевтическому результату. ■

## Литература

- Hallopeau F. H. Sur une asphyxie locale des extremités avec polydactylite suppurative chronique et poussees ephemerés de dermatite pustuleuse disseminée et symétrique. *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1890; 1: 39—45.
- Mashkilleysan A. L. The treatment of skin diseases. A guide for physicians. M: Medicine; 1990. [Машкиллейсон А. Л. Лечение кожных болезней. Руководство для врачей. М: Медицина; 1990.]
- Kalamkaryan A. A. et al. Rare atypical dermatoses. *Clin dermatol. Yerevan: Hayastan*; 1989. [Каламкарян А. А. и соавт. Редкие атипичные дерматозы. Клин дерматол. Ереван: Айастан; 1989.]
- Terletskiy O. V. Psoriasis. Differential diagnosis of rare dermatoses similar to psoriasis. Therapy. Saint-Petersburg; DEAN; 2007. [Терлецкий О. В. Псориаз. Дифференциальная диагностика псориазо-подобных редких дерматозов. Терапия. СПб: ДЕАН; 2007.]
- Gluckman S. J., Heyman W. Diagnosis: acrodermatitis continua of Hallopeau. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 505.
- Verbenko E. V. et al. About the connection of Hebra's herpetiform impetigo to pustular psoriasis. *Vestn dermatol venerol* 1990; (1): 63—66. [Вербенко Е. В. и соавт. Об отношении герпетиформного импетиго Гебры к пустулезному псориазу. Вестн дерматол венерол 1990; (1): 63—66.]
- Rosenberg B. E., Strober B. E. Acrodermatitis continua. *Dermatol Online J* 2004; (3): 9.
- Mozzanica N., Cattaneo A. The clinical effect of topical calcipotriol in acrodermatitis continua of Hallopeau. *Br J Dermatol* 1998; 138: 556.
- Sehgal V. N. et al. Acrodermatitis continua of Hallopeau: evolution of treatment options. *Int J Dermatol* 2011; (10): 195—211.
- Sopkovich J. A., Anetakis P. G., Wong H. K. Acrodermatitis continua of hallopeau successfully treated with adalimumab. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5: 60.
- Samsonov V. A., Chistyakova I. A. Efficacy of Tigason in patients with different dermatoses. *Vest dermatol venerol* 1992; (6): 29—33. [Самсонов В. А., Чистякова И. А. Эффективность тигасона у больных различными дерматозами. Вестн дерматол венерол 1992; (6): 29—33.]
- Warren E. W., Khanderia U. Use of retinoids in the treatment of psoriasis. *Clin Pharm* 1989; (5): 344—51.
- Dimitrios Sotiriadis et al. Acrodermatitis continua of Hallopeau on toes successfully treated with a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate. *J Dermatol Treatment* 2007; (5): 315-18.
- Abbas M., Holfeld K. et al. Pustular psoriasis complicated with acute generalized exanthematous pustulosis. *J Dermatol Case Rep.* 2014; (2): 42—5.
- Skripkin Y. K., Kubanova A. A. et al. Synthetic retinoids: new stage in the treatment of severe dermatoses. *Vestn dermatol venerol* 1994; (2): 3—6. [Скрипкин Ю. К., Кубанова А. А. и др. Синтетические ретиноиды: новый этап в лечении тяжелых дерматозов. Вестн дерматол венерол 1994; (2): 3—6.]
- Rodionov A. N. Calcipotriolum — the new pathogenetic direction in the treatment of psoriasis. *Vestn dermatol venerol* 1998; (5): 14—22. [Родионов А. Н. Кальципотриол — новое патогенетическое направление в терапии псориаза. Вестн дерматол венерол 1998; (5): 14—22.]
- Bakhlykova E. A., Filimonkova N. N. et al. Pustular psoriasis: patients life quality and methods of treatment. *Practical medicine* 2014; (8): 27—31. [Бахлыкова Е. А., Филимонкова Н. Н. и др. Пустулезный псориаз: качество жизни пациентов и методы терапии. Практическая медицина 2014; (8): 27—31.]

### об авторах: ▶

Е. В. Соколовский — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Г. Н. Михеев — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

А. А. Гордеева — врач-интерн кафедры дерматовенерологии с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

# Новые возможности в фармакотерапии атопического дерматита

Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская, А. О. Ляпон, Т. В. Айвазова

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»  
Минздрава России  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

**Актуальность.** Высокая распространенность атопического дерматита и ассоциация с системной патологией определяют необходимость расширения возможностей по проведению терапевтических мероприятий с учетом современных данных патофизиологии заболевания.

**Цель исследования.** Анализ клинической эффективности комплексной терапии с использованием препарата Кестин® и пробиотика Флорок.

**Материал и методы исследования.** Обследовано и пролечено 55 больных атопическим дерматитом легкой и среднетяжелой степени тяжести. Для оценки тяжести течения АД применялись индексы SCORAD и Пруриндекс; для определения функции пищеварительного тракта — водородный дыхательный тест.

**Результаты исследования.** Констатирована высокая клиническая эффективность комплексной терапии с использованием Кестина® и Флорока, что сопровождалось быстрым купированием зуда.

Ключевые слова: **атопический дерматит, Кестин®, Флорок, клиническая эффективность, безопасность.**

Контактная информация: y.perlamutrov@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (3): 68—75.

# New opportunities in drug treatment of atopic dermatitis

YU. N. Perlamutrov, K. B. Ol'hovskaya, A. O. Lyapon, T. V. Ajvazova

Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Delegatskaya street 20, bldg 1, Moscow, 127473, Russia

**Actuality.** High incidence of atopic dermatitis and its association with systemic pathology determine the need of broad treatment options on the base of the modern data on pathophysiology of the disease.

**Aim of the study.** Analysis of the clinical efficacy of the complex therapy with application drug Kestine® and probiotic FlorOK.

**Materials and Methods of the study.** 55 patients with atopic dermatitis with mild and medium severity stages were examined and treated. The SCORAD Index and the Prurindex were used for assessment of AD severity; H<sub>2</sub>- test was used for evaluation of the digestive system function.

**Study results.** It was stated high clinical efficacy of the complex therapy with application drug Kestine® and probiotic FlorOK accompanied by fast arrest of the itch.

Key words: **atopic dermatitis, Kestine®, FlorOK, clinical efficacy, safety.**

Corresponding author: y.perlamutrov@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 3: 68—75.

■ Эпидемиологические и клинические исследования последнего десятилетия определили ведущую роль иммунологических, генетических и экологических факторов в развитии, особенностях клинического течения и степени тяжести атопического дерматита (АД) [1]. Патофизиологические аспекты дерматоза являются основной причиной развития коморбидного иммунного и неиммунного поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов, а также эндокринной и нервной систем [2].

Мультифакториальность этиологии АД, а также системность патологических процессов обуславливают необходимость многостороннего и комплексного подхода к проводимым терапевтическим мероприятиям в зависимости от формы и стадии заболевания, направленных на устранение дисфункции эпидермального барьера, микробной колонизации кожи, подавление и контроль воспалительных реакций, а также элиминацию триггеров. Однако первостепенной целью в лечении больных АД является купирование основного и неотъемлемого симптома дерматоза — зуда [3]. Несмотря на интенсивные исследования, полной ясности относительно медиаторов зуда при АД пока не существует. Известно, что данный симптом вызывается взаимодействием целого ряда пруритогенов на множество рецепторов в свободных нервных окончаниях. В последнее десятилетие было выявлено несколько новых субстанций, которые пока еще не получили окончательного признания в научном сообществе. В то время как нет надежных доказательств в пользу или отвергающих роль гистамина в развитии зуда при АД, а многолетний опыт применения антагонистов  $H_1$ -рецепторов и их клиническая эффективность обусловили включение препаратов данной группы в современные российские и многие зарубежные клинические рекомендации по терапии АД [4—6].

При изучении АД отмечено, что у большинства пациентов диагностируется различная патология желудочно-кишечного тракта. Причем в период обострения выраженность этих изменений достоверно повышается. Также выявлены характерные дисбиотические изменения кишечника, метаболические и иммунные нарушения [7].

**Целью** настоящего исследования явилось определение эффективности комплексной терапии АД с использованием препарата Кестин® и пробиотика Флорок.

### Материал и методы

В результате скринингового отбора в исследование были включены 55 больных с легкой — 21 (38,18%) и среднетяжелой — 34 (61,82%) степенью тяжести АД. Возраст пациентов варьировал от 12 до 45 лет (средний возраст  $29,35 \pm 4,23$  года). По гендерному признаку больные были распределены следующим образом:

женщины — 27 (49,09%), мужчины — 28 (50,91%). Средняя продолжительность заболевания составила  $29,35 \pm 4,23$  года.

Для определения тяжести АД традиционно использовался индекс SCORAD (scoring atopic dermatitis, 1994), основанный на оценке объективных (интенсивность и распространенность кожных поражений) и субъективных (интенсивность дневного кожного зуда и нарушение сна) критериев. Для оценки интенсивности зуда использован Пруриндекс (2004). В его основу взят главный симптом АД — зуд и его интенсивность, который оценивался больными по 5-балльной системе.

Золотым стандартом диагностики синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) считается интестиноскопия с аспирацией содержимого тонкой кишки и посевом аспирата на питательную среду. Однако применение этого метода связано с рядом трудностей и ограничений, в первую очередь ввиду чрезмерной инвазивности. Дыхательный тест с углеводсодержащими субстратами (лактоза, глюкоза, ксилоза) основан на способности кишечных бактерий метаболизировать различные вещества с последующей регистрацией в выдыхаемом воздухе их метаболитов (водорода). В норме водород должен метаболизироваться толстокишечными бактериями, появление же его раньше, чем он достигает толстой кишки, является маркером наличия СИБР [8]. С целью оценки функции пищеварительной системы и активности биоты тощего кишечника в рамках исследования проводились регистрация гастроинтестинальных субъективных симптомов и водородный дыхательный тест (ВДТ) с лактулозой (Gastrolyzer-2, 2,5 ч).

В соответствии с динамикой индексов (SCORAD и Пруриндекс) в результате лечения врачом-исследователем проводилась глобальная оценка терапевтического эффекта по следующим критериям:

- выраженное улучшение — снижение индексов более чем на 95%;
- хорошее улучшение — снижение индексов на 94—75%;
- улучшение — снижение индексов на 74—30%;
- незначительное улучшение — снижение индексов менее чем на 29%;
- без эффекта — отсутствие динамики индекса.

Пациенты оценивали результаты терапии по тем же градациям субъективно.

Результаты исследования подвергнуты статистической обработке с использованием компьютерных программ. Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения, проводилось при помощи *t*-критерия Стьюдента, сравнение количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения, — с использованием критерия Манна — Уитни.

### Результаты исследования

Изучение анамнеза выявило основные триггеры обострения АД у обследованных больных (рис. 1).

Установлено, что в большинстве случаев рецидивы заболевания были ассоциированы с погрешностью в диете у 39 (70,91%) пациентов и стрессорными факторами у 49 (89,10%). Реже обострение АД наблюдалось при приеме алкоголя — у 19 (34,55%), при сезонных температурных колебаниях — у 22 (40,00%) и обострениях хронических инфекционных заболеваний — у 31 (56,36%).

В результате клинического осмотра и оценки тяжести клинических проявлений средние значения индекса SCORAD в общей группе больных составили 34,58 [22,74—46,44]. При распределении пациентов была проведена оценка зависимости тяжести течения АД от возраста больных и гендерной принадлежности (табл. 1).

Анализ данных не выявил различий по среднему значению индекса SCORAD в зависимости от возраста, однако было установлено, что течение АД у пациентов мужского пола было достоверно тяжелее (47 [32,12—63,32]), чем у женщин (21,44 [13,32—29,56]),  $p < 0,05$ .

Согласно протоколу исследования была проведена регистрация клинических симптомов, отражающих отклонения в работе системы пищеварения (рис. 2).

Наиболее часто больные АД предъявляли жалобы на наличие метеоризма кишечника — 23 (41,81%) и абдоминального дискомфорта — 26 (47,27%), кото-

Таблица 1 Значение индекса SCORAD в зависимости от возраста и пола больных

Фактор	Число больных	SCORAD M [95% CI]	
Возраст:	12—18 лет	15	31,76 [19,31—44,21]
	19—25 лет	19	27,22 [15,31—39,21]
	26—35 лет	14	36,89 [23,15—50,63]
	36—45 лет	7	42,44 [33,19—51,69]
Пол:	мужской	28	47,72 [32,12—63,32]
	женский	27	21,44 [13,32—29,56]*

Примечание. \* — различия достоверны при  $p < 0,05$ .

рые возникали непосредственно после употребления пищи и продолжались как минимум в течение 2 ч. Реже больные отмечали периодическое возникновение диареи в течение продолжительного времени — 7 (12,73%), констипации — 12 (21,82%), а также моторной дисфункции — 7 (12,73%).





Таблица 2 Результаты ВДТ с лактулозой у больных АД

Фактор	Число больных	Повышение содержания водорода > 10 ppm	
Возраст:	12—18 лет	15	7 (46,67%)
	19—25 лет	19	213 (68,42%)
	26—35 лет	14	11 (78,57%)
	36—45 лет	7	6 (85,71%)
Пол:	мужской	28	24 (85,71%)
	женский	27	13 (48,15%)
Степень тяжести:	легкая	21	8 (38,09%)
	среднетяжелая	34	29 (78,38%)

При объективной оценке функции кишечника положительные результаты ВДТ с лактулозой, характеризующие наличие СИБР на момент обследования, были зарегистрированы у 37 (67,27%) пациентов (табл. 2).

Анализ данных позволил определить, что повышение содержания водорода в выдыхаемом воздухе более 10 ppm наиболее часто регистрировалось у больных АД в возрасте от 19 до 35 лет, у пациентов мужского пола и при среднетяжелой степени течения заболевания. Таким образом, клинические симптомы и данные инструментального обследования характе-

ризуют наличие дисфункции пищеварительного тракта и синдрома избыточного бактериального роста у большинства больных АД, обуславливающих более тяжелое течение дерматоза.

В зависимости от проводимой терапии пациенты, вошедшие в исследование, были рандомизированы на две группы. **Группу 1** составили 30 больных, которым было проведено лечение: топические глюкокортикостероиды, эмолиенты, элиминационные мероприятия в комплексе с препаратом Кестин® 20 мг 1 раз в день и пробиотиком Флорок по 3 капсулы в день (30 дней). **Группу 2** (контрольную) составили 25 пациентов, которым проводилась традиционная терапия: топические глюкокортикостероиды, эмолиенты, элиминационные мероприятия, Кестин® по 20 мг 1 раз в день также в течение месяца.

В результате терапии была проведена сравнительная оценка динамики индекса SCORAD и Пруриндекса (рис. 3, 4).

Анализ динамики средних значений индекса SCORAD в каждой группе больных выявил достоверное снижение показателя на 60,70% в группе 1 уже через неделю от начала проводимой терапии (с 34,94 [23,07—44,73] до 13,72 [9,04—17,22]). В группе 2 (традиционная терапия) через 7 дней наблюдения достоверных отличий от показателя до лечения не наблюдалось (21,77%). В дальнейшем лечение способствовало равноценной динамике индекса тяжести течения АД в обеих группах, и после окончания лечения средние значения SCORAD были сопоставимы — 6,17 [2,16—8,33] и 7,07 [2,46—8,07] соответственно.

Сравнительная оценка интенсивности зуда позволила констатировать наиболее интенсивное снижение активности данного симптома при комбинации антагониста H<sub>1</sub>-рецептора нового поколения Кестин® и пробиотика Флорок в терапии больных АД. Через 7 дней от начала лечения в группе 1 средние значения

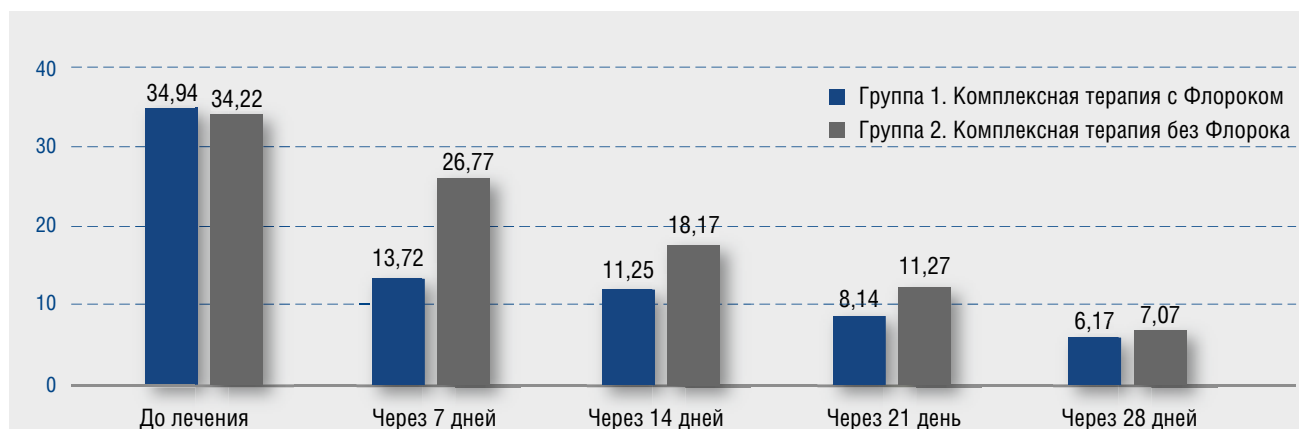


Рис. 3. Динамика индекса SCORAD в результате терапии

Пруриндекса снизились в 2 раза (54,82%) в сравнении с группой 2, где изменение этого показателя составило только 10,39%. При последующей регистрации субъективной оценки выраженности основного симптома АД наблюдалось его достоверное снижение в обеих группах, однако при комплексной терапии к окончанию периода лечения его средние значения

составили 0,75 [0,12—0,89], а в контрольной группе — 1,15 [0,97—1,39] ( $p < 0,05$ ).

На завершающем этапе наблюдения за больными АД в рамках исследования (28 дней) врачом-исследователем и пациентами была проведена оценка терапевтической эффективности проводимого лечения (рис. 5, 6).

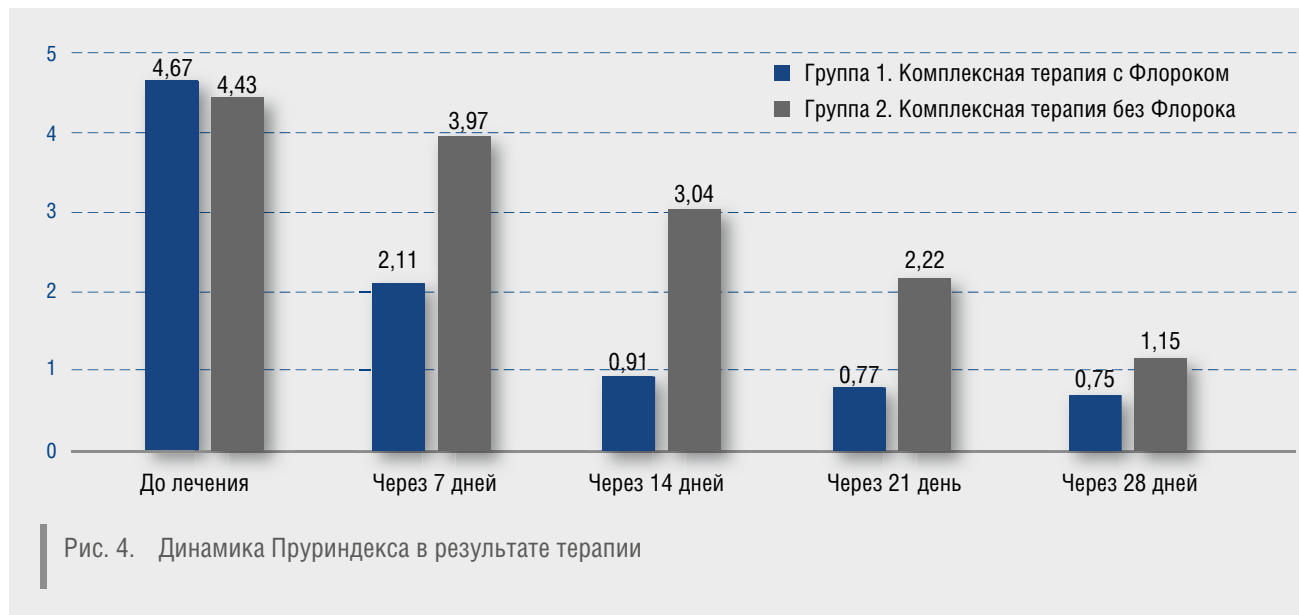


Рис. 4. Динамика Пруриндекса в результате терапии



Рис. 5. Глобальная оценка терапевтического эффекта в группе 1 (Комплексная терапия с Флороком), %

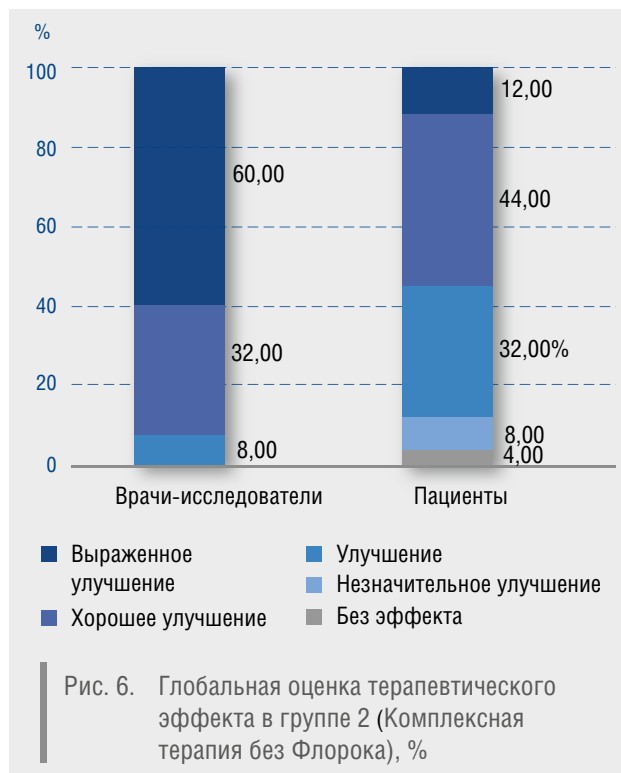


Рис. 6. Глобальная оценка терапевтического эффекта в группе 2 (Комплексная терапия без Флорока), %

В группе 1 распределение больных по результатам объективной оценки терапии врачом-исследователем на основании динамики индексов и субъективной оценки пациентами достоверно не различалось и отражало преобладание больных с выраженным улучшением — 33 (60,00%) и 40 (73,33%) соответственно.

В группе 2 (контроль) оценка результатов лечения врачами и пациентами достоверно различалась. При объективном анализе значения дерматологических индексов выраженное улучшение регистрировалось у 18 (60,00%) больных. При этом пациенты отметили выраженное улучшение только в 12,00% случаев (3 человека), а хорошее улучшение отметили 11 (44,00%) больных.

Определение переносимости терапии не выявило развития нежелательных явлений, связанных с лечением, в обеих группах больных. Необходимо подчеркнуть, что ни один пациент не предъявил жалобы на повышенную сонливость и снижение повседневной активности на протяжении всего курса приема препарата Кестин®.

### Обсуждение результатов

В настоящее время продолжают дискуссии о том, является ли зуд при АД первичным или этот симптом возникает вследствие уже имеющегося заболевания. Окончательный ответ на этот вопрос пока не найден, в частности, порочный круг «зуд—расчесы» в патофизиологии АД продолжает оставаться загадкой. Тем не менее результаты, полученные в экспериментах на животных, скорее указывают на то, что именно расчесывание кожи предшествует заболеванию и тем самым способствует развитию дерматоза при наличии генетической предрасположенности и воздействия средовых факторов [9]. С клинической точки зрения предупреждение ощущения зуда и связанных с зудом привычных расчесов может явиться еще одним важным шагом в терапии данного заболевания.

Гистамин — самый изучаемый пруритоген. Внутрикожное введение гистамина вызывает интенсивное чувство зуда, но не болезненные ощущения. В коже гистамин вырабатывается главным образом тучными клетками кожи и тесно связан с симптомами аллергического воспаления. Таким образом, зуд, вызванный острым воздействием аллергенов, является следствием высвобождения из тучных клеток гистамина, вероятно, взаимодействующего с прурецептивными С-волоконками. Кроме того, гистамин выступает в качестве регулятора синтеза или выделения клетками некоторых других пруритогенов (ацетилхолина, серотонина) либо сам может быть одной из конечных молекул-эффекторов, опосредующих действие других пруритогенов (SP) [10].

Инактивация гистамина осуществляется окислением диаминооксидазой, моноаминооксидазой, метилированием азота в кольце, гистаминопексическими

свойствами плазмы, связыванием гликопротеидами. Реализуется инактивация гистамина на уровне кишечника за счет мукопротеидов, которые попадают в пищеварительные кишечные соки. Мукопротеиды, секретируемые эпителием кишечника, резистентны к протеолизу и способны фиксировать определенное количество гистамина. Нефиксированная часть гистамина инактивируется за счет ферментативного расщепления или поглощается эозинофилами и на уровне печени. Процессы инактивации на этих уровнях нарушаются в следующих случаях: при снижении содержания моноаминооксидазы (длительный прием некоторых медикаментов), при циррозе печени и других заболеваниях, когда создаются условия для заброса крови из портальной системы в общий кровоток, повышении проницаемости слизистой кишечника, с возникновением условий для избыточного всасывания гистамина, при избыточном поступлении или образовании гистамина в кишечнике в результате приема медикаментов или пищевых продуктов, обладающих свойствами гистаминолиберации, поступления или частого, длительного употребления продуктов с высоким содержанием гистамина, тирамина, гистаминолибераторов. Избыточное образование гистамина наблюдается при дисбиозе кишечника, за счет активности кишечной микрофлоры с декарбоксилирующей активностью [11,12]. Таким образом, использование комплексного применения антагонистов гистаминовых рецепторов и пробиотиков в терапии АД патогенетически обосновано.

Хроническое течение АД является основанием для пролонгированного применения антагонистов H<sub>1</sub>-рецепторов с целью контроля и профилактики зуда. В этой связи седативные препараты старого поколения, обладая рядом нежелательных эффектов и высокой вероятностью развития тахифилаксии, не могут быть рекомендованы для широкого пользования [13]. Среди представителей нового поколения антигистаминных препаратов эбастин (Кестин®) отвечает всем современным требованиям, а его уникальные свойства обеспечивают быстрое и стойкое достижение клинического эффекта. В эксперименте эффективность эбастина в отношении кожных проявлений аллергических реакций была более выраженной, чем эффективность лоратадина и цетиризина, как при однократном, так и при длительном приеме. Кроме того, эбастин способствует уменьшению высвобождения колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов с дозозависимым эффектом [14]. Особенность фармакокинетики эбастина состоит в очень быстрой метаболизации в фармакологически активный метаболит — каребастин. Выраженное противозудное действие наблюдается максимально через час после однократного приема Кестина®. Отсутствие взаимодействия с пищей, лекарственными препаратами и алкоголем, привыкания и влияния на сердечную

проводимость, проникновения через гематоэнцефалический барьер, а также высокая биодоступность и растворимая форма таблетки позволяют прием препарата при любых обстоятельствах, не заживая водой, с необходимой продолжительностью курсового лечения у пациентов старше 12 лет независимо от наличия сопутствующей патологии [15, 16].

Флорок — комбинированный пробиотик, который содержит две наиболее изученные и полезные живые культуры: 1,4 млрд *Lactobacillus Acbdophilus* и *Bifidobacterium*. Применение данного пробиотика снижает возникновение антибиотик-ассоциированной диареи на 39%. В свою очередь, полная нормализация стула при констипации наблюдается через 2 нед. с увеличением его частоты в среднем до 5 раз в неделю. Помимо прямого пробиотического эффекта Флорок опосредованно способствует нормализации иммунного ответа, а доказанная в исследованиях безопасность определяет возможность его применения с первых дней жизни [17].

Известные в настоящее время патогенетические аспекты зуда при АД, а также уникальные свойства препаратов Кестин® и Флорок послужили поводом для проведения данного сравнительного исследования. Анализ данных обследования пациентов позволил определить высокую частоту встречаемости нарушения микробиоценоза кишечника у больных АД, что проявлялось не только наличием клинических симптомов, характеризующих нарушение пристеночного пищеварения,

но и повышенным выделением водорода в выдыхаемом воздухе при проведении ВДТ с лактулозой. При комплексной терапии с использованием препаратов Кестин® и Флорок регистрировалось более быстрое снижение средних значений индекса тяжести течения АД, а главное, более выраженное снижение интенсивности зуда по сравнению с группой, где в качестве системной терапии использовался только антагонист H<sub>1</sub>-рецептора. Именно быстрое купирование зуда, а следовательно, и расчесов способствовало положительной оценке пациентами результатов лечения, которые совпали с объективной оценкой врача-исследователя. По нашему мнению, более медленная динамика Пруриндекса послужила причиной расхождения результатов оценки больными группы 2 с данными врачебной объективной глобальной оценки терапевтического эффекта.

### Выводы

1. Доказана эффективность комплексной терапии с использованием препаратов Кестин® и пробиотика Флорок, что проявлялось более быстрым снижением интенсивности зуда и средних значений индекса SCORAD по сравнению с традиционной терапией.

2. Констатирован высокий уровень безопасности и переносимости проводимой комплексной терапии.

3. Комбинация антигистаминного препарата нового поколения и пробиотика повышает оценку результатов лечения у пациентов. ■

### Литература

- Arndt K. A., LeBoit P. E., Wintroub B. U., et al. New Treatment Paradigms in Atopic Dermatitis: Understanding and Incorporating Recent and Emerging Therapies. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 2016; 5; 35: NO. 5S: 84.
- Korotkij N. G., Tihomirov T. A., Taganov A. V. i dr. *Atopicheskiy dermatit Spravochnoe posobie dlya vrachej*. M: Prondo. 2016; 5. [Короткий Н. Г., Тихомиров Т. А., Таганов А. В. и др. Атопический дерматит. Справочное пособие для врачей. М: Прондо. 2016; 5.]
- Silverberg J.I., Simpson E.L. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 476—486.
- Katayama I., Aihara M., Ohya Y. et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergology International* 2017; 66: 230—247.
- Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с атопическим дерматитом. Национальные клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М 2015: 28—30.
- Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis). *European Dermatology Forum* 2014: 25.
- Babkin A. V. Izuchenie mikrobnno-tkanevogo kompleksa kishhechnika u bol'nyh atopicheskim dermatitom v razlichnye periody techeniya dermatitoza. *Zh. Infektologii*. 2011; 3, 3 : 97. [Бабкин А. В. Изучение микробно-тканевого комплекса кишечника у больных атопическим дерматитом в различные периоды течения дерматоза. *Ж. инфектологии* 2011; 3 (3): 97.]
- Quera R., Quigley E., Madrid A. Sobrecimiento bacteriano intestinal. *Rev Med Chil* 2005; 133: 1361—1370.
- Potenzieri C., Udem B. J. Basic Mechanisms of Itch. *Clin Exp Allergy* 2012; 42,1: 8—19.
- Kamaev A. V., Trusova O. V., Kamaeva I. A. Zud pri atopicheskom dermatite u detej: izvestnye mekhanizmy i vozmozhnosti ego dolgosrochnogo kontrolya. *RMZH*. 2015; 3: 142. [Камаев А. В., Трусова О. В., Камаева И. А. Зуд при атопическом дерматите у детей: известные механизмы и возможности его долгосрочного контроля. *РМЖ* 2015; 3: 142.]
- Bocharova K. A. Neotlozhnye sostoyaniya v allergologii: klinika, diagnostika, profilaktika anafilakticheskikh i anafilaktoidnyh reakcij. Belgorod: Konstanta. 2010: 29. [Бочарова К. А. Неотложные состояния в аллергологии: клиника, диагностика, профилактика анафилактических и анафилактоидных реакций. Белгород: Константа. 2010: 29.]
- Moneret-Bautrin D. A., Morisset M. Adult food allergy. *Curr. Allergy Asthma Rep* 2005; 5 (1): 80—85.
- Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G., Krol A., Paller A.S. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71: 116—132.
- Campbell A., Michel F. B., Bremard-Oury C. et al. Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than an antihistamine effect. *Drugs* 1996; 52: 15—19.

15. Kurbacheva O. M., Il'ina N. I., Luss L. V. Patogeneticheski obosnovannyj podhod k lecheniyu allergicheskogo rinita: vybor antigistaminnogo preparata // Rossijskij allergologicheskij zhurnal. 2007; 2: 83—88. [Курбачева О. М., Ильина Н. И., Лусс Л. В. Патогенетически обоснованный подход к лечению аллергического ринита: выбор антигистаминного препарата. Рос аллергол журн 2007; 2: 83—88.]
16. Plieva T. K., Mel'nichenko O. O., Nevozin-skaya Z. A., Korsunskaya I. M. Vozmozhnosti kontrolya kozhnyh allergicheskikh reakcij. Effektivnaya farmakoterapiya. 2016; 3: 4—5. [Плиева Т. К., Мельниченко О. О., Невозинская З. А., Корсунская И. М. Возможности контроля кожных аллергических реакций. Эффективная фармакотерапия 2016; 3: 4—5.]
17. Chouraqui J.P., Van Egroo L.D. & Fichot M.C., Prevention of infantile diarrhea through the use of an acidified milk formula supplemented with living bifidobacterium lactis. J Pediatr Gastroenterol Nutrition 2004; 38: 288—292.

---

**об авторах:**

Ю. Н. Перламутров — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва

К. Б. Ольховская — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва

А. О. Ляпон — к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва

Т. В. Айвазова — к.м.н., старший лаборант кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

# Патомимии у детей

О. Б. Тамразова, М. А. Гуреева

ГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Статья посвящена проблеме патомимий у детей. Аутоагрессивные повреждения в детской практике встречаются очень часто, имеют разнообразные клинические проявления и могут являться симптомом тяжелых психических расстройств. В статье подробно описаны механизмы формирования аутоагрессивного поведения, приведена классификация психодерматозов и описаны клинические особенности течения патомимий в детском и подростковом возрасте. Особое внимание авторы уделили часто встречающимся формам патомимий, которые провоцируются стрессовыми факторами и носят транзиторный характер. Обоснован подход к терапии самоповреждений кожи у детей и отмечено, что общее лечение патомимий будет зависеть от степени выраженности и проявлений психического заболевания, а наружная терапия психодерматозов будет способствовать и ускорению регенерации кожного дефекта и профилактике вторичного инфицирования.

Ключевые слова: **патомимии, самоповреждение кожи, психодерматозы, 5% декспантенол.**

Контактная информация: [anait\\_tamrazova@mail.ru](mailto:anait_tamrazova@mail.ru). Вестник дерматологии и венерологии 2017; (3): 76—84.

# Pathomimia in children

O. B. Tamrazova, M. A. Gureeva

People's Friendship University of Russia  
Mikluho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russia

The article is dedicated to the problem of children pathomimia. Autoaggressive injuries in pediatrics are very common; they have a variety of clinical manifestations and can be a symptom of severe mental disorders. The article describes in detail the mechanisms for the formation of autoaggressive behavior, provides a classification of psychodermatoses, and describes the clinical features of the course of pathomimia in childhood and adolescence. The authors focused on the frequently occurred forms of pathomimia, which are provoked by stress factors and are transient. An approach to the treatment of skin autolesions in children has been proved and it is noted that the general treatment of pathomimia will depend on the degree of severity and manifestations of mental illness, and external therapy of psychodermatoses will lead to accelerating the regeneration of the skin lesion as well as the preventing of secondary infection.

Key words: **pathomimia, skin autolesion, psychodermatoses, 5% dexpanthenol.**

Corresponding author: [anait\\_tamrazova@mail.ru](mailto:anait_tamrazova@mail.ru). Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 3: 76—84.

■ Кожа представляет собой уникальный орган со своей физиологией и анатомией. Богато иннервированная кожа является основным барьером, защищающим от воздействия агрессивной среды. Нервные окончания расположены не только в дерме, но и в поверхностном слое — эпидермисе [1]. Центральная нервная система (ЦНС) связана напрямую с кожным покровом посредством эфферентных нейронов или образующихся в ЦНС медиаторов, а также опосредованно через иммунные клетки или железы внутренней секреции [2]. Нервные окончания в коже реагируют на экзогенные стимулы (физические факторы внешней среды: температуру, механическое воздействие и т. д.) и эндогенные воздействия из сосудистого русла (изменения осмоса, рН, биологически активные вещества), а также на психоэмоциональные раздражители [3]. Нервная система устанавливает взаимосвязь с внешней средой и определяет характер ответных реакций организма.

Следуя учениям И. М. Сеченова, Н. Е. Введенского, И. П. Павлова, можно предположить, что рефлекторный принцип реагирования имеет решающее значение для всего организма.

### Психоанализ и кожа

Кожа играет важнейшую роль в эмоциональном и психическом развитии человека на ранних стадиях его жизни, является одним из главных каналов довербального общения — важным средством коммуникации матери и ребенка в раннем детстве [4].

Более века назад отечественные дерматологи (П. В. Никольский, К. Л. Сирский, А. Г. Полотебнов и т. д.) описывали влияние нервно-психических факторов на развитие дерматозов [5].

W. Sack и J. Jadassohn в своих исследованиях определили соматопсихические корреляции между кожным заболеванием и ЦНС, считая, что состояние кожи может явиться одним из показателей состояния психики индивидуума [6].

Впервые термин «Skin-Ego» ввел в 1974 г. французский психоаналитик Didier Anzieu, который предполагал, что собственное восприятие себя (Эго) объединяет все психические процессы у человека так же, как кожа защищает тело. [7] Он считал, что ребенок в раннем детстве формирует представление о себе как личности, исходя из опыта разнообразных ощущений с поверхности кожных покровов. Путем непосредственного физического контакта с матерью, а также через чувство надежности, порождаемое отношениями с ней, ребенок учится воспринимать кожу и разрабатывает представление о себе, «исходя из опыта поверхности тела» [8]. Одной из теорий, объясняющих формирование дерматозов у детей, является нарушение контакта с матерью, дефицит близости и тактильных ощущений на стадии раннего онтогенеза, что способствует возникновению патологи-

ческих кожных реакций, которые в дальнейшем могут хронизироваться [9].

В психоанализе аутоагрессивное поведение рассматривается как средство защиты психического состояния больного. Самоповреждения могут являться результатом перенаправленности враждебности, изначально сконцентрированной на внешнем объекте. Если от такого внешнего объекта зависит благополучие ребенка (например, родители, учителя и т. д.), то он перioriентирует свою враждебность: в одних случаях на другой объект или предмет, в других — агрессия направляется на самого себя.

Таким образом, несмотря на разнообразие научных теорий, врачи различных специальностей (дерматологи, педиатры, психиатры, психоаналитики, терапевты и т. д.) едины в выделении психосоматических заболеваний, в развитии которых важную роль играют психоэмоциональные факторы [10]. В педиатрии и дерматологии психодерматологическим заболеваниям уделяется большое внимание.

### Психодерматозы

Патогенез развития данных дерматозов достаточно сложный. Дерматологические заболевания нередко являются триггерным фактором развития тяжелых психопатий у пациентов, особенно при наличии генетической предрасположенности к ним.

Психосоматические дерматозы как развиваются под влиянием личностных особенностей пациента, так и участвуют в формировании личности под воздействием заболевания — могут стать причиной развития нозогенных реакций и психопатий. Традиционно психодерматологические расстройства разделяют на три группы [11]:

- *психические расстройства* (с преимущественной локализацией в соматической сфере), которые маскируются яркими кожными проявлениями (патомимиями, невротическими эксфолиациями, тактильным галлюцинозом, дисморфофобией и т. д.). Примерами таких психических расстройств могут стать дерматозоный бред, ипохондрия (истерическая, невротическая, сверхценная), сопровождающаяся аутодеструкцией, дисморфофобии и т. д. Дебют данных заболеваний может наблюдаться в любом возрасте;
- *нозогении* — психические расстройства, спровоцированные течением кожных заболеваний. Значительный вклад в развитие данных психодерматозов вносят как врожденные, так и приобретенные психологические особенности личности. Нозогении чаще всего наблюдаются:

а) при рецидивирующих, длительно протекающих дерматозах, сопровождающихся сильным зудом (атопический дерматит, хроническая крапивница). В детском и подростковом возрасте мучительный зуд, плохой сон приводят к нарушению социальной адаптации

ребенка, повышенной возбудимости, нарушению концентрации внимания;

б) при локализации дерматоза на интимных местах (генитальный герпес, аногенитальный кандидоз). Наблюдается преимущественно у подростков и взрослых пациентов;

в) при локализации на косметически значимых местах (лицо, волосистая часть головы, область декольте, руки), например, при акне, алопеции, витилиго. В подростковом возрасте акцентуация на проблемах красоты и внешнем совершенстве встречается очень часто, особенно среди девочек-подростков. Явления нозогении при «косметических» дерматозах в той или иной степени отмечаются практически у всех подростков;

- **стресс-реактивные дерматозы**, т. е. кожные заболевания, которые манифестируют или обостряются психогенными факторами (атопический дерматит, экземы, простой герпес, витилиго, очаговая алопеция, псориаз, красный плоский лишай, крапивница, аногенитальный зуд и т. д.) [10, 12, 13]. Психогенные воздействия при стресс-реактивных дерматозах выступают в качестве звена в череде последовательных иммунологических событий и приводят к обострению дерматоза лишь в тесной связи с основными факторами патогенеза [14, 15]. Психические факторы наибольшее значение имеют у больных с хроническим течением заболевания с резкими внезапными обострениями, сопровождающимися мучительным зудом. Нередко манифестация псориаза, витилиго, очаговой алопеции, красного плоского лишая, экземы происходит на фоне сильных эмоциональных переживаний: перехода в другую школу, экзаменов, развода родителей, смерти близких, аварий и т. д. Стрессовые триггеры большее значение в развитии дерматозов имеют у подростков и взрослых, чем у детей младшего возраста. Отмечено, что «инкубационный период» между психической травмой и началом клинических проявлений дерматоза составляет около 2 дней [16, 17].

К сожалению, в практической деятельности дерматолога встречаются не только основные группы, но и смешанные варианты психодерматозов, в которых нередко бывает сложно выделить первопричину [18]. Так, наиболее значимым психосоматическим дерматозом в детском и подростковом возрасте является atopический дерматит, взаимосвязь поражения кожного процесса и нарушений в нервной системе очень точно отражало старое название заболевания — нейродермит. Атопический дерматит нередко обостряется после психогенных воздействий и зачастую сопровождается психическими нарушениями у пациентов. Ассоциация дерматита и депрессивных расстройств установлена в исследованиях коморбидности и аффективной патологии в 21—40% случаев. У большинства больных atopическим дерматитом наблюдается

расстройство сна, а положительный терапевтический эффект достигается путем проведения лечения электросном, акупунктурой и гипнозом. На примере течения atopического дерматита можно увидеть тесную взаимосвязь стресс-реактивного дерматоза с нозогенией, когда тяжесть течения заболевания во многом будет зависеть от патохарактерологических свойств пациента [10].

### Патомимии у детей и подростков

Патомимии — группа искусственных повреждений кожи, вызываемых больным с целью эмоциональной разрядки и ослабления тягостных ощущений, для аггравации имеющегося дерматоза или имитации какого-либо известного кожного заболевания [19, 20]. Согласно статистическим данным, самоповреждения той или иной степени выраженности наблюдаются у 5—30% людей [19, 21]. Наиболее подвержены патомимиям дети.

На начальных этапах формирования самоповреждение является своеобразной формой реагирования на психотравмирующие факторы. Позднее любое переживание и стресс могут стать пусковым механизмом для аутоагрессии [20]. Самоповреждения наносятся регулярно, в уединении и в основном одним и тем же травмирующим способом. Нередко перед процессом самоповреждения больной впадает в панику, нервничает, а после реализации физического повреждения испытывает удовлетворение. Патомимии характеризуются:

- однотипностью поражений;
- выявлением при осмотре только вторичных элементов (эрозии, язвы, корки, пигментации) и отсутствием первичных морфологических элементов;
- резкими границами очагов поражения с неизменной кожей вокруг;
- линейным, правильным расположением повреждений;
- локализацией высыпаний на доступных участках тела: голове, шее, конечностях, груди и т. д. и отсутствием в труднодоступных для руки больного участках, например спине (рис. 1);
- нередко негативной эмоциональной реакцией на предположение о психогенной причине поражений;
- низкой эффективностью дерматологического лечения и постоянным возникновением новых элементов.

Природа, степень тяжести и прогноз при аутоагрессивном поведении (патомимиях) различны и зависят прежде всего от нозологической принадлежности синдрома [22].

При эндогенных наследственных заболеваниях (например, шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия и т. д.) или экзогенных психических заболеваниях, развитие которых спровоцировано воз-





Рис. 1. Отсутствие повреждений кожи



Рис. 2. Экскориированные акне у девочки-подростка

действием разнообразных внешних факторов (например, последствием черепно-мозговой травмы, нейроинфекции, опухолями мозга и т. д.). Аутоагрессивное поведение обычно принимает грубые формы, поддается терапии только психотропными препаратами. В педиатрической практике встречается редко.

Наиболее часто патомимии отмечаются при психогенных расстройствах, в развитии которых ведущую роль играет воздействие на личность стрессорных факторов (психотравмирующей ситуации). В эту группу входят невротические состояния, реактивные психозы, психосоматические расстройства и другие пограничные психиатрические состояния [21]. В большинстве случаев самоповреждения, спровоцированные стрессорными факторами, носят транзиторный характер и склонны к самоизлечению. Данным состояниям подвержены эмоциональные, чувствительные, инфантильные лица, которые трудно переносят неудачи и обладают высоким уровнем тревожности и агрессивности. Самоповреждения чаще всего носят поверхностный характер и часто расцениваются как результат дурных привычек или навязчивостей. В той

или иной степени они встречаются практически у всех детей и подростков.

В детском возрасте наиболее часто встречаются трихотилломания, онихофагия, онихотилломания, хейлофагия, экскориированные акне.

**Экскориированные акне** — самоповреждения кожи при воспалительных заболеваниях сальных желез и волосяных фолликулов (акне, фолликулиты, фолликулярный кератоз и т. д.). Клинически характеризуется множественными эрозиями, экскориациями, геморрагическими корочками. Данное состояние отличается от невротических экскориаций тем, что пациенты осуществляют аутодеструкцию реально существующих высыпаний (рис. 2). Описывая данное состояние, L. Brocq (1898) отметил, что чаще всего навязчивые аутоэкстракции сопровождают акне и отмечаются у «молодых женщин тщедушного телосложения, склонных к истерическим реакциям» [23]. Расчесывание нередко предшествует тщательный осмотр или ощупывание кожи. Акнефобия у подростков вначале сопровождается «выдавливанием» реально существующих акне, а при дальнейшем развитии невроза —



Рис. 3. Многочисленные вторичные морфологические элементы

упорным повреждением кожи в местах воображаемых угрей с типичной локализацией на лице и груди. Безусловно, практически каждый подросток в своей жизни хоть раз занимался аутоэкстракцией вульгарных акне, и единичные геморрагические эрозии на лице могут отмечаться у психически здоровых людей. Но множественные геморрагические корки, эксфолиации, эрозии, рубцы и гиперпигментации (рис. 3) при отсутствии первичных элементов (папул, пустул, комедонов) свидетельствуют о выраженности патомимии. Диагностически важным признаком является волнообразное течение заболевания: элементы появляются «волнами» на пике эмоциональных переживаний. К данной группе самоповреждений также можно отнести часто встречающиеся у подростков навязчиво повторяющиеся эксфолиации в местах расположения фолликулитов (при фолликулярном кератозе, пиодермии и т. д.), а также в местах, где были первично сформированы ссадины травматического генеза, укусы на-



Рис. 4. Многочисленные эксфолиации в местах укусов насекомых

секомых и т. д. (рис. 4). В детском возрасте длительно не заживающие раны могут приводить к формированию порочного круга, который приводит к навязчивому удалению корочек: «эрозия—корка—чувство стягивания кожи/зуд—расчесы—эрозия». Для предотвращения формирования навязчивостей у маленьких детей и подростков рекомендуется при заживлении ран применять препараты, ускоряющие регенерацию, а при укусах насекомых — противозудные средства.

**Трихотилломанией** называется самостоятельное удаление волос (вырывание, выкручивание) на голове или других частях собственного тела. Трихотилломания характерна для детей дошкольного и школьного возраста. У маленьких детей часто формируется привычка засыпать, покручивая локон, которая может в итоге приводить к выдергиванию волос. Очаги выпадения волос могут отмечаться на любой поверхности тела, где есть волосяной покров, но чаще на волосистой части головы, бровях, ресницах — длинные

и щетинистые волосы легче захватываются пальцами. Для трихотилломании характерны следующие проявления: единичный очаг выпадения волос, на поверхности которого отмечается множество «черных точек», «пеньков» неравномерно отрастающих волос; граница очага выпадения волос нечеткая; отсутствует зона «расшатанных волос»; отсутствие воспалительных элементов (папул, пустул, шелушения), в некоторых случаях при травматизации ногтями отмечаются единичные геморрагические корочки (рис. 5). Дифференциальный диагноз проводят с очаговой алопецией, микозом, алопецией травматического генеза и т. д.

Компульсивная аутоэкстракция волос может сочетаться с **трихофагией**, навязчивым их поеданием. Трихофагия — редкое проявление трихотилломании, свидетельствует о глубоких психических изменениях у ребенка. Возможно развитие желудочно-кишечных расстройств, вызванных образованием кома волос в различных отделах пищеварительного тракта.

Очаги выпадения волос нередко формируются в местах расположения высыпаний при различных дерматозах, например, после пиодермий, ветряной оспы и т. д. Привычная аутоэкстракция корочек может стать причиной стойкого выпадения волос (рубцовой алопеции) (рис. 6).

**Онихотилломания** — самоповреждение ногтевых пластин, вызванное компульсивными повторными действиями, которые могут реализоваться с помощью инструментов (щипцов, кусачек и т. д.). У детей и подростков чаще всего наблюдается **онихофагия** — механическое повреждение ногтевой пластины зубами. Навязчивое обкусывание ногтей очень часто отмечается в детском возрасте, особенно у младших школьников. Проявляется постоянной или периодической привычкой «грызть» ногти. Регулярное обкусывание ногтей приводит к деформации ногтевой пластины (микроонихии, онихошизису, трахионихии) и возникновению воспалительных явлений в окружающих тканях (заусеницы, паронихия) (рис. 7). Онихофагия нередко связана с повышенной тревожностью ребенка из-за проблем в детском саду, школе, семье. У детей младшего возраста может наблюдаться обкусывание ногтей на стопах, что при разовых проявлениях рассматривается педиатрами как некий интересный опыт ребенка, а при систематических эпизодах — признак психических заболеваний. Часто отмечается у детей с синдромом Дауна.

Онихофагия — часто встречаемая форма патомимии. Отмечается не только в детской популяции, но и у взрослых. Выявляется с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин. Нередко проявляется при волнении и интенсивной умственной деятельности.

При повреждении матрикса ногтя собственными ногтями или при частом (нередко процедуры проводятся ежедневно) и грубом маникюре с обрезанием эпоникума формируется срединная **каналиформная**



Рис. 5. Трихотилломания. Единичный очаг выпадения волос на поверхности головы



Рис. 6. Трихотилломания. Рубцовая алопеция посттравматического генеза



Рис. 7. Онихофагия



Рис. 8. Каналиформная дистрофия ногтя

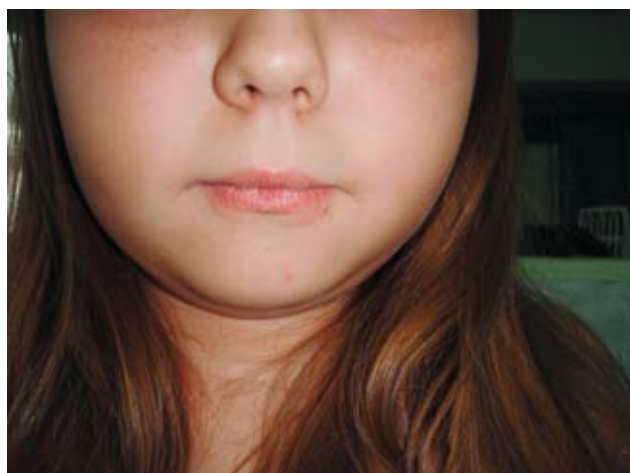


Рис. 9. Хейлофагия

**дистрофия ногтей.** Характеризуется данная форма самоповреждения глубокой каналообразной бороздой шириной 3—4 мм в центральной части ногтевой пластины, которая берет начало у корня ногтя, постепенно продвигается к свободному краю. Чаще всего повреждается I палец кисти (рис. 8). Аутодеструкция ногтевой пластины и околоногтевых тканей, вызванная навязчивым стремлением к проведению агрессивного маникюра, для многих девушек-подростков и женщин является причиной формирования стойких ониходистрофий.

**Хейлофагия** — навязчивое облизывание или прикусывание красной каймы губ. На губах при этом образуются ссадины, трещины, кровоизлияния и корочки (рис. 9). Привычка покусывать губы у детей младшего возраста нередко формируется на фоне атопического хейлита, который сопровождается ксерозом и раздражением красной каймы губ. При хейлофагии может формироваться порочный круг: сухость красной каймы губ—зуд—облизывание и покусывание губ, последнее на короткий промежуток времени уменьшает ощущение стянутости и зуда.

Часто встречающимся проявлением самоповреждения является **хейлотилломания** — навязчивое пощипывание своих губ. Данные повторяющиеся действия могут быть сформированы при хроническом атопическом хейлите как привычное удаление с губ сухих корочек и чешуек.

**Дерматотлазия** — навязчивое состояние, сопровождающееся желанием вызвать у себя раздражение кожи путем ее разминания, растирания, пощипывания, в результате чего возникают очаговые повреждения кожи в виде эксфолиаций и/или лихенификации (рис. 10).

**Диагностика** патомимий основывается на данных анамнеза, типичных клинических проявлениях, результатах гистологического исследования, а также на заключении после консультации психоневролога или психиатра.

**Лечение.** В схеме лечения пациентов с патомимиями можно выделить два основных направления.

1. Предотвращение воздействия на ребенка стрессорных факторов (психотравмирующей ситуации) и выявление психогенного расстройства. Если самоповреждения не представляют собой тяжелое психическое расстройство, то в этом случае эффективным является техника когнитивно-поведенческой психотерапии. Нередко доверительная беседа ребенка с педиатром или детским психоневрологом позволяет определить стрессорный фактор, спровоцировавший начало патомимий. Психологическая беседа с родителями (если ребенок маленький) или с подростком (даже лучше без присутствия родителей) должна быть тактичной, направлена на пошаговый опрос для установления истинных причин поражения кожи. Детям с наличием тяжелых форм психических расстройств рекомендуется проводить медикаментозное лечение

психотропными препаратами, нередко в условиях стационара психоневрологической направленности.

2. Непосредственное воздействие на пораженный участок кожных покровов наружными препаратами, способствующими скорейшему заживлению. В своей практике для терапии повреждений кожи (эрозий, ссадин, ран и т. д.), вызванных аутодеструкцией, мы рекомендуем сочетать наружное применение растворов анилиновых красителей (бриллиантовый зеленый, фуксин, метиленовый синий и т. д.) и кремов или мазей, стимулирующих регенерацию и смягчающих кожу.

Нанесение растворов анилиновых красителей на эрозии и/или корки подсушивает экссудативные элементы и предотвращает вторичное инфицирование. Для детей и подростков наличие на коже окрашенных анилиновыми красителями участков психологически останавливает от дальнейшего повреждения кожи: свежие эрозии будут значительно выделяться на фоне цветных элементов и привлекать внимание родителей и врачей. Экскориации на лице и других косметически значимых зонах следует подсушивать спиртовыми растворами.

После подсушивания травмированных участков кожи следует наносить на корки заживляющие и регенерирующие кремы или мази. Данные препараты будут оказывать двойное действие. Во-первых, они непосредственно влияют на процессы регенерации тканей благодаря входящим в их состав активным компонентам, а во-вторых, жирная питательная основа будет смягчать уже имеющиеся корки, уменьшать субъективные ощущения зуда и стянутости кожи, разрывая тем самым зудо-расчесывательный порочный круг [24]. Актуальным наружным препаратом в комплексном лечении патомимий у детей является мазь Бепантен. Эффективность мази Бепантен в терапии аутодеструктивных повреждений у детей определяется двумя факторами: основой и действующим веществом. Действующим веществом в мази Бепантен является 5% декспантенол (провитамин В<sub>5</sub>). При проникновении в кожу декспантенол превращается в пантотеновую кислоту, структурный элемент коэнзима А. Коэнзим А является ключевым элементом цикла Кребса, генерирующего энергию, необходимую для процессов регенерации и функционирования организма. В исследованиях также было выявлено влияние декспантенола на миграцию и пролиферацию фибробластов, а также отмечалась его выраженная противовоспалительная активность [25, 26].

Мазевая основа Бепантена включает в себя ланолин, с помощью которого препарат покрывает эрозии и корки тонкой пленкой, предотвращая испарение воды и обеспечивая постепенное проникновение действующих веществ. Отличает мазь Бепантен от других препаратов, содержащих декспантенол, высокое содержание натурального ланолина (250 мг на 1000 мг мази) и полное отсутствие консервантов в составе, что позволяет применять препарат даже у детей младше-



Рис. 10. Дерматогликогеноз у подростка после разминания кожи кисти

го возраста и препятствует развитию аллергических реакций. Мазевая основа Бепантена смягчает и увлажняет кожу, уменьшает зуд и чувство стянутости кожи, которые нередко являются пусковыми моментами развития самоповреждений у детей.

Уникальная комбинация ланолиновой основы и 5% декспантенола в мази Бепантен оказывает на кожу противовоспалительное, регенерирующее и смягчающее действие, что позволяет применять данный препарат в терапии различных проявлений патомимий у детей как в составе комплексной терапии (например, в сочетании с психотропными препаратами), так и в качестве монотерапии при легких транзиторных формах.

### Заключение

Аутоагрессивные повреждения в детской практике встречаются очень часто, имеют разнообразные клинические проявления и могут служить симптомом тяжелых психических расстройств. Несмотря на то что общее лечение патомимий будет зависеть от степени выраженности и проявлений психического заболевания, наружная терапия во всех случаях одинакова и будет способствовать профилактике вторичного инфицирования и ускорению регенерации кожного дефекта. ■

## Литература

- Summey B. T. Jr., Yosipovitch G. Pharmacologic advances in the systemic treatment of itch. *Dermatol. Ther.* 2005; 18: 328.
- Ikoma A. Neurobiology of pruritus. *Nature Rev. Neurosci.* 2006; 7: 535.
- Dalgard F. Self-reported skin morbidity among adults: Associations with quality of life and general health in a Norwegian survey. *J. Investig Dermatol. Symp. Proc.* 2004; 9: 120.
- Gupta M., Gupta A., Ellis C.N., Voorhees J.J. Some psychosomatic aspects of psoriasis. *Adv Dermatol* 1990; 5: 21—30.
- Nikol'skij P. V. Prichiny kozhnyh boleznej. (Vstup. lekcija, chit. v Imp. Varshavsk. un-te 1-go sent. 1900 g.) Varshava: tip. Varshavskogo uchebnogo okruga, 1901. [Никольский П. В. Причины кожных болезней. (Вступ. лекция, чит. в Имп. Варшавск. ун-те 1-го сент. 1900 г.) Варшава: тип. Варшавского учебного округа, 1901.]
- Sack W. Haut und Psyche. In: Jadassohn J. (Hrsg.). *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.* Berlin: Springer. 1933.
- Anzieu, Didier. (1974). *Le Moi-peau.* Nouvelle Revue de psychanalyse, 9. 195—208.
- Ahmed S., Stacey J. "Introduction: Dermoglyphies," in *Thinking Through the Skin*, eds S. Ahmed and J. Stacey. 2001. London: Routledge. 1—18.
- Bick E. "Further Considerations on the Function of the Skin in Early Object Relations," in *Surviving Space: Papers on Infant Observation*, ed. A. Briggs. 2002. London: Karnac, 60—71.
- Alexander F. *Psychosomatic medicine.* New York: Norton 1950.
- Smulevich A. B. Dorozhenok I. YU., Ivanov O. L., L'vov A. N. Problemy psihodermatologii: sovremennye aspekty. *Ros. zhurn. kozhn. i ven. bol.* 2005; 6: 33—40. [Смудевич А. Б. Дороженок И. Ю., Иванов О. Л., Львов А. Н. Проблемы психодерматологии: современные аспекты. *Рос журн кожн вен бол* 2005; 6: 33—40.]
- L'vov A. N. Osobennosti psihosomaticeskogo statusa u bol'nyh atopicheskim dermatitom i puti ih kompleksnoj korrekcii. Avtoref. ... dis. kand. med. nauk. M., 2001/ [Львов А. Н. Особенности психосоматического статуса у больных атопическим дерматитом и пути их комплексной коррекции. Автореф. ... дис. канд. мед. наук. М 2001.]
- Gieeler U., Stangier U., Brähler E. *Hauterkrankungen in psychologischer Sicht.* Göttingen.—Bern—Toronto—Seattle 1995.
- Griesemer R. Emotionally triggered disease in a dermatologic practice *Psychiatr Ann* 1978; 8: 49—56.
- Gupta M., Gupta A. Psychodermatology: An update. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34 (6): 1030—1046.
- Griesemer R, Nadelson T. Emotional Aspects of Cutaneous Disease. In: *Dermatology in general medicine.* Eds: T. B. Fitzpatrick et al. New York: McGraw — Hill 1979; 234—50.
- Wittkower E., Russel B. *Emotional factors in skin diseases.* Cassel & Co, London 1953.
- Mechanic, D. Stress, illness and illness behaviour. *J Human Stress* 1976; 2: 2—6.
- Terent'eva N. A., Fragina A. V. Psihopatologicheskie aspekty patomimii: na modeli nevroticheskikh ehkskoriacij. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya.* 2002; 4: 160—162. [Терентьева Н. А., Фрагина А. В. Психопатологические аспекты патомимии: на модели невротических эксфолиаций. *Психиатрия и психофармакотерапия* 2002; 4: 160—162.]
- Ruzhenkov V. A., Ruzhenkova V. V. Nekotorye aspekty terminologii i klassifikacii autoagressivnogo povedeniya. *Suicidologiya.* 2014; 1: 41—51. [Руженков В. А., Руженкова В. В. Некоторые аспекты терминологии и классификации аутоагрессивного поведения. *Суицидология* 2014; 1: 41—51.]
- Aleksandrovskij YU. A. Pogranichnye psichicheskie rasstrojstva. *Medicina* 1993. 400 str. [Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства. *Медицина* 1993. 400 стр.]
- Smulevich A. B., Ivanov O. L., L'vov A. N. Patomimii psihopatologiya autoagressii v dermatologicheskoj praktike. *MIA.* 2012; 160 s. [Смудевич А. Б., Иванов О. Л., Львов А. Н. Патомимии психопатология аутоагрессии в дерматологической практике. *МИА* 2012; 160.]
- Brocq L. Acne excooriee des jeunes filles. *Rev Gen Clin Ther* 1898; 12: 193—197.
- Tamrazova O. B., Stadnikova A. S. Novye predstavleniya ob etiopatogeneze atopicheskogo dermatita i taktike vedeniya bol'nyh. *Consilium Medicum (Pediatriya).* 2015; 1: 64—65. [Тамразова О. Б., Стадникова А. С. Новые представления об этиопатогенезе атопического дерматита и тактике ведения больных. *Consilium Medicum (Педиатрия)* 2015; 1: 64—65.]
- Lacroix B., Didler E., Grenier J. F. Role of pantothenic and ascorbic acid in wound healing processes: in vitro study on fibroblasts. *Internat J Vit Nutr Res/* 1988; 58: 407—413.
- Grenier J. F., Aprahamifn M., Genot C. Pantothenic acid (Vitamin B5) efficacy on wound healing. *Acta Vitaminol Enzymol* 1982; 4: 81—85.

### об авторах:

О.Б. Тамразова — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, Москва

М.А. Гуреева — ассистент кафедры дерматовенерологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, Москва

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

# Принципы терапии атопического дерматита в детском возрасте в аспекте современных представлений о патогенезе заболевания

Н. Н. Мурашкин<sup>1,2,3</sup>, Э. Т. Амбарчян<sup>1</sup>, А. И. Материкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России  
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1

<sup>2</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП  
121359, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, с.1А

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Приведены данные о ключевых звеньях патогенеза атопического дерматита у детей. Освещены современные подходы к топической терапии атопического дерматита у детей. Представлены современные алгоритмы проактивной терапии и контроля над течением заболевания.

Ключевые слова: **атопический дерматит, дети, ингибиторы кальциневрина, пимекролимус.**

Контактная информация: m\_nn2001@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (3): 85—88.

# Principles therapy of atopic dermatitis in childhood in the aspect of modern concepts of the pathogenesis of the disease

N. N. Murashkin<sup>1,2,3</sup>, E. T. Ambarchyan<sup>1</sup>, A. I. Materikin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Institution “Scientific Center of Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Lomonosovsky prosp., 2, bldg 1, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Central state medical academy of department of presidential affairs  
Marshala Timoshenko str.,19, s.1A, Moscow, 121359, Russia

<sup>3</sup> M. Sechenov First Moscow State Medical University  
Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russia

The article contains data on the key links in the pathogenesis of atopic dermatitis in children. The authors of the article have covered modern approaches to topical therapy of atopic dermatitis in children. Modern algorithms of proactive therapy and control over the course of the disease are presented.

Key words: **atopic dermatitis, children, calcineurin inhibitors, pimecrolimus.**

Corresponding author: m\_nn2001@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 3: 85—88.

■ Атопический дерматит (АД; син. — атопическая экзема) является распространенным хроническим заболеванием, в патогенезе которого играют роль генетические, иммунные и экологические факторы. По различным данным, АД страдают от 10 до 15% детей во всем мире [1]. Заболевание характеризуется повторными эпизодами обострений и ремиссий, что негативно сказывается на качестве жизни всей семьи в целом. Актуальность проблемы у практикующих детских дерматологов объясняется тем, что дебют АД приходится на первые 6 мес. жизни у 48—75% пациентов, а до 5 лет — у 80—85% [2]. АД, как и пищевая аллергия, нередко считается начальной стадией «атопического марша», который при длительном контакте аллергенов с кожей приводит к развитию таких патологических состояний, как бронхиальная астма и аллергический риноконъюнктивит [3]. Учитывая факт, что до 71,3% детей с АД в будущем будут страдать вышеуказанными состояниями, невозможностью излечения, основной целью дерматологов, педиатров и аллергологов является установление полного раннего контроля над заболеванием [4]. Дерматоз широко распространен в младенческом возрасте, но непрерывно рецидивирующее течение также может сохраняться и в более старшем возрасте. В зависимости от тяжести течения, так или иначе, пациентам требуется достаточно часто придерживаться поддерживающей терапии различными средствами, эффективность которой зависит от множества факторов.

Этиология и патогенез АД являются очень сложными, и представление об этом недуге за последние десятилетия значительно изменилось. Ранее, в течение длительного времени, основную причинную роль возлагали на IgE-ассоциированные аллергены, приводило множество исследований гуморального и Т-клеточного иммунного ответа. В настоящее время считается, что АД является результатом взаимодействия между генами предрасположенности и факторами окружающей среды [5]. Так, генетический фактор при АД объясняется мутациями в генах филаггрина, лорикрина, SPINK5 и др., в конечном итоге приводящими к нарушениям барьерной функции кожи [6]. В результате происходит активная трансэпидермальна́я потеря воды, формируется патологическая сухость кожи, что обуславливает транскутанное проникновение аллергенов, а также повышается риск присоединения вторичной инфекции, чаще колонизации *S. aureus*. У части пациентов, при отсутствии генетических мутаций, барьерная дисфункция обусловлена такими триггерами, как моющие средства, экзогенные протеазы и множественные эксфолиации в результате зуда [7]. В работе T. Werfel и соавт. изучена теория чрескожной сенсибилизации к аллергенам у новорожденных. Авторами на примере новорожденных выявлено, что нарушение барьерной функции кожи является негативным прогностическим фактором, который приводит в конечном итоге к пищевой аллергии. Выявленная особенность заключается в том, что обнаружен-

ные изменения на коже преимущественно локализируются на открытых участках кожи, подвергшихся воздействию аэроаллергенов, что отражает непосредственное проникновение аллергенов в кожу у пациентов с АД [8].

T. Bieber в своих работах осветил роль Th1- и Th2-лимфоцитов в процессе сенсибилизации при АД. Th2-лимфоциты секретируют провоспалительные цитокины, в том числе интерлейкины ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, а также стимулируют гуморальный иммунный ответ в острую фазу. В хронизации процесса играют роль Th1-лимфоциты, секретируя другие провоспалительные цитокины, в том числе и интерферон- $\gamma$ , ИЛ-12, ИЛ-11, ИЛ-18, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и фактор роста опухоли  $\beta$ . В результате этого возникает повышенная выработка аллергенспецифического иммуноглобулина E (IgE) и усиление воспалительных реакций путем накопления эозинофилов и моноцитов-макрофагов в коже [9].

Ввиду хронического течения пациенты, страдающие АД, нуждаются в долгосрочной и рациональной противовоспалительной терапии. Контроль течения АД является самой важной целью специалистов, для достижения которой необходимо решение таких задач, как восстановление барьерной функции кожи, подавление микробной колонизации, подавление воспаления. Терапия АД должна быть подобрана в зависимости от тяжести течения заболевания, специфики клинической картины. Топические глюкокортикостероиды (ГКС) показали высокую эффективность в период обострения АД, в связи с чем являются препаратами выбора в острой стадии. Применение топических ГКС в качестве поддерживающей терапии АД повышает риск возникновения побочных эффектов. В результате трансдермальной абсорбции возможны нежелательные эффекты, такие как атрофия кожи, стрии, гипертрихоз, стероидные акне и инфекционные осложнения. Вышеуказанные явления могут возникать даже при применении топических ГКС в интермиттирующем режиме. Следует подчеркнуть, что актуальность проблемы сохраняется даже при соблюдении базисной наружной терапии с предварительным применением эмолентов до нанесения на очаги поражения топических ГКС.

Появление топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) в качестве средств терапии легкой и среднетяжелой форм АД как в период обострения, так и в качестве поддерживающей терапии явилось прорывом в лечении. Данный факт доказывает множество краткосрочных и долгосрочных исследований, особенно последнего десятилетия [10, 11]. Существующие данные о наличии субклинического воспаления у пациентов, страдающих АД, явились стимулирующим фактором для понимания необходимости проактивного лечения с целью предотвращения клинического рецидива заболевания и увеличения времени ремиссии [12, 13].

Для лечения АД разработаны два препарата, оказывающие одинаковое действие в виде ингибирования



кальциневрина: пимекролимус 1% крем (терапия детей и взрослых с легкой и средней степенью тяжести заболевания) и такролимус мазь (0,03% и 0,1% для применения у детей и взрослых со средней и тяжелой степенью заболевания), но отличающиеся селективностью действия. ТИК дают положительный эффект при АД, уменьшая воспалительную инфильтрацию и высвобождение провоспалительных цитокинов в кожу. Механизм действия (ТИК) основывается на ингибировании фосфатазной активности кальциневрина, что приводит к невозможности дефосфорилирования и транслокации ядерного фактора активированных Т-клеток, необходимого для инициации трансскрипции генов, кодирующих продукцию провоспалительных цитокинов.

В отличие от местных кортикостероидов длительное использование ТИК не несет риск развития атрофии кожи, не вызывает нарушение функции эпидермального барьера, не обладает высоким уровнем трансдермального проникновения, и поэтому они целесообразны для лечения АД, особенно в чувствительных участках кожи (например, лицо или половые органы). Так, у пациентов с тяжелым течением АД длительное применение топических ГКС в периорбитальной области влечет за собой риск возникновения вазоконстрикции и глаукомы, что также подчеркивает актуальность группы препаратов ТИК [14]. Самым частым побочным действием при применении ТИК является чувство жжения, которое компенсируется предварительным охлаждением препарата перед применением. Также во время терапии ТИК следует избегать чрезмерного воздействия естественного или искусственного солнечного света. В 2007 г. F. Arrelano и соавт. провели исследование, по данным которого нет научной обоснованности повышения риска возникновения таких серьезных осложнений, как лимфома кожи или меланома, при применении ТИК [15].

За последние 15 лет проведено достаточное количество крупных клинических исследований безопасности и эффективности применения пимекролимуса 1% в терапии АД, в которых приняли участие более 4000 детей раннего возраста. Опубликованные в 2015 г. результаты пятилетнего исследования *Petite* с участием 2418 детей в возрасте от 3 до 12 мес. отразили сопоставимую эффективность пимекролимуса 1% и топических ГКС I и II классов. У 36% пациентов при применении пимекролимуса отмечалось контролируемое течение АД и не возникало необходимости в применении топических ГКС, что дает основание сделать вывод о стероидсберегающем эффекте действия пимекролимуса. Результаты данного исследования также продемонстрировали максимальную эффективность 1% крема пимекролимуса, выражавшуюся в четырехкратном снижении площади пораженной кожи к 21-му дню применения. Это объясняется тем, что пимекролимус, являясь более липофильным, чем такролимус, приводит к медленному проникновению препарата из рогового слоя, богатого липидами, в нижние слои эпидермиса [16]. Данный факт коренным

образом меняет представление о правилах и длительности назначения крема пимекролимуса в практическом здравоохранении. Следовательно, основанием для назначения данного препарата является контроль над обострением заболевания, пролонгация ремиссии и длительная поддерживающая терапия [17].

В исследовании R. Kaufmann и соавт. продемонстрирован другой положительный терапевтический эффект применения пимекролимуса 1%. Ввиду воздействия ТИК на нервные окончания происходит уменьшение зуда уже через 48 ч у 56% пациентов, получающих в терапии пимекролимус 1% [18].

В отличие от истинных иммуносупрессивных препаратов применение пимекролимуса 1% не ассоциировано с повышением риска вторичного инфицирования. Необходимо учитывать, что повышенная бактериальная колонизация при АД обусловлена в первую очередь нарушением барьерной функции кожи и клеточного иммунитета [19].

С учетом современных терапевтических возможностей сформулированы более рациональные подходы к терапии АД. T. Luger и соавт. предложили новый алгоритм лечения дерматоза у детей с легкой и средней степенью заболевания [20]:

- купание в теплой воде в течение 5 мин в режиме каждый день или через день;
- в целях сохранения влажности кожи после купания использовать полотенце промокающими движениями;
- в период обострения АД легкой степени тяжести применять пимекролимус 1% в режиме 2 раза в день до исчезновения симптомов;
- в период обострения АД средней степени тяжести применять пимекролимус 1% в режиме 1—2 раза в день, но только через 3—4 дня терапии топическими ГКС (после снятия острого воспаления). Продолжительность терапии пимекролимусом до полного регресса клинических проявлений;
- для пациентов с рецидивирующим течением АД средней степени тяжести применять пимекролимус 1% ежедневно в течение 3 мес. и далее использовать его в интермиттирующем режиме под контролем дерматолога;
- при любой вышеуказанной клинической ситуации рекомендовано использование эмолентов.

## Заключение

В настоящее время разработаны новые современные подходы к топической терапии АД. Учитывая специфику заболевания, характеризующуюся рецидивирующим течением, интегральный подход к тактике терапии с применением пимекролимуса 1% является эффективным и безопасным. Соблюдая современные алгоритмы, представляется возможным контролировать один из самых распространенных дерматозов детского возраста. ■

## Литература

- Schultz Larsen F. (1993) The epidemiology of atopic dermatitis. Monographs in allergy 31: 9—28.
- Huang C., Sheng Y. Pimecrolimus Cream 1% in the Management of Atopic Dermatitis in Pediatric Patients: A Meta-Analysis. Brandner JM, ed. PLoS ONE. 2014; 9.
- Spergel J.M., Paller A.S. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112 (Suppl 6): S 118—S127.
- Kapoor R., Menon C., Hoffstad O., Bilker W., Leclerc P., Margolis D. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 9: 68—73.
- Carr W.W. Topical Calcineurin Inhibitors for Atopic Dermatitis: Review and Treatment Recommendations. *Paediatric Drugs* 2013; 15 (4): 303—310.
- Proshutinskaya D.V. Atopicheskiy dermatit u detey. *Sovremennyy algoritm lecheniya i kontrolya nad zabolevaniyem. Vestnik dermatologii i venerologii* 2016; 2: 65—70. [Прошутинская Д.В. Атопический дерматит у детей. Современный алгоритм лечения и контроля над заболеванием. *Вестник дерматологии и венерологии* 2016; (2): 65—70.]
- Kezic S., Novak N., Jakasa I., et al. Skin barrier in atopic dermatitis. *Front Biosci* 2014; 19: 542—56.
- Werfel T., Heratizadeh A., Niebuhr M., Kapp A., Roesner L.M., Karch A., et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 96—103.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2010; 22 (2): 125—137.
- Hanifin J.M., Paller A.S., Eichenfield L., Clark R.A., Korman N., Weinstein G. et al. US Tacrolimus Ointment Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus ointment treatment for up to 4 years in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 (2, Suppl. 2): S 186—94.
- Simon D., Lubbe J., Wuthrich B., Wiesner A., Weber M.M., Laffitte E., Anliker M.D., Schoni M.H., Braathen L.R., Schmid-Grendelmeier P., Gilgen Bobalj N., Schneider D.: Benefits from the use of pimecrolimus-based treatment in the management of atopic dermatitis in clinical practice: analysis of a Swiss cohort. *Dermatology* 2006; 213: 313—318.
- Mihm M.C., Soter N.A., Dvorak H.F., Austen K.F.: The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1976; 67: 305—312.
- Bangert C., Strober B.E., Cork M., Ortonne J.P., Luger T., Bieber T., Ferguson A., Ecker R.C., Kopp T., Weise-Riccardi S., Guettner A., Stingl G. Clinical and Cytological Effects of Pimecrolimus Cream 1% after Resolution of Active Atopic Dermatitis Lesions by Topical Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *Dermatology* 2011; 222: 36-48.
- Carr W.W.: Topical Calcineurin Inhibitors for Atopic Dermatitis: Review and Treatment Recommendations. *Paediatr Drugs*. 2013 Aug; 15 (4): 303—310.
- Arellano F.M., Wentworth C.E., Arana A., Fernandez C., Paul C.F. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2007; 127: 808—816.
- Sigurgeirsson B., Boznanski A., Todd G., et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics* 2015; 135: 597—606.
- Billich A., Aschauer H., Aszodi A., et al. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int J Pharm* 2004; 269: 29—35.
- Kaufmann R., Folster-Holst R., Hoger P., et al. Onset of action of pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic eczema in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1183—8.
- Lübbe J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 641—54.
- Luger T., De Raeye L., Gelmetti C. et al. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 758—66.

### об авторах:

Н.Н. Мурашкин — д.м.н., зав. отделением дерматологии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва  
 Э.Т. Амбарчян — младший научный сотрудник, врач отделения дерматологии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, Москва  
 А.И. Материкин — врач отделения дерматологии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, Москва

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье



# ЭЛИДЕЛ

пимекролимус

**Элидел помогает  
эффективно  
и бережно лечить  
атопический дерматит\***



- НЕГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ С ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ВОСПАЛЕНИЕ В КОЖЕ<sup>1</sup>
- ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ УЧАСТКОВ КОЖИ: ВЕКИ, ЛИЦО, ШЕЯ<sup>2</sup>
- УМЕНЬШАЕТ НЕОБХОДИМОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТКС<sup>2</sup>

форма выпуска 15г и 30г в тубе

ЭЛИДЕЛ/ELIDEL® (пимекролимус). Краткое описание.

Крем 1% (10 мг/1г) 15г и 30г в тубе.

**Показания:** Атопический дерматит (экзема). Препарат показан для кратковременного и длительного лечения атопического дерматита у взрослых, подростков и детей с 3-х месяцев.

**Способ применения:** Лечение следует начинать при первых проявлениях заболевания для предотвращения резкого развития его обострения. Крем Элидел наносят 2 раза в день тонким слоем на пораженную поверхность и осторожно втирают до полного впитывания. Можно наносить на кожу любых частей тела, включая голову, лицо, шею, а также на области опрелостей. Крем Элидел следует применять до полного исчезновения симптомов заболевания. После прекращения лечения, во избежание последующих обострений, при первых признаках рецидива атопического дерматита терапию следует возобновить. Смягчающие средства можно применять сразу после нанесения крема Элидел. Однако после водных процедур смягчающие средства следует применять перед нанесением крема Элидел. Учитывая незначительное системное всасывание пимекролимуса, ограничений общей суточной дозы наносимого препарата, площади обрабатываемой поверхности кожи или длительности лечения не существует.

**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к пимекролимусу или любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 3-х месяцев. Не следует наносить на участки кожи, пораженные острой вирусной, бактериальной или грибковой инфекцией.

**Меры предосторожности:** Крем Элидел не следует наносить на участки кожи с возможным озлокачествлением или диспластическими изменениями, при тяжелых формах воспаления кожи или при нарушении целостности кожных покровов. Крем Элидел не рекомендуется применять при синдроме Нетертона или при тяжелых формах воспаления или поражения кожи. Следует соблюдать осторожность при развитии лимфаденопатии. В случае бактериального или грибкового поражения кожи применение крема Элидел на пораженных участках возможно только после излечения инфекции. При попадании крема Элидел в глаза, на слизистые оболочки (ротовой или носовой полости) следует немедленно удалить крем и промыть глаза и слизистые проточной водой. Во время применения крема Элидел следует избегать или свести к минимуму воздействие солнечных лучей и искусственной инсоляции. Следует соблюдать осторожность при нанесении крема Элидел при беременности и в период грудного вскармливания. Кормящие женщины не должны наносить крем Элидел на область молочных желез.

**Взаимодействия:** потенциальные взаимодействия крема Элидел с другими препаратами не изучались. Учитывая, что системная абсорбция пимекролимуса очень незначительна, какие-либо взаимодействия крема Элидел с препаратами для системного применения маловероятны. При применении крема Элидел у детей в возрасте от 2-х лет и старше препарат не оказывал влияния на эффективность вакцинации. Не рекомендуется применение препарата в области вакцинации до тех пор, пока сохраняются местные проявления поствакцинальной реакции.

**Побочные реакции:** Незначительные проходящие реакции в месте нанесения, такие как чувство тепла и/или жжения. При значительной выраженности этих реакций следует проконсультироваться у врача. Очень часто: жжение в месте нанесения крема. Часто: местные реакции (раздражение, зуд и покраснение кожи), кожные инфекции (фолликулит).

**Условия отпуска:** по рецепту. **Подробная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.**

\*Атопический дерматит легкой и средней степени тяжести  
1. Grassberger et al. Br J Dermatol 1999; 141:264-73  
2. Zuberbier et al. J Allergy Clin Immunol 2001 Aug; 108 (2 Pt 1): 275-80 Ring et al. EADV 2008; 22:195-203. Пер. уд.: P.N014689/01. RU.ELI.17.04.02 Visual

**МЕДА**

ООО «МЕДА Фарма»  
109028, г. Москва, Серебрянская наб., БЦ Серебряный город,  
Северная сторона, 9 этаж, +7 (495) 660-53-03.

Для медицинских и фармацевтических работников



# Отесла

АПРЕМИЛАСТ ТАБЛЕТКИ

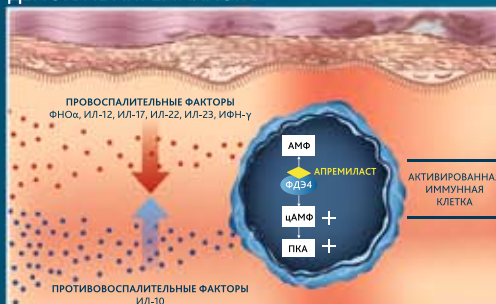
**БЕРЕЖНО  
ВОЗВРАЩАЕТ  
РАДОСТЬ ЖИЗНИ**

◆ **ЭФФЕКТИВЕН ПРИ РАЗЛИЧНЫХ  
ПРОЯВЛЕНИЯХ ПСОРИАЗА  
И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА** <sup>1-4</sup>

◆ **БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ  
БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ  
ПРИМЕНЕНИИ** <sup>4-5</sup>

◆ **НЕ ТРЕБУЕТСЯ СПЕЦИАЛЬНЫЙ  
ЛАБОРАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ** <sup>4-5</sup>

### ДЕЙСТВИЕ АПРЕМИЛАСТА



АМФ – аденозинмонофосфат, cАМФ – циклический АМФ, PKA – протеинкиназа А, ФДЭ4 – фосфодиэстераза 4

**1 Отесла  
ПЕРВЫЙ**  
ИНГИБИТОР  
ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 4  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА И  
ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

*Отесла, ингибируя ФДЭ4, увеличивает уровень cАМФ, что ведет к подавлению воспалительного процесса за счет воздействия на про- и противовоспалительные факторы*

Регистрационный номер: ЛП-003829 от 08.09.2016

Торговое название: Отесла

Международное непатентованное название: апремиласт

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты

Показания

Псориаз. Лечение активного псориазического артрита (ПА) у взрослых в монотерапии или в комбинации с противоревматическими болезне-модифицирующими средствами (БМДС) при недостаточном ответе или при непереносимости предшествующей терапии БМДС.

Псориаз. Лечение бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у взрослых при недостаточном ответе, наличии противопоказаний или непереносимости другой базисной противовоспалительной терапии, включая циклоспорин, метотрексат или лекарственные средства, применяемые вместе с ультрафиолетом А облучением (ПУВА).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к апремиласту или другим компонентам, входящим в состав препарата;
- Беременность;
- Детский возраст до 18 лет (недостаточно клинического опыта).

Состояние беременности

- У пациентов с редкими наследственными нарушениями в виде непереносимости галактозы или с врожденной недостаточностью лактазы или с нарушениями всасывания глюкозы-галактозы (препарат содержит лактозу);
- У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы», «Особые указания»);
- У пациентов с недостаточной массой тела (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины, способные к деторождению. До начала лечения

необходимо исключить беременность. Женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективный метод контрацепции во время терапии.

Беременность. Данные о применении апремиласта у беременных женщин ограничены. Апремиласт противопоказан при беременности. У мышей и обезьян его эффекты заключаются в эмбриофатальных потерях, снижении веса плода и задержке оксификации у мышей при дозах выше, чем максимальные дозы для человека. Если воздействие составляет 1/3 от уровня клинической экспозиции, то негативное действие не развивается (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Период грудного вскармливания. Апремиласт обнаруживался в молоке мышей (см. раздел «Фармакологические свойства»). Неизвестно, поступает ли апремиласт или его метаболиты в молоко человека. Так как нельзя исключить риск нежелательного воздействия на ребенка при грудном вскармливании, то апремиласт не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность. Данные о влиянии на фертильность у человека отсутствуют. В экспериментах на мышах не обнаружено нежелательного влияния на фертильность самок при экспозиции апремиласта в 3 раза выше клинической, а у самок – при экспозиции, сравнимой с клинической. Данные по неклиническому изучению фертильности представлены в разделе «Фармакологические свойства».

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Лечение препаратом Отесла может назначать только специалист, имеющий достаточный опыт в диагностике и лечении псориаза и псориазического артрита. Покрытые оболочкой таблетки нужно проглатывать целиком, желательно запивая их водой. Принимать вне зависимости от времени приема пищи.

Дозы

Рекомендуемая доза препарата Отесла – 30 мг внутрь 2 раза в день, утром и вечером, с интервалом примерно 12 часов. Требуется начальное титрование дозы, как показано в Таблице 1. После первого титрования повторного титрования не требуется.

Побочные эффекты

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакци-

Таблица 1: Схема титрования дозы

ДЕНЬ 1		ДЕНЬ 2		ДЕНЬ 3		ДЕНЬ 4		ДЕНЬ 5		ДЕНЬ 6 И ДАЛЕЕ	
УТРО	ВЕЧЕР	УТРО	ВЕЧЕР	УТРО	ВЕЧЕР	УТРО	ВЕЧЕР	УТРО	ВЕЧЕР	УТРО	ВЕЧЕР
10мг		10мг	10мг	10мг	20мг	20мг	20мг	20мг	30мг	30мг	30мг

ми (НПР) в ходе клинических исследований III фазы были нарушения со стороны ЖКТ – диарея (15,7%) и тошнота (13,9%). В основном эти нарушения были легкой или средней степени тяжести и только 0,3% от каждой из этих НПР были расценены как тяжелые. Эти НПР возникли преимущественно в первые 2 недели лечения и обычно исчезали через 4 недели. Другими частыми НПР были инфекции верхних дыхательных путей (8,4%), головная боль (7,9%) и головная боль напряжения (7,2%). В целом, большинство НПР были легкой или средней степени тяжести.

Реакции гиперчувствительности редко регистрировали в ходе клинических исследований апремиласта при псориазическом артрите (1945 пациентов) и псориазе (1184 пациента). Ифекционные и паразитарные заболевания: бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: снижение аппетита. Нарушения психики: бессонница. Нарушения со стороны нервной системы: мигрень, головная боль напряжения, головная боль. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, диспепсия, частый стул, боль в верхних отделах живота, болезнь гастроэзофагеального рефлюкса. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: боль в спине. Общие расстройства и нарушения в месте введения: утомляемость. Лабораторные и инструментальные данные: снижение массы тела.

Передозировка

Апремиласт изучали на здоровых добровольцах в максимальной

суточной дозе 100 мг (по 50 мг 2 раза в день) в течение 4,5 дней без признаков дозозамещающей токсичности. При передозировке рекомендуется наблюдение за симптомами и признаками НПР. При необходимости назначают симптоматическое и поддерживающее лечение.

Особые указания

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести доза препарата Отесла должна быть снижена до 30 мг 1 раз в день (см. раздел «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

У пациентов с недостаточной массой тела в начале курса терапии необходимо регулярно контролировать массу тела в процессе лечения. В случае необъяснимого или клинически значимого снижения массы тела необходимо провести тщательное медицинское обследование больного и рассмотреть вопрос о прекращении лечения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами: апремиласт не влияет на способность управлять автомобилем или на работу с механизмами. Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30°C. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: отпускают по рецепту.

Организация, принимающая претензии: Представительство корпорации «Селджин Интернашнл Холдингз Корпорейшн», Россия

125047, г. Москва, ул. 1-я Тверская-Ямская, д.21.

Телефон: 8 (495) 777 65 55.

Факс: 8 (495) 213 09 49.

